

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

DISSERTATION

Orbitofrontale Aktivierung und Aktivitätsdefizite gedächtnisassoziierter  
Hirnbereiche  
bei Patienten mit Schizophrenie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Elena Stritzke  
aus Berlin

Datum der Promotion: 08.12.2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	
<b>Abstract</b> .....	1
<b>1 Einleitung</b> .....	4
1.1 Vorstellung der Thematik und allgemeine Ziele der Arbeit .....	4
1.2 Der orbitofrontale Cortex .....	5
1.2.1 Anatomie und Einteilung .....	5
1.2.2 Vernetzung des OFC mit anderen Gehirnbereichen .....	6
1.2.3 Orbitofrontale Funktionen.....	7
1.2.3.1 OFC-Aktivierung durch Belohnung und Bestrafung: Sensorische Reize.....	7
1.2.3.2 OFC-Aktivierung durch Belohnung und Bestrafung: Abstrakte Reize .....	8
1.2.3.3 Läsionsstudien an nicht-menschlichen Primaten .....	9
1.2.3.4 Läsionsstudien an Menschen .....	9
1.3 Frontale bzw. orbitofrontale Dysfunktionen in Bezug auf die Erkrankung Schizophrenie.....	11
1.3.1 MRT-Untersuchungen des OFC .....	12
1.3.2 PET, SPECT und fMRT-Studien am OFC .....	12
1.3.3 Neuropsychologische Testung .....	13
1.4 Befunde gedächtnisassoziierter Hirnbereiche bei Patienten mit Schizophrenie .....	14
1.4.1 Mediotemporale Region (Hippocampus, Parahippocampus) .....	14
1.4.2 Posteriore Cingulum .....	15
1.4.3 Präfrontalcortex.....	17
1.5 Erläuterungen zur Auswahl technischer Untersuchungsverfahren .....	17
1.5.1 Das Elektroenzephalogramm und evozierte Potentiale .....	17
1.5.2 Quellenlokalisierung unter Anwendung von LORETA.....	19
1.6 Der probabilistische Object Reversal Test (pORT) .....	20
1.6.1 Der ORT als Vorläufermodell.....	20
1.6.2 Das Prinzip des pORT und seine Testanforderungen .....	20
1.6.3 Anwendung des pORT in anderen Untersuchungen.....	21
1.7 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit .....	21
1.7.1 pORT und OFC.....	21
1.7.2 pORT und Gedächtnis.....	23

2	<b>Methoden</b> .....	24
2.1	Patienten und gesunde Probanden.....	24
2.1.1	Rekrutierung.....	24
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	24
2.1.3	Beschreibung der Stichproben .....	25
2.2	Untersuchungsablauf.....	27
2.3	Beschreibung des pORT .....	27
2.4	Kriterien der pORT-Protokollauswertung .....	29
2.5	EEG.....	30
2.5.1	EEG-Aufzeichnung.....	30
2.5.2	Aufbereitung der Rohdaten.....	31
2.5.3	Evozierte Potentiale und Grand Average.....	32
2.5.4	Peakbestimmung evozierter Potentiale .....	32
2.6	LORETA: Quellenlokalisierung und Statistik .....	33
2.7	Ethische Implikationen .....	34
3	<b>Ergebnisse</b> .....	35
3.1	Soziodemographische Daten.....	35
3.2	PANSS-Ratingergebnisse .....	35
3.3	Auswertung der Testleistung im Untersuchungsverfahren pORT.....	35
3.4	Analyse der evozierten Potentiale.....	37
3.4.1	Grand Average .....	37
3.4.2	Statistische Auswertung der Latenzen der Peaks evozierter Potentiale.....	38
3.4.3	Statistische Auswertung der Amplitudengipfel der Peaks evozierter Potentiale.....	40
3.5	Quellenanalyse mit LORETA.....	43
3.5.1	Belohnung (post Stimulus) vs. Grundlinienaktivität: OFC.....	43
3.5.2	Bestrafung (post Stimulus) vs. Grundlinienaktivität: OFC.....	45
3.5.3	Neutral (post Stimulus) vs. Grundlinienaktivität: OFC .....	47
3.5.4	Gruppenvergleich für Belohnung, Bestrafung und Neutral: OFC .....	49
3.5.5	Gruppenvergleich für Belohnung, Bestrafung und Neutral: Mediotemporale Region, posteriores Cingulum und Präfrontalcortex .....	50
4	<b>Diskussion</b> .....	54
4.1	Übersicht der zentralen Studienergebnisse .....	54
4.2	Validität der Untersuchungsmethoden.....	54
4.2.1	Wahl der Stichprobe.....	54

4.2.2	EEG-Artefakte .....	55
4.2.3	Peakbestimmung der evozierten Potentiale und Grand Average.....	55
4.2.4	Quellenanalyse mit LORETA und Statistik.....	56
4.3	Hypothesenprüfung und Beurteilung .....	56
4.3.1	Erste Hypothese .....	56
4.3.2	Zweite Hypothese .....	59
4.3.3	Evozierte Potentiale: N100, P200 und P400 .....	61
4.3.4	Dritte Hypothese .....	63
4.3.5	Vierte Hypothese.....	66
5	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	71
6	<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	82
7	<b>Curriculum vitae</b> .....	83
8	<b>Danksagung</b> .....	84

## Abkürzungsverzeichnis

AVR	Average reference
BA	Brodmann Areal
EEG	Elektroenzephalogramm
EOG	Elektrookulographie
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
EP	Evoziertes Potential
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
HERA	Hemispheric encoding/retrieval asymmetry
ICA	Independent Component Analysis
ICD	International Classification of Diseases
IDED	Intradimensional/extradimensional
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
ISI	Interstimulus-Intervall
LORETA	Low Resolution Electromagnetic Tomography
LOS	Lateraler orbitaler Sulcus
MiOG	Mittlerer orbitofrontaler Gyrus
MOS	Medialer orbitaler Sulcus
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
OAT	Object Alternation Test
OFC	Orbitofrontaler Cortex
OMPFC	Orbitomedialer Präfrontalcortex
ORT	Object Reversal Test
OS	Olfaktorischer Sulcus
PANSS	Positiv- und Negativ-Syndrom Skala
PCC	Posteriorer cingulärer Cortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontalcortex
pORT	probabilistischer Object Reversal Test
PSP	Postsynaptisches Potential
rCBF	Regionaler cerebraler Blutfluss
RSC	Retrosplenialer Cortex
Roi	Region of interest
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SRLT	Simple Reversal Learning Test
SD	Standardabweichung
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
TOS	Transversaler orbitaler Sulcus
VS	Ventrales Striatum

## Abstract

Patienten mit Schizophrenie zeigen diverse kognitive Beeinträchtigungen, z. B. in den Bereichen Wahrnehmung, Denken, Affektivität oder soziale Interaktion. Bei manchen dieser Bereiche ist eine adäquate Verarbeitung von motivationalen Stimuli, die zu einem angemessenen Verhalten führen soll, von großer Bedeutung. Dem orbitofrontalen Cortex (OFC) wird eine Beteiligung an der Verarbeitung belohnender und bestrafender Stimuli zugeschrieben. Verschiedene Studien weisen zudem auf eine orbitofrontale Dysfunktion bei Patienten mit Schizophrenie hin. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die orbitofrontale Aktivität bei Patienten mit Schizophrenie mit Hilfe des Belohnungsparadigmas probabilistischer Object Reversal Test (pORT) gegenüber gesunden Probanden zu untersuchen.

Der pORT schließt aufgrund seiner Komplexität auch andere wichtige neuropsychologische Komponenten wie die Gedächtnisfunktion (Arbeits- und episodisches Gedächtnis) ein. Studien weisen mehrfach auf Gedächtnisstörungen bei Patienten mit Schizophrenie hin. Dabei zeigen sich auch funktionelle Defizite gedächtnisassoziierter Hirnbereiche wie der mediotemporalen Region (Hippocampus, Parahippocampus), des posterioren Cingulum und des Präfrontalcortex (PFC) bei den Patienten. In diesem Zusammenhang erfolgt mittels pORT ebenfalls eine Untersuchung gedächtnisassoziierter Hirnbereiche bei unseren Patienten.

Während der Durchführung des pORT wurden bei 21 Patienten mit Schizophrenie und 21 gesunden Probanden die Hirnströme mittels eines 32-Kanal-Elektroenzephalogramms (EEG) aufgezeichnet. Nach Aufarbeitung der EEG-Rohdaten einschließlich evozierter Potentiale wurde zur Lokalisation hirnelektrischer Quellen die Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) angewandt und mit dem im LORETA-Programm enthaltenen nonparametrischen voxelweisen LORETA-t-Test der Zeitbereich 80 - 480 ms post Stimulus untersucht.

Im Vergleich zu Gesunden zeigten die Patienten signifikante Defizite in der Testleistung im pORT. In der LORETA konnte bei beiden Teilnehmergruppen eine signifikant höhere orbitofrontale Aktivität durch belohnende, bestrafende und neutrale Rückmeldestimuli hervorgerufen werden. Signifikante Unterschiede in orbitofrontaler Aktivität im Gruppenvergleich zeigten sich nicht. Beim Vergleich gedächtnisassoziierter Hirnbereiche zwischen Patienten und Gesunden fand sich eine signifikant geringere Aktivität im parahippocampalen Gyrus, posterioren Cingulum und frontopolaren Präfrontalcortex für die bestrafenden und/oder neutralen Rückmeldestimuli bei den Patienten; im Hippocampus zeigte sich ein Trend zur geringeren Aktivität für den neutralen Stimulus bei den Patienten.

Unter Anwendung des pORT und der LORETA-Quellenanalyse ist es erstmals gelungen, orbitofrontale Quellen von evozierten Potentialen bei Patienten mit Schizophrenie darzustellen. Orbitofrontale Aktivitätsunterschiede im Gruppenvergleich wurden trotz einer schlechteren Testleistung der Patienten im pORT nicht gefunden. Es zeigten sich allerdings geringere Aktivierungen in der mediotemporalen Region, im posterioren Cingulum und im frontopolen Präfrontalcortex bei den Patienten. Störungen dieser Hirnbereiche scheinen somit zur Pathophysiologie der Erkrankung Schizophrenie beizutragen. Weitere Studien sind notwendig, um die genauen Funktionen dieser Bereiche (insbesondere des frontopolen PFC) bei mit dem Arbeits- und episodischen Gedächtnis verbundenen Aufgaben zu klären – vor allem in Bezug auf die Krankheit Schizophrenie.

Patients with schizophrenia show varied cognitive impairments, for example in domains of perception, thinking, affectivity or social interaction. In some of these domains an appropriate processing of motivational stimuli, which enables suitable behaviour, is of great importance. The orbitofrontal cortex (ofc) is attributed to participate in processing of rewarding and punishing stimuli. Furthermore several studies indicate an orbitofrontal dysfunction in patients with schizophrenia. The aim of the present study is to investigate the orbitofrontal activity in patients with schizophrenia compared to healthy controls by using the reward paradigm probabilistic Object Reversal Test (pORT).

Because of its complexity the pORT also involves other important neuropsychological components such as memory function (working- and episodic memory). Multiple studies indicate memory disorders in patients with schizophrenia. Also functional deficits of memory associated brain areas like mediotemporal region (hippocampus, parahippocampus), posterior cingulum and prefrontal cortex (pfc) were shown. In this context memory associated brain areas in our patients are examined by using pORT, too.

Brain waves of 21 patients with schizophrenia and 21 healthy controls were registered by using a 32-channel-EEG (encephalogram) during pORT-performance. After processing the EEG-raw data including evoked potentials the Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) was used to localize brain electrical sources. A nonparametric voxelwise LORETA-t-Test included in the LORETA-software examined the timeframe 80 – 480 ms post stimulus.

Patients displayed significant deficits in the test-performance pORT compared to controls. In LORETA significant higher orbitofrontal activity was evoked by rewarding, punishing and

neutral feedback stimuli for both participant groups. Significant differences in orbitofrontal activity in group comparison were not shown. Comparing memory associated brain areas of patients and controls, significant lower activity in the parahippocampal gyrus, posterior cingulum and frontopolar prefrontal cortex for punishing and/or neutral feedback stimuli was found in patients; a trend toward lower activity in hippocampus for the neutral stimulus was shown in patients.

For the first time orbitofrontal sources of evoked potentials in patients with schizophrenia were depicted by using pORT and LORETA-source analysis. Despite patients showed a poorer test-performance in pORT, no ofc-activity differences in the group comparison were found. However, lower activations were shown in the mediotemporal region, posterior cingulum and frontopolar prefrontal cortex in the patients. Disorders of this brain areas therefore seem to contribute to the pathophysiology of the disease schizophrenia. Further studies are necessary to evaluate the exact functions of this areas (particularly of the frontopolar pfc) regarding working- and episodic memory-tasks – especially concerning the disease schizophrenia.

# 1 Einleitung

## 1.1 Vorstellung der Thematik und allgemeine Ziele der Arbeit

Die Schizophrenie umfasst eine heterogene Gruppe von Krankheitsbildern, die durch einige gemeinsame psychiatrische Symptome gekennzeichnet sind. Diese können in Störungen der Wahrnehmung, des Denkens, der Ich-Funktionen, der Affektivität, des Antriebs oder der Psychomotorik liegen. Dabei wird zwischen Positivsymptomen (z. B. Wahn, Halluzinationen) und Negativsymptomen (z. B. Affektarmut, sozialer Rückzug) unterschieden. Neben verschiedenen Unterformen der Erkrankung wie beispielsweise paranoider, katatoner oder undifferenzierter Schizophrenie bestehen auch unterschiedliche Krankheitsverläufe, bei denen die Symptome z. B. kontinuierlich oder episodisch (mit/ohne Residualsymptomatik zwischen den Krankheitsphasen) vorhanden sind.

Die Prävalenz der Erkrankung in der Gesamtbevölkerung weltweit liegt bei etwa 1% und betrifft – bei der Ersterkrankung – vor allem junge Menschen zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr. Die Krankheitssymptome können zu gravierenden beruflichen und sozialen Einschränkungen der Patienten führen und somit ihre Lebensqualität erheblich herabsetzen.

Bei manchen der Merkmalsbereiche (Affektivität, Sozialverhalten), welche bei Patienten mit Schizophrenie gestört sein können, ist eine adäquate Verarbeitung von motivationalen Stimuli von großer Bedeutung. Dabei trägt der orbitofrontale Cortex (OFC) wesentlich zu der Verarbeitung von belohnenden und bestrafenden Stimuli aus der Umwelt bei und ermöglicht so, das Verhalten an die entsprechende Situation anzupassen.

Es finden sich Hinweise aus strukturellen und funktionellen Untersuchungen, dass der orbitofrontale Cortex bei Patienten mit Schizophrenie pathologisch verändert ist. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist deshalb, die orbitofrontale Aktivität von Patienten mit Schizophrenie unter Anwendung eines Belohnungsparadigmas, dem probabilistischen Object Reversal Test (pORT), zu untersuchen und mit der Aktivität von gesunden Probanden zu vergleichen. Für die Quellenlokalisation der elektrischen Hirnaktivität werden das Elektroenzephalogramm (EEG) und die Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) eingesetzt.

Aufgrund seiner Komplexität beinhaltet der pORT jedoch auch andere neuropsychologische Komponenten. So werden u. a. Fähigkeiten wie eine ausreichende Gedächtnisleistung vorausgesetzt. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass bei Patienten mit Schizophrenie Gedächtnisdefizite vorliegen sowie Veränderungen gedächtnisassoziierter Hirnbereiche wie der

mediotemporalen Region (Hippocampus, Parahippocampus), des posterioren Cingulum und des Präfrontalcortex (PFC) bestehen (siehe Kapitel 1.4). In diesem Zusammenhang wird daher auch die elektrische Aktivität dieser Hirnbereiche unter Anwendung der LORETA zwischen Patienten mit Schizophrenie und Gesunden miteinander verglichen.

## 1.2 Der orbitofrontale Cortex

### 1.2.1 Anatomie und Einteilung

Rostral des Sulcus centralis liegt der bilateral angelegte Frontallappen des Menschen, der 1909 von Brodmann als „die räumlich bei weitem ausgedehnteste Hauptzone der Großhirnrinde“ beschrieben wurde. Der orbitofrontale Cortex (OFC) ist Teil des Frontallappens und liegt oberhalb des Orbitadaches (Abbildung 1a). Er bildet zusammen mit dem medialen, anterioren, dorsolateralen und ventrolateralen frontalen Cortex den Präfrontalcortex (PFC). Der orbitofrontale Cortex und mediale Präfrontalcortex werden zusammen auch als OMPFC bezeichnet (Öngür und Price, 2000).

Aufgrund der Zytoarchitektur wurde der orbitofrontale Cortex des Menschen durch Brodmann (1909) in die Areale 11 und 47 unterteilt, wohingegen Walker (1940) eine weitere Einteilung des OFC in die Areale 10, 11, 12, 13 und 14 vornahm. Durch Öngür et al. (2003) wurde der menschliche OFC zusätzlich in die Subareale 10p, 11l, 11m, 47/12l, 47/12m, 47/12r, 47/12s, 13a, 13b, 13m, 13l, 14c sowie 14r untergliedert und um Anteile der Insula (Iam, Iapm, Iai und Ial), die sich in den kaudalen Bereich des OFC erstrecken, ergänzt (Abbildung 1b). Üblicherweise wird der orbitofrontale Cortex durch vier Sulci (olfaktorischer, medialer, lateraler und transversaler Sulcus) in einen medialen, lateralen, anterioren und posterioren orbitalen Gyrus geteilt (Chiavaras und Petrides, 2000).

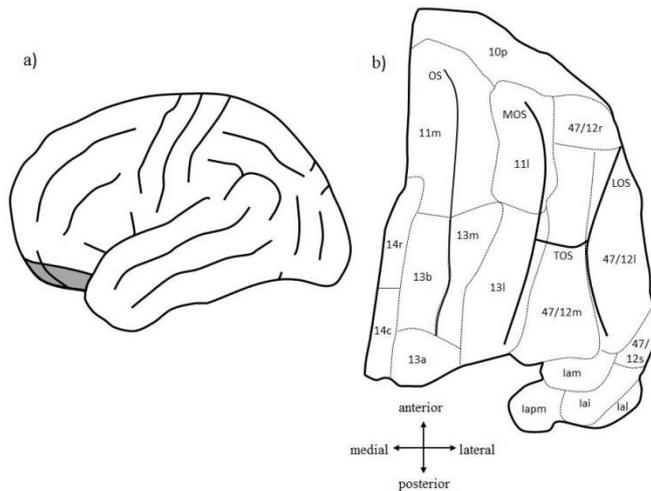


Abbildung 1: 1a) Schematische Darstellung der Lage des orbitofrontalen Cortex im Bereich der Hirnrinde (grau markiert). 1b) Rechter orbitofrontaler Cortex beim Menschen mit seinen Arealen und Sulci. OS= olfaktorischer Sulcus, MOS= medialer orbitaler Sulcus, TOS= transversaler orbitaler Sulcus, LOS= lateraler orbitaler Sulcus. Modifiziert nach Öngür und Price, 2000 und Öngür et al., 2003.

## 1.2.2 Vernetzung des OFC mit anderen Gehirnbereichen

Im Allgemeinen dient der OFC als Schaltstelle für zu verarbeitende Sinneseindrücke, die er von jeder Sinnesmodalität am Ende einer kortikalen Leitungsbahn empfängt (vgl. Rolls und Grabenhorst, 2008). Die caudolateralen Areale 13l und Ial des OFC erhalten Afferenzen aus dem primären Geschmackszentrum (Insula, frontales Operculum) (Carmichael und Price, 1995) und bilden somit das von Rolls et al. (1990) entdeckte sekundäre Geschmackszentrum. Aus dem primären Riechzentrum (piriformer Cortex) gelangen olfaktorische Impulse insbesondere in die Areale Iam, Iapm und 13a des OFC (Carmichael et al., 1994). Visuelle sowie akustische Informationen aus dem temporalen Cortex werden in die Areale 11 und 47/12l und somatosensorische Afferenzen aus den Bereichen des frontalen und pericentralen Operculums, dem Areal 7b sowie der Insula ins Areal 47/12m gesendet (Barbas, 1988, Carmichael und Price, 1995).

Weiterhin bestehen wichtige Verschaltungen zwischen dem OFC und dem limbischen System wie Amygdala, Hippocampus, entorhinalen Cortex, Gyrus cinguli, aber auch dem Hypothalamus sowie der ventralen tegmental Area (Morecraft et al., 1992).

### 1.2.3 Orbitofrontale Funktionen

Läsionsstudien sowohl an Menschen als auch an Primaten belegen, dass der orbitofrontale Cortex eine besondere Rolle bei der Verarbeitung von belohnenden und bestrafenden Rückmeldestimuli aus der Umwelt und damit beispielsweise bei der Bildung des Sozialverhaltens einnimmt (siehe Kapitel 1.2.3.3 und 1.2.3.4). Eine Repräsentation der Belohnung und Bestrafung im OFC mittels sensorischer oder abstrakter Reize konnte in vielen neurophysiologischen Studien nachgewiesen werden (siehe Kapitel 1.2.3.1 und 1.2.3.2). Darüber hinaus werden dem OFC Funktionen des Umlernens anhand belohnender und bestrafender Stimuli zugeschrieben.

#### 1.2.3.1 OFC-Aktivierung durch Belohnung und Bestrafung: Sensorische Reize

In elektrophysiologischen Untersuchungen an Affen konnte gezeigt werden, dass die Aktivität der Geschmacksneurone des sekundären Geschmackszentrums im OFC durch Sättigung abnahm (Rolls et al., 1989). Hingegen blieb die Aktivität der Neurone im primären Geschmackszentrum unbeeinflusst davon, ob das Versuchsobjekt bis zur Sättigung gefüttert wurde oder nicht (Yaxley et al., 1988). O'Doherty et al., (2001a) wiesen darüber hinaus eine gesteigerte neuronale Aktivität im menschlichen OFC durch angenehme, aber auch durch unangenehme Geschmacksstimuli mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) nach. All diese Befunde sprechen somit dafür, dass im orbitofrontalen Cortex ein Belohnungs- bzw. Bestrafungswert gustatorischer Stimuli repräsentiert wird. Hierbei stellt der Geschmack einen primären (ungelernten) Verstärker dar, der eine Belohnung (z. B. süßer Geschmacksreiz) oder Bestrafung (z. B. bitterer Geschmacksreiz) vermittelt (vgl. Rolls, 2014). Ein süßer Geschmack als primärer positiver Verstärker wird also so lange als angenehm empfunden, wie er einen Belohnungswert verschafft, d. h. so lange das Versuchsobjekt hungrig ist.

In ihren Tierversuchen stellten Tremblay und Schultz (1999) zudem eine relative neuronale Belohnungspräferenz des OFC fest. Von drei zur Auswahl stehenden visuellen Stimuli, die je mit einer bestimmten Belohnung assoziiert waren und paarweise in unterschiedlichen Kombinationen angeboten wurden, bevorzugte der Testaffe häufiger den Stimulus, der für ihn den stärksten Belohnungswert mit sich brachte. Diese Wahl ging wiederum mit einer besonders starken Aktivität im OFC des Tieres einher. Dabei waren die visuellen Reize keine primären sondern sekundäre Verstärker, die ihre „verstärkende Funktion“ erst in einem Lernprozess mit

einem primären Verstärker erhalten haben. Deshalb werden die sekundären Verstärker auch als gelernte Verstärker bezeichnet (Rolls, 2014).

Weiterhin fanden Thorpe et al. (1983) im orbitofrontalen Cortex erstmals Neurone, die nur Informationen über Gesichter repräsentierten. Ein attraktives, lächelndes Gesicht aktivierte dabei den OFC mehr als ein attraktives Gesicht mit einem nur neutralen Gesichtsausdruck (O'Doherty et al., 2003). Solche visuellen Stimuli (ein schönes oder lächelndes Gesicht) sind jedoch vermutlich keine sekundären sondern primäre Verstärker (Rolls, 2014).

Darüber hinaus wiesen Francis et al. (1999) und Rolls et al. (2003) in ihren Studien eine Repräsentation für den primären Verstärker Berührung im OFC nach. Sie zeigten, dass bei Darbietung eines angenehmen (belohnenden) oder schmerzhaften (bestrafenden) Reizes die Aktivität der somatosensorischen Neurone im OFC signifikant stärker war als bei Darbietung eines neutralen Reizes. Dagegen bestand eine deutliche Mehraktivität im primären somatosensorischen Cortex bei Präsentation des affektiv neutralen, jedoch intensiveren Reizes im Gegensatz zum angenehmen oder schmerzhaften Reiz.

Der OFC ist aber nicht nur an der Repräsentation des Belohnungswertes beteiligt, sondern auch, wie bereits oben erwähnt, an Umlernprozessen. Rolls et al. (1996) wiesen unter den olfaktorischen Neuronen im OFC eine Gruppe von Nervenzellen nach, die ihre neuronale Aktivität komplett ins Gegenteil umkehrten, sobald ein bestimmter Geruch nicht mehr wie zuvor durch den Geschmack positiv sondern negativ verstärkt wurde.

### 1.2.3.2 OFC-Aktivierung durch Belohnung und Bestrafung: Abstrakte Reize

Zahlreiche weitere Untersuchungen konnten eine orbitofrontale Aktivierung durch abstrakte bzw. symbolische Belohnung und Bestrafung z. B. in Form von Geldgewinn und Geldverlust nachweisen. Thut et al. (1997) zeigten in einer PET-Studie auf, dass ein monetärer Gewinn (repräsentiert als Zahl) eine zunehmende Aktivität des OFC bewirkte.

In einer fMRT-Untersuchung, bei der es um symbolische Geldgewinne ging, wiesen Elliott et al. (2003) eine nichtlineare, U-förmige Beziehung zwischen der Aktivierung des OFC und der monetären Belohnung nach. Es zeigten sich eine maximale orbitofrontale Aktivität bei den höchsten und niedrigsten Geldgewinnen, jedoch nur eine geringe orbitofrontale Aktivität bei dem dazwischen liegenden Gewinn. Dieses Ergebnis spricht erneut für eine relative und keine absolute Bewertung der Belohnung im OFC.

Auch O' Doherty et al. (2001b) wiesen eine Aktivierung des OFC bei Geldgewinn, aber auch Geldverlust nach. Dabei fiel auf, dass der mediale OFC aktiviert wurde, wenn eine Belohnung eintrat – und zwar umso stärker, je größer der Geldgewinn war. Der laterale OFC wurde dagegen aktiviert, wenn eine Bestrafung erfolgte – und zwar in Abhängigkeit vom Ausmaß des Geldverlustes. Diese Trennung des OFC in eine mediale Repräsentation für Belohnung und in eine laterale Repräsentation für Bestrafung haben auch Small et al (2001) beobachtet. Hingegen zeigte die Studie von Remijne et al. (2005), dass auch der laterale OFC durch eine abstrakte Belohnung aktiviert wurde. Elliott et al. (2000) schlugen deshalb vor, dass es im Allgemeinen die Aufgabe des OFC ist, den Belohnungswert zu überwachen, während der laterale OFC insbesondere dafür zuständig ist, eine zuvor gegebene und mit einer Belohnung assoziierte Antwort zu unterdrücken.

### 1.2.3.3 Läsionsstudien an nicht-menschlichen Primaten

Affen mit Läsionen im orbitofrontalen Cortex wiesen in Studien häufig Defizite bei kognitiven Aufgaben auf, welche mit Umlernprozessen verbunden waren. In einem „Object Reversal Test“ (ORT) zeigten sich die Tiere beeinträchtigt, ihr Verhalten an eine veränderte Belohnungszuordnung anzupassen: sie wählten weiterhin einen zuvor positiv verstärkenden Stimulus, obwohl dieser nun nicht mehr belohnt wurde (z. B. Jones und Mishkin, 1972, Izquierdo et al., 2004).

Auch Veränderungen im Benehmen der Affen konnten beobachtet werden. So zeigten sie gegenüber einer Puppe oder Modellschlange weniger Aggressionen als vor der orbitofrontalen Ablation (Butter et al., 1970). Eine Störung des Sozialverhaltens bei Affen mit Läsionen im OFC wurde zudem von Fuster (2008) beschrieben.

### 1.2.3.4 Läsionsstudien an Menschen

Patienten mit einem orbitofrontalen Hirnschaden zeigen häufig Veränderungen in ihrer Persönlichkeit. So berichteten Eslinger und Damasio (1985) von einem Patienten (EVR), der nach Entfernung eines großen bilateral gelegenen orbitofrontalen Meningioms tiefgreifende Veränderungen in seinem Verhalten zeigte, die den Verlust der Arbeitsstelle und seines Vermögens zur Konsequenz hatten. Trotz fehlender Einbußen bei den kognitiven Fähigkeiten oder bei der Abrufung normaler sozialer Verhaltensmuster konnte er diese in realen Lebenssituationen nicht anwenden und handelte oft falsch und verantwortungslos. Neben einem

unangepassten Sozialverhalten und Mangel an Verantwortung fallen die Patienten mit orbitofrontalen Läsionen auch auf durch Impulsivität, Affektarmut und Inkonsequenz (Berlin et al., 2004, Hornak et al., 2003, Rolls et al., 1994, Fellows und Farah, 2007). Einige dieser Persönlichkeitsveränderungen scheinen im Zusammenhang zu stehen mit einer gestörten Funktion, das Verhalten an geänderte belohnende und bestrafende Rückmeldungen aus der Umwelt richtig auszurichten (vgl. Rolls, 2014).

Rolls et al. (1994) verglichen Patienten mit einem Orbitofrontalschaden und Patienten mit Hirnläsionen außerhalb des OFC in einem „visual discrimination reversal test“ miteinander. Hierbei sollten die Patienten so viele Punkte wie möglich sammeln, indem sie zwischen zwei visuellen Reizen wählten, von denen einer mit einem Punktgewinn und der andere mit einem Punktabzug assoziiert war. Nach einer gewissen Zeit des Lernens der korrekten Wahl erfolgte eine Umkehrung in der Punktwertung der Stimuli, sodass ein Umlernen erforderlich wurde. Die Patienten mit Läsionen im OFC hielten an der Wahl des zuvor belohnten Reizes fest und waren nicht in der Lage, ihr erlerntes Verhalten zu ändern, obwohl sie in einem post-test Interview angaben, den Wechsel der Bewertung bemerkt zu haben. Das schlechte Testergebnis korrelierte dabei positiv mit dem Grad des unangemessenen sozialen Verhaltens der Patienten. Beeinträchtigungen beim Umlernen von Reiz-Belohnungszuordnungen bei Patienten mit bilateraler OFC-Läsion zeigte zudem die Untersuchung von Hornak et al. (2004). Sie wandten bei den Patienten ein probabilistisches Modell des visual discrimination reversal test an, bei dem die Belohnung oder Bestrafung für einen gewählten Stimulus im bestimmten prozentualen Verhältnis vergeben wurde.

In einer anderen Studie unterzogen Bechara et al. (1994) Patienten mit einem ventromedialen (orbitomedialen) Präfrontalschaden einem neuropsychologischen Test, dem „Iowa Gambling Test“, um ihre emotionale Entscheidungsfindung zu prüfen. Dabei mussten sie aus vier Spielkartenstapeln (A, B, C, D) die Karten auswählen, die am Ertragreichsten waren (maximaler Gewinn an Spielgeld). Die Karten aus dem Kartenstapel A und B brachten hierbei am meisten Spielgeld, waren jedoch auf lange Sicht auch mit höheren Geldverlusten verbunden. Die Karten aus dem Kartenstapel C und D ergaben einen kleineren Gewinn, allerdings auf längere Sicht auch einen kleineren Verlust an Spielgeld. Im Vergleich zu gesunden Probanden wählten die Patienten signifikant häufiger Spielkarten von den „risikoreicheren“ Kartenstapeln A und B und seltener von den „risikoärmeren“ Stapeln C und D. Womöglich sind kurzfristige Sofortgewinne (Belohnung) für Patienten mit Schädigungen im orbitofrontalen Cortex maßgeblich für ihre

Entscheidungsfindung. Dabei werden damit verbundene negative Konsequenzen (Geldverlust als Bestrafung) hingenommen (vgl. Bechara et al., 2000).

Eine wichtige Basis für eine adäquate zwischenmenschliche Kommunikation ist die richtige Deutung von Gesichtern und Stimmen. Hornak et al. (2003) fanden heraus, dass Patienten mit bilateraler orbitofrontaler Läsion hierin beeinträchtigt waren und dass sich auch ihre subjektive emotionale Wahrnehmung seit dem kortikalen Defekt verändert hat. Dabei sind Emotionen selbst Zustände, die durch Belohnungen und Bestrafungen hervorgerufen werden (Rolls, 2014).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine gestörte Belohnungs- bzw. Bestrafungsverarbeitung bei Menschen mit OFC-Schäden zu Defiziten im Anpassen an sich ändernde Umweltgegebenheiten, bei der Entscheidungsfindung und im korrekten Erkennen von emotionalen Signalen führen kann. Diese Beeinträchtigungen können wiederum ein angemessenes soziales Verhalten im Alltagsleben und die Integration in die Gesellschaft dieser Menschen erschweren.

### 1.3 Frontale bzw. orbitofrontale Dysfunktionen in Bezug auf die Erkrankung Schizophrenie

Patienten mit Schizophrenie zeigten in zahlreichen funktionell bildgebenden Studien eine verminderte Aktivierung des Frontallappens (Buchsbaum et al., 1992, Hazlett et al., 2000). Die so genannte „Hypofrontalität“ wurde erstmals von Ingvar und Franzén (1974) postuliert, indem sie nachwiesen, dass der regionale cerebrale Blutfluss im Frontalhirn bei Patienten mit langjähriger Schizophrenie vermindert ist.

Auch aus der Klinik bestehen Hinweise auf eine frontale Beteiligung an der Erkrankung. Sachdev et al. (2001) stellten in einer Studie fest, dass eine gestörte Funktion des Frontalhirns nach einer traumatischen Verletzung mit Schizophrenie-ähnlichen Symptomen einherging.

Dabei scheint u. a. der orbitofrontale Cortex (als Teil des Frontallappens) psychiatrisch bedeutsam zu sein (vgl. Reischies, 2002).

Klinisch bestehen viele Ähnlichkeiten zwischen den Symptomen von Patienten mit Schizophrenie und den Symptomen von Patienten mit Läsionen im orbitofrontalen Cortex. Diese können sich durch Störungen im Affekt, in der Persönlichkeit und bei der (sozialen) Entscheidungsfindung zeigen (vgl. Baas et al., 2008). So ist es nicht verwunderlich, dass auch die Erkrankung Schizophrenie mit einer Dysfunktion im OFC assoziiert wird. Studien, die sich mit der Untersuchung des orbitofrontalen Cortex unter Anwendung strukturell- und funktionell

bildgebender Verfahren sowie neuropsychologischer Analysen bei Patienten mit Schizophrenie beschäftigt haben, werden nachfolgend aufgeführt.

### 1.3.1 MRT-Untersuchungen des OFC

Messungen der grauen Substanz im orbitofrontalen Cortex mit der Magnetresonanztomographie bei Patienten mit Schizophrenie zeigten signifikante Dichteminderungen im Vergleich zu gesunden Probanden (z. B. Meisenzahl et al., 2008, Koutsouleris et al., 2008). Außerdem wurden Volumendefizite des OFC in mehreren Studien bei Patienten mit Schizophrenie bestätigt (z. B. Kim et al., 2007 und Nakamura et al., 2008).

Gur et al. (2000) fanden ebenfalls eine Volumenreduktion des OFC (medial und lateral), jedoch ausschließlich bei Frauen mit Schizophrenie. Die erniedrigten orbitofrontalen Volumina waren bei der genannten Patientengruppe zudem mit stärkeren Negativsymptomen assoziiert. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einem kleineren Volumen der grauen Substanz des OFC und einer stärkeren Minussymptomatik fanden dagegen Baaré et al. (1999) bei männlichen Patienten mit Schizophrenie. Auch Sanfilippo et al. (2000) konnten nachweisen, dass ausgeprägte Negativsymptome mit einer deutlicheren Volumenreduktion im OFC (weiße Substanz) einhergehen.

Venkatasubramanian et al. (2008) untersuchten nicht nur das Volumen sondern auch die Dicke des orbitofrontalen Cortex bei Antipsychotika-naiven Patienten mit Schizophrenie. Es zeigte sich ein signifikantes Volumendefizit im lateralen OFC beidseits und im medialen OFC links sowie eine signifikante Dickenabnahme im medialen OFC beidseits. Eine Ausdünnung des OFC konnten Kuperberg et al. (2003) bei Patienten mit langjähriger Schizophrenie belegen.

### 1.3.2 PET, SPECT und fMRT-Studien am OFC

Andreasen et al. (1997) unterzogen Neuroleptika-naive Patienten mit Schizophrenie im frühen Krankheitsstadium einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Untersuchung. Dabei konnten sie einen verminderten cerebralen Blutfluss nicht nur im lateralen und medialen, sondern auch im orbitalen Teil des PFC gegenüber Gesunden nachweisen. Einen reduzierten regionalen cerebralen Blutfluss (rCBF) des linken OFC im Vergleich zu gesunden Probanden konnten Kim et al. (2000) bei Patienten mit langjähriger Schizophrenie in der PET zeigen. Auch Wisner et al. (1998) stellten während der Durchführung eines Wörter-Wiedererkennungstests, bei

dem die Testpersonen entscheiden mussten, ob das Wort auf der gelernten Liste war oder nicht, einen verminderten rCBF des linken OFC bei Patienten mit Schizophrenie in der PET fest.

In einer Studie von Kanahara et al. (2013) wurden Patienten mit Schizophrenie mit und ohne „Defizitsyndrom“ unter Anwendung einer SPECT (Single-Photon-Emissions-Computertomographie) miteinander verglichen. Das Defizitsyndrom bei Patienten mit Schizophrenie ist durch primäre und dauerhafte Negativsymptome gekennzeichnet (Carpenter et al., 1988) und wird als eine klinisch homogene Untergruppe der Erkrankung gesehen. Die Untersuchung unter Ruhebedingungen ergab eine signifikante Hypoperfusion im rechten OFC bei der Patientengruppe mit Defizitsyndrom gegenüber der Patientengruppe ohne Defizitsyndrom. So wurde angenommen, dass der OFC möglicherweise eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer ausgeprägten Minussymptomatik bei Patienten mit einem Defizitsyndrom spielt.

Baas et al. (2008) untersuchten in einer ereigniskorrelierten fMRT-Studie, ob sich die Hirnaktivität in Bezug auf die soziale Entscheidungsfindung zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Probanden unterscheidet. Bei der Untersuchung mussten die Testpersonen die Glaubwürdigkeit von emotional neutralen Gesichtsausdrücken beurteilen. Dabei zeigte sich bei den Patienten im Vergleich zu Gesunden eine signifikante Minderaktivierung des medialen OFC links. Die Autoren schlussfolgerten hieraus, dass die bei Patienten mit Schizophrenie häufig zu beobachtende gestörte zwischenmenschliche Interaktion u. a. mit einer veränderten orbitofrontalen Hirnaktivität zusammenhängt.

### 1.3.3 Neuropsychologische Testung

Der von der Arbeitsgruppe Bechara et al. (1994) entwickelte Iowa Gambling Test ist eine Untersuchungsmethode, um die emotionale Entscheidungsfindung bei Menschen mit orbitofrontalen Schädigungen zu testen (siehe Kapitel 1.2.3.4). In einigen Studien wurde der Iowa Gambling Test auch bei Patienten mit Schizophrenie angewandt. Dabei wurde festgestellt, dass im Vergleich zu gesunden Probanden die Patienten mit Schizophrenie beim Test signifikant schlechter abschnitten (z. B. Shurman et al., 2005).

Das Anpassen des Verhaltens an sich ändernde Reiz-Belohnungszuordnungen, das sog. reversal learning, schließt Funktionen des orbitofrontalen Cortex ein (siehe Kapitel 1.2.3.3 - 1.2.3.4). Um dabei mögliche Defizite bei Patienten mit OFC-Schäden zu erfassen, wurden Tests wie der „Simple Reversal Learning Test“ (SRLT) oder „Object Alternation Test“ (OAT) herangezogen

(Fellows und Farah, 2003, Freedman et al., 1998). Lee et al. (2007) wandten solch einen SRLT bei Patienten mit Schizophrenie an. Bei diesem Test mussten die Patienten von zwei präsentierten Kartenstapeln den Kartenstapel auswählen, dessen Karten mit einem monetären Gewinn und nicht mit einem Verlust einhergingen, wobei nach Erfüllung der Anforderung die Verstärkerzuordnung anschließend umgedreht wurde. In der Testleistung haben die Patienten mit Schizophrenie schlechter abgeschnitten als die gesunden Probanden. Auch Seidman et al. (1995) wiesen mit dem OAT, der auf einem ähnlichem Testprinzip wie der SRLT basiert, eine signifikante Beeinträchtigung der Patienten mit Schizophrenie gegenüber Gesunden nach.

In anderen Studien wurden Patienten mit Schizophrenie mittels eines intradimensional/extradimensional (IDED) „set-shifting“-Paradigmas untersucht. Dieser Test besteht aus mehreren Abschnitten und prüft verschiedene Arten des Lernens durch Rückmeldung (Leeson et al., 2009). So beinhaltet der Test initial auch eine „Simple Reversal“-Aufgabe. Patienten mit Schizophrenie zeigten gegenüber gesunden Probanden bei diesem Abschnitt ebenfalls signifikante Defizite (Elliott et al., 1995, McKirdy et al., 2009).

## 1.4 Befunde gedächtnisassoziierter Hirnbereiche bei Patienten mit Schizophrenie

Ein Symptom bei Patienten mit Schizophrenie sind Gedächtnisstörungen. So zeigten Aleman et al. (1999) in einer Metaanalyse, dass Patienten mit Schizophrenie signifikante Beeinträchtigungen bei verschiedenen Gedächtnisaufgaben aufweisen. Dies konnte in einer weiteren Metaanalyse von Fioravanti et al. (2005) bestätigt werden.

Daneben deuten Studien darauf hin, dass auch Hirnveränderungen der mit dem Gedächtnis assoziierten Bereiche wie der mediotemporalen Region (Hippocampus, Parahippocampus), des posterioren Cingulum und des Präfrontalcortex (PFC) bei den Patienten bestehen. Im Folgenden werden die einzelnen Bereiche mit ihren Gedächtnisfunktionen sowie den Abnormalitäten bei Patienten mit Schizophrenie näher erläutert.

### 1.4.1 Mediotemporale Region (Hippocampus, Parahippocampus)

Der Hippocampus und Parahippocampus bzw. parahippocampale Gyrus (inklusive entorhinaler- und perirhinaler Cortex) befinden sich im medialen Abschnitt des Temporallappens. Nach Squire und Zola-Morgan (1991) sind diese Strukturen wesentlich an den Funktionen des deklarativen Gedächtnisses (Teil des Langzeitgedächtnisses), welches auch als explizites Gedächtnis

bezeichnet wird, beteiligt. Zum deklarativen Gedächtnis gehören neben dem semantischen (Wissen von Weltfakten) auch das episodische Gedächtnis (persönliche Erfahrungen/Ereignisse aus der Vergangenheit) (Tulving, 1989). Insbesondere beim episodischen Gedächtnis haben viele Studien eine Involvierung des Hippocampus und parahippocampalen Gyrus mittels fMRT oder PET an gesunden Probanden nachweisen können. Dabei wurden gesteigerte Aktivierungen während des Enkodierens (Lernen) von neuen Informationen im episodischen Gedächtnis und/oder während des Abrufens (Erinnern) von Gedächtnisinhalten aus dem episodischen Gedächtnis in der mediotemporalen Region gefunden (z. B. Schacter und Wagner, 1999, Reber et al., 2002). Darüber hinaus scheinen der Hippocampus und Parahippocampus auch beim Arbeitsgedächtnis (auch als Kurzzeitgedächtnis bezeichnet), welches Informationen temporär aufbewahrt und bearbeitet (Baddeley, 1992), beteiligt zu sein. So wurden diese Bereiche in der fMRT bei Aufgaben aktiviert, die das Arbeitsgedächtnis („working memory“) betrafen (Cabeza et al., 2002).

In einer Metaanalyse von MRT-Studien wurden kleinere Volumina des Hippocampus und parahippocampalen Gyrus bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden festgestellt (Wright et al., 2000). Eine verminderte Dicke des parahippocampalen Gyrus sowie Volumenminderungen des Hippocampus bei Patienten mit Schizophrenie konnten zudem in post-mortem Studien nachgewiesen werden (Brown et al., 1986, Bogerts et al., 1990). Auch in funktionell bildgebenden Untersuchungen zeigte sich eine veränderte Aktivität der mediotemporalen Region bei Patienten mit Schizophrenie gegenüber gesunden Probanden. So wurde in neueren fMRT-Untersuchungen eine signifikante Hypoaktivität des parahippocampalen Gyrus und/oder Hippocampus beim Enkodieren von visuellen Szenen oder Bildern im episodischen Gedächtnis bei diesen Patienten gefunden (Francis et al., 2015, Rasetti et al., 2014, Eyler Zorilla et al., 2002). Des Weiteren zeigte sich in der fMRT-Studie von Allen et al. (2011) eine verminderte Aktivität des Parahippocampus während des Enkodierens von Wörtern im episodischen Gedächtnis bei Patienten mit prodromalen Symptomen einer Psychose. Die Autoren der Studie nahmen daher an, dass eine Dysfunktion der parahippocampalen Gyrus mit einer erhöhten Vulnerabilität für die Entwicklung einer Schizophrenie verbunden ist (siehe auch Allen und McGuire, 2014).

#### 1.4.2 Posteriore Cingulum

Das posteriore Cingulum bzw. der posteriore cinguläre Gyrus besteht aus dem posterioren cingulären Cortex (PCC), Brodmann-Areale (BA) 23, 31 und dem retrosplenialen Cortex

(RSC), BA 29, 30 (Vogt et al., 2006). Der PCC befindet sich im medialen Teil des inferioren Parietallappens und ist mit dem RSC, der hinter dem Splenium des Corpus callosum liegt, eng reziprok verbunden (Morris et al., 1999, Parvizi et al., 2006). Da diese Bereiche auch mit anderen Hirnregionen ähnliche neuronale Verknüpfungen aufweisen, wird angenommen, dass sie funktionell miteinander verwandt sind (Parvizi et al., 2006). Sowohl klinische als auch funktionell bildgebende Studien haben auf eine Beteiligung des posterioren Cingulum bei Gedächtnisfunktionen hingewiesen. So zeigten Patienten mit nachgewiesenen Infarkten im Bereich des posterioren Cingulum eine Amnesie (z. B. Valenstein et al., 1987, Yasuda et al., 1997) und Patienten im beginnenden Stadium der Alzheimer-Krankheit eine verminderte metabolische Aktivität des posterioren Cingulum in der PET (Minoshima et al., 1997). Eine Involvierung des posterioren Cingulum bei Gedächtnisaufgaben, welche Funktionen des episodischen Gedächtnisses oder autobiographischen Gedächtnisses (Teil des episodischen Gedächtnisses) einschlossen, konnte in vielen Studien an gesunden Probanden beispielsweise mittels fMRT nachgewiesen werden (Yonelinas et al., 2005, Maddock et al., 2001). Durch seine reziproken Verbindungen zu anderen gedächtnisrelevanten Gehirnbereichen, u. a. dem dorsolateralen PFC, ist das posteriore Cingulum nicht nur am episodischen Gedächtnis, sondern auch am Arbeitsgedächtnis beteiligt (Morris et al., 1999).

In MRT-Studien wurde bei den Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden eine Reduktion der grauen Substanz im posterioren Cingulum aufgezeigt (z. B. Mitelman et al., 2005). Zudem konnte in mehreren funktionell bildgebenden Untersuchungen eine verminderte Aktivität des posterioren Cingulum bei diesen Patienten gegenüber Gesunden nachgewiesen werden. So stellten Haznedar et al. (2004) während eines „verbal working memory“-Tests in der  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose-PET einen reduzierten Glukose-Metabolismus im posterioren Cingulum bei Patienten mit Schizophrenie fest. Koch et al. (2008) fanden bei einer „working memory“-Aufgabe, bei der die neuronalen Korrelate während des korrekten Abrufens untersucht wurden, bei den Patienten eine signifikante Hypoaktivierung des posterioren Cingulum in der fMRT. Unter Anwendung der LORETA (siehe unten Kapitel 1.5.2) stellte Köhler (2008) bei Patienten mit Schizophrenie im „Continuous Delayed Recognition“-Test, welcher sowohl das episodische Gedächtnis als auch das Arbeitsgedächtnis involvierte, eine signifikant verminderte Aktivität des posterioren Cingulum während des Wiedererkennens fest.

### 1.4.3 Präfrontalcortex

Der Präfrontalcortex (PFC) besteht, wie eingangs schon erwähnt, aus mehreren Subregionen und befindet sich im vorderen Teil des Frontallappens. Der PFC gilt im Allgemeinen als ein wichtiger Bereich für höhergradige kognitive Leistungen (Koordinieren, Planen, Entscheiden usw.) und scheint auch an Gedächtnisprozessen beteiligt zu sein. So wurden in einigen Studien bei Patienten mit (prä)frontalen Läsionen Beeinträchtigungen in verschiedenen Gedächtnistests festgestellt (z. B. Incisa della Rocchetta und Milner, 1993). Darüber hinaus zeigten Ergebnisse funktionell bildgebender Untersuchungen an gesunden Probanden, dass der PFC in Gedächtnisvorgänge involviert ist, die sowohl das Arbeits- als auch das Langzeitgedächtnis betreffen (Cabeza und Nyberg, 2000). Der ventrolaterale (BA 6, 44, 45, 47) und anteriore PFC (BA 10, 46) wurden dabei bei Aufgaben des Arbeits- und episodischen Gedächtnisses aktiviert (Ranganath et al., 2003), während der dorsolaterale PFC (BA 9, 46) insbesondere bei Arbeitsgedächtnis-Aufgaben einbezogen wurde (Braver et al., 2001).

Baaré et al. (1999) zeigten in ihrer Studie mittels der MRT, dass bei Patienten mit Schizophrenie eine signifikante Korrelation zwischen einem kleineren Volumen der grauen Substanz im PFC und einer schlechteren Testleistung beim unmittelbaren Abrufen von Informationen in verbalen und visuellen Gedächtnistests bestand.

Ragland et al. (2009) untersuchten in einer Metaanalyse von fMRT-Studien das Enkodieren im sowie das Abrufen aus dem episodischen Gedächtnis im Präfrontalcortex bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden. Dabei zeigten sich bei den Patienten signifikante Minderaktivierungen während des Enkodierens im ventrolateralen, dorsolateralen und anterioren PFC sowie während des Abrufens im ventrolateralen und dorsolateralen PFC. Eine signifikant verminderte Aktivität des dorsolateralen PFC in der fMRT zeigte sich bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden zudem bei „working memory“-Aufgaben (z. B. Hamilton et al., 2009).

## 1.5 Erläuterungen zur Auswahl technischer Untersuchungsverfahren

### 1.5.1 Das Elektroenzephalogramm und evozierte Potentiale

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist eine in der medizinischen Diagnostik standardisierte Untersuchungsmethode zur unmittelbaren Darstellung der elektrischen Hirnströme. Im Vergleich zu den üblichen funktionell bildgebenden Verfahren wie fMRT, PET und SPECT ist das EEG

nichtinvasiv, kostengünstig und es erlaubt aufgrund seiner hohen zeitlichen Auflösung eine Abbildung der cerebralen Aktivität im Millisekundenbereich.

Die an der Kopfoberfläche mittels Oberflächenelektroden gemessenen Spannungs- bzw. Potentialschwankungen werden fast ausschließlich durch die Aktivität der Nervenzellen der Großhirnrinde hervorgerufen. Diese Potentialschwankungen entstehen durch Änderungen der elektrischen Zustände der Neurone im Zuge der elektrischen Erregungsübertragung. Die Erregungsübertragung wird über Synapsen durch Neurotransmitter vermittelt. Die Neurotransmitter wiederum lösen durch Ionenströme Schwankungen des Ruhemembranpotentials an der Zielnervenzelle aus, welche als postsynaptische Potentiale (PSP) bezeichnet werden. Dabei erniedrigen (depolarisieren) so genannte exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP) das Ruhemembranpotential der Nervenzelle, wodurch diese angeregt wird. Inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSP) hingegen erhöhen (hyperpolarisieren) das Ruhemembranpotential der Zielnervenzelle, wodurch diese gehemmt wird. Durch die Ionenverschiebungen innerhalb und außerhalb des Neurons entsteht ein elektrischer Dipol (zwei gegensätzlich elektrisch geladene Enden) an und in dem Neuron. Der durch die Ladungsdifferenz des Dipols erzeugte Stromfluss versucht fortwährend die ungleichen Ionenkonzentrationen zu kompensieren (vgl. Seifert, 2005). Die damit bewirkte extrazelluläre Ionenbewegung kann sich über weite Gebiete erstrecken und bildet die eigentlichen kortikalen Feldpotentiale (Gallinat und Hegerl, 1998).

Mehrere Voraussetzungen müssen allerdings für die Detektion von Potentialschwankungen am Skalp erfüllt werden. Um eine ausreichende Summation der elektrischen Aktivität der einzelnen Neurone zu erhalten, bedarf es einer neuronalen synchronen Massenaktivität, einer zur Kortexoberfläche gleichartigen radialen Anordnung der Nervenzellen sowie einer möglichst geringen Distanz vom neuronalen Aktivitätort zur Kopfoberfläche. So wird das EEG größtenteils durch die EPSP bestimmt, da die IPSP von der Schädeloberfläche weiter entfernt sind.

Neben der spontanen Hirnaktivität werden vom EEG auch andere cerebrale Prozesse wie evozierte Potentiale (EP) registriert. Diese Form der elektrischen Potentiale steht in unmittelbarer zeitlicher Beziehung zu einem sensorischen, motorischen oder mentalem Ereignis und kann vor, während und nach einem dieser Ereignisse auftreten, weshalb sie auch als ereigniskorrelierte Potentiale bezeichnet werden. Die EP werden nach ihrer Latenz (in Millisekunden) und Polarität (P= positiv, N= negativ) unterschieden. Um sie aber im EEG sichtbar zu machen, müssen sie durch weitere Bearbeitung hervorgehoben werden, da ihre

Amplitude viel kleiner ist als die des Roh-EEG. Unter der Annahme, dass bei Wiederholung eines dargebotenen Reizes immer wieder die gleiche cerebrale Reaktion hervorgerufen wird und die spontane EEG-Hintergrundaktivität unbeeinflusst von dem Reiz bleibt, versucht man deshalb die Aktivität der EP aufzusummieren. Dies geschieht, indem die EEG-Segmente, die im zeitlichen Zusammenhang zu einem auslösenden Stimulus stehen, gemittelt werden (Averaging). Je höher die Anzahl der gemittelten EEG-Segmente, desto stärker treten die evozierten Potentiale hervor und desto kleiner wird die „zufällig“ verteilte EEG-Hintergrundaktivität (vgl. Jäncke, 2005).

### 1.5.2 Quellenlokalisierung unter Anwendung von LORETA

Wie bereits erwähnt, liegt bei dem EEG der große Vorteil in einer hohen zeitlichen Auflösung der cerebralen Aktivität. Jedoch ist die Ortung der für die Potentialschwankungen verantwortlichen Hirngeneratoren, also die räumliche Auflösung, nicht so eindeutig. Im Wissen um die elektrischen cerebralen Quellen ist es zwar möglich, eine exakte Potentialverteilung auf der Kopfoberfläche mittels physikalischer Grundlagen zu berechnen („Vorwärtsproblem“); schwieriger wird es aber anhand der am Skalp gemessenen Spannungsveränderungen genaue Rückschlüsse auf die Quellen der neuronalen Aktivität zu schließen, da es hierfür unendlich viele Quellenanordnungen gibt („inverse Problem“). Um der korrekten Lösung des inversen Problems näher zu kommen, sollten deshalb die cerebralen Strukturen, die nicht als potentielle elektrische Quelle wie z. B. Hirnventrikel in Frage kommen, von der Berechnung ausgeschlossen werden (Koles, 1998). Das in dieser Arbeit verwendete LORETA-Verfahren (Low Resolution Electromagnetic Tomography) berücksichtigt diese Einschränkung.

Die Low Resolution Electromagnetic Tomography wurde 1994 erstmals von Pascual-Marqui et al. vorgestellt. Bei dieser Methode muss die Anzahl aktiver neuronaler Quellen nicht geschätzt werden (Dipolmodell), denn die Verteilung der elektrischen Aktivität wird anhand der gemessenen Potentialschwankungen berechnet und einem dreidimensionalen Raster, in dem jede elektrische Quelle einem Rasterpunkt (Voxel) entspricht, zugeordnet (vgl. Pascual-Marqui et al., 1994, 1999). Ausgehend von der elektrophysiologischen Beobachtung, dass benachbarte Neurone ähnlich, d. h. synchron aktiv sind, versucht LORETA die „Sauberste“ aller Lösungsmöglichkeiten (die Bereiche mit der maximalsten neuronalen Synchronisation) für die Verteilung der elektrischen Quellen im Gehirn zu finden. Dies hat jedoch den Nachteil einer geringeren räumlichen Auflösung, so dass die jeweiligen Voxel, die die Stromdichtemaxima ( $\mu\text{A}/\text{mm}^3$ ) repräsentieren, unscharf erscheinen (vgl. Skrandies, 2002).

Die verwendete LORETA-Software basiert auf einem Drei-Schalen-Kugelkopfmodell, welches mit einer MRT-Version des Talairach-Gehirn-Atlas (Talairach und Tournoux, 1988) kombiniert wurde. Für die Berechnungen im dreidimensionalen Lösungsraum – auch Talairach-Raum genannt – werden nur Voxel der kortikalen grauen Substanz und des Hippocampus herangezogen. Das Voxel muss dabei mit höherer Wahrscheinlichkeit grauer und nicht weißer Substanz oder Liquorflüssigkeit entsprechen und die Wahrscheinlichkeit, zur grauen Substanz zu gehören, muss höher als 33% sein. Unter diesen Bedingungen entstehen insgesamt 2394 Voxel mit einer räumlichen Auflösung von 7 mm (Pascual-Marqui, 1999).

Dass LORETA eine valide Methode zur Lokalisation elektrischer Quellen ist, konnte durch mehrere Studien belegt werden. So wurden gute Übereinstimmungen zwischen den LORETA-Ergebnissen und den Befunden anderer bildgebender Verfahren wie MRT, fMRT, PET oder SPECT gefunden (z. B. Worrell et al., 2000, Mulert et al., 2004, Pizzagalli et al., 2001).

## 1.6 Der probabilistische Object Reversal Test (pORT)

### 1.6.1 Der ORT als Vorläufermodell

Um die Funktionen der Belohnungsverarbeitung untersuchen zu können, wurde bei Affen mit orbitofrontaler Läsion ein Object Reversal Test (ORT) angewandt (siehe Kapitel 1.2.3.3).

Der Test basiert auf Lern- und Umlernvorgängen, bei denen zunächst gelernt werden muss, welches Objekt mit einer Belohnung einhergeht. Anschließend wird die Belohnungszuordnung umgedreht, um die zuvor erlernte Verhaltensweise zu unterdrücken und ein neues Verhalten auszuführen – also umzulernen.

Da der ORT für Menschen sehr leicht zu durchschauen ist, wurde eine probabilistische Variante dieses Tests (pORT) entwickelt, die auch bei wenig beeinträchtigten Patienten angewendet werden kann (Reischies, 1999).

### 1.6.2 Das Prinzip des pORT und seine Testanforderungen

Der Versuchsperson werden mehrere Objekte präsentiert, von denen nur ein Einziges die höchste Belohnung in Form einer hohen Punktzahl mit sich bringt. Die hohe Punktzahl für das richtig gewählte Objekt wird dabei nach einer bestimmten prozentualen Wahrscheinlichkeit (probabilistisch) vergeben. Ebenso werden auch alle anderen Objekte mit Punktwerten belohnt (Pluspunkte= positive Rückmeldung), bestraft (Minuspunkte= negative Rückmeldung) oder mit

Nullpunkten (neutrale Rückmeldung) bewertet. Im Laufe des Tests wechselt die Belohnungszuordnung für die Auswahlobjekte mehrmals, so dass nach einer Lernphase ein Umlernen erforderlich wird.

Durch die probabilistische Variante des ORT sollen kognitive Überlegungen zur Lösung des Tests in den Hintergrund rücken und vor allem Prozesse der Verarbeitung von positiven oder negativen Rückmeldungen hervortreten. Motivationale Aspekte werden durch die Rückmeldungen verstärkt und können somit das Wahlverhalten der Versuchsperson bestimmen.

Durch seine Komplexität beinhaltet der pORT auch andere neuropsychologische Komponenten. So werden zur Durchführung des Tests neben Fähigkeiten der Aufmerksamkeit oder Handlungsplanung auch ausreichende Leistungen des Gedächtnisses gefordert. Dies wird besonders im Testverlauf deutlich: Hat die Versuchsperson anhand der Rückmeldung das meistbelohnte Objekt gefunden, muss sie sich dieses merken und bis zum nächsten Umlernmoment weiter auswählen. Wählt sie jedoch ein anderes Objekt, das z. B. mit einer negativen Rückmeldung einhergeht, muss sie sich erinnern, welches Objekt mit der höchsten Punktzahl assoziiert war. Wird das meistbelohnte Objekt in einem Wahldurchgang nicht angezeigt, muss sich die Versuchsperson wiederum erinnern, bei welchem Objekt sie die zweithöchste Punktzahl erhielt. So ist es erforderlich, dass nicht nur das meistbelohnte Objekt, sondern auch die „Wertigkeit“ der anderen Objekte während des Tests gemerkt wird.

### 1.6.3 Anwendung des pORT in anderen Untersuchungen

Im Rahmen von Studien wurde der pORT (teilweise in Kombination mit LORETA) bereits bei Patienten mit Depression, Zwangsstörung, Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ sowie jüngeren und älteren gesunden Probanden erfolgreich eingesetzt (Reischies, 1999, Mell et al., 2005, Kronfeldt, 2005, Bornschlegl, 2005, Lagemann, 2008).

## 1.7 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

### 1.7.1 pORT und OFC

Eine Beteiligung des orbitofrontalen Cortex an der Verarbeitung von belohnenden und bestrafenden Rückmeldungen wurde in vielen Studien sowohl an Tieren als auch an Menschen ausreichend belegt.

Bildgebende Untersuchungen (MRT, fMRT, PET, SPECT) weisen auf strukturelle orbitofrontale Veränderungen und funktionelle Abnormalitäten im Sinne einer Hypoaktivität des OFC bei Patienten mit Schizophrenie hin. Neuropsychologische Studien zeigen zudem, dass diese Patienten Defizite im Umlernen anhand belohnender und bestrafender Rückmeldungen haben.

In dieser Arbeit soll deshalb geklärt werden, ob sich unter Anwendung des pORT ebenfalls Defizite beim Umlernen von sich ändernden Rückmeldebedingungen bei Patienten mit Schizophrenie gegenüber Gesunden nachweisen lassen.

Die Ergebnisse diverser Studien zeigen eine orbitofrontale Aktivierung durch abstrakte belohnende und bestrafende Stimuli bei gesunden Probanden. In vorangegangenen pORT-Studien gelang es, den OFC mittels abstrakter belohnender, bestrafender sowie neutraler Rückmeldestimuli bei Gesunden und Patienten mit Zwangsstörung zu aktivieren. Es ist daher anzunehmen, dass der OFC auch bei den Patienten mit Schizophrenie durch die Rückmeldestimuli im pORT aktiviert wird. Darüber hinaus ist es von Interesse, ob sich aufgrund der vorliegenden Befundlage eine orbitofrontal geringere Aktivität bei den Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden zeigt. Die OFC-Aktivität soll mit Hilfe des EEG und der bildgebenden Methode LORETA dargestellt werden.

Somit lauten die ersten drei Hypothesen wie folgt:

#### Erste Hypothese:

Es werden sich Unterschiede in der Testleistung gesunder Probanden und Patienten mit Schizophrenie im pORT zeigen, wobei Patienten mit Schizophrenie bei dem Test schlechter abschneiden als Gesunde.

#### Zweite Hypothese:

Nach Präsentation der abstrakten Rückmeldestimuli (Belohnung, Bestrafung, Neutral) im pORT kann bei Patienten mit Schizophrenie mit Hilfe des EEG auf eine orbitofrontale Aktivitätszunahme unter Anwendung der LORETA geschlossen werden.

#### Dritte Hypothese:

Bei Patienten mit Schizophrenie kann im Vergleich zu gesunden Probanden mittels der LORETA auf eine signifikant geringere Aktivität des orbitofrontalen Cortex nach Präsentation der abstrakten belohnenden, bestrafenden und neutralen Rückmeldestimuli im pORT geschlossen werden.

## 1.7.2 pORT und Gedächtnis

Der pORT als ein komplexes Paradigma schließt, wie bereits in Kapitel 1.6.2 beschrieben, jedoch auch andere wichtige neuropsychologische Komponenten wie die Gedächtnisfunktion ein. Die Befunde von Gedächtnisuntersuchungen deuten wiederholt auf Störungen des Gedächtnisses bei Patienten mit Schizophrenie hin. Zudem zeigen sich bei diesen Patienten auch funktionelle Hirnabnormalitäten in Form von verminderten Aktivierungen gedächtnisassoziierter Bereiche wie der mediotemporalen Region (Hippocampus, Parahippocampus), des posterioren Cingulum und des Präfrontalcortex.

Es stellt sich deshalb die Frage, ob sich zum Zeitpunkt der Rückmeldestimuluspräsentation im pORT auch eine geringere Aktivität der mediotemporalen Region, des posterioren Cingulum und Präfrontalcortex bei den Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden zeigt. Die letzte Hypothese lautet daher:

### Vierte Hypothese:

Nach Präsentation der Rückmeldestimuli (Belohnung, Bestrafung, Neutral) im pORT kann bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden auch eine signifikant geringere Aktivität gedächtnisassoziierter Bereiche wie der mediotemporalen Region, des posterioren Cingulum und des Präfrontalcortex mittels LORETA dargestellt werden.

## **2 Methoden**

### **2.1 Patienten und gesunde Probanden**

#### **2.1.1 Rekrutierung**

Die Patienten wurden auf den Stationen, in der Tagesklinik und über die ambulante Sprechstunde der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin des Campus Benjamin Franklin rekrutiert. Alle Patienten wurden über Art, Zweck und Ablauf der Studie aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung vor der Durchführung der Untersuchung. Insgesamt wurden 31 Patienten im Rahmen der Studie untersucht.

Die gesunden Probanden wurden über Anzeigen in zwei Berliner Zeitungen und im Bekanntenkreis rekrutiert. Sie wurden über Art, Zweck und Ablauf der Studie aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung vor der Teilnahme. Es wurden insgesamt 29 gesunde Probanden untersucht.

Die gesunden Probanden und die ambulanten Patienten erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 15 Euro pro Person.

#### **2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

##### **Patienten**

Es wurden deutschsprachige Patienten mit der Diagnose Schizophrenie (F20.0 - F20.9) nach den Kriterien der ICD-10 eingeschlossen.

Ausschlusskriterien waren psychiatrische und/oder neurologische Zweitdiagnosen sowie eine Alkohol- und/oder Drogenabhängigkeit. Eine Einschätzung über den Krankheitszustand der Patienten erfolgte mittels der Positiv- und Negativ-Syndrom Skala (PANSS) (Kay et al., 1987) durch den jeweils behandelnden Stationsarzt. Patienten mit einer ausgeprägten Positivsymptomatik im Sinne einer akuten Schizophrenie wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

##### **Gesunde Probanden**

Gesunde Probanden mit Hinweisen auf psychiatrische und/oder neurologische Erkrankungen, einen Alkohol- und/oder Drogenabusus sowie die Einnahme zentral wirksamer Medikamente

wurden von der Studie ausgeschlossen. Es wurden nur deutschsprachige, gesunde Probanden eingeschlossen.

### Gemeinsame Ausschlusskriterien

Nach Durchführung der pORT-Untersuchung erfolgte der Ausschluss von vier Patienten und einem gesunden Probanden wegen technischer Fehler während der EEG-Aufzeichnung. Drei Patienten und fünf gesunde Probanden wurden aufgrund einer ungenügenden Anzahl artefaktfreier EEG-Mittelungssegmente (<20 Segmente) nach Präsentation der positiven oder negativen Rückmeldung im pORT ausgeschlossen. Drei weitere Patienten gaben im soziodemographischen Kurzinterview einen starken Drogenabusus in der Vergangenheit an und wurden daher nachträglich ausgeschlossen. Mit Hilfe eines Fragebogens zum pORT wurden das Verhalten der Studienteilnehmer und ihre Motivation während des Tests ermittelt. Zwei gesunde Probanden gaben dabei an, sich nicht über das Erzielen von 40 Punkten im pORT gefreut zu haben und wurden aufgrund dessen ausgeschlossen. Somit wurde sichergestellt, dass nur Studienteilnehmer, die den Belohnungsstimulus (40 Punkte) als positiv erlebt haben, in die Studie eingeschlossen wurden. Dies hatte eine Reduktion der Heterogenität der Stichprobe zur Folge.

Insgesamt wurden von den 31 untersuchten Patienten und 29 untersuchten gesunden Probanden jeweils 21 in die Studie aufgenommen.

#### 2.1.3 Beschreibung der Stichproben

In die Studie wurden je 21 Patienten mit Schizophrenie und gesunde Probanden eingeschlossen. Beide Teilnehmergruppen bestanden aus jeweils 11 Männern und 10 Frauen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 36,1 Jahre (Standardabweichung: 12,1 Jahre). Vier Patienten wiesen einen hohen, 12 einen mittleren und fünf einen niedrigen Bildungsgrad auf.

Die gesunden Probanden waren im Durchschnitt 35,3 Jahre alt (Standardabweichung: 11,1 Jahre). Vier hatten einen hohen, 11 einen mittleren und sechs einen niedrigen Bildungsgrad. Der Bildungsgrad wurde dabei folgendermaßen definiert: abgeschlossenes Studium entsprach einem hohen Bildungsgrad, Realschulabschluss mit Ausbildung oder Abitur entsprach einem mittleren Bildungsgrad und Hauptschulabschluss mit/ohne Ausbildung, Realschulabschluss ohne Ausbildung oder kein Schulabschluss einem niedrigen Bildungsgrad. Einen Überblick über die angeführten Werte zeigt Tabelle 1.

	Gesunde Probanden				Patienten mit Schizophrenie			
Alter	MW	SD	Min.	Max.	MW	SD	Min.	Max.
	35,3	11,1	22	56	36,1	12,1	18	58
Bildungsgrad hoch : mittel : niedrig	4 : 12 : 5				4 : 11 : 6			
Geschlecht m : w	11 : 10				11 : 10			

Tabelle 1: Deskriptive Statistik für Alter, Bildungsgrad und Verhältnis der Geschlechter in absoluten Zahlen von gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie. MW= Mittelwert in Jahren, SD= Standardabweichung, Min.= Minimum, Max.= Maximum.

Unter den Patienten befanden sich 12 noch in stationärer Behandlung, sechs waren in der Tagesklinik in Behandlung und drei kamen zur ambulanten Sprechstunde in die Klinik. Es wurden 20 Patienten mit der Diagnose „Paranoide Schizophrenie“ (F20.0) und ein Patient mit einer „Undifferenzierten Schizophrenie“ (F20.3) nach ICD-10 in die Studie eingeschlossen. Maßgeblich war stets die Entlassungsdiagnose.

Das Alter der Erstmanifestation der Erkrankung Schizophrenie betrug bei Männern durchschnittlich 24,8 Jahre (Standardabweichung: 7,4 Jahre, Minimum: 18 Jahre, Maximum: 44 Jahre), bei Frauen 39,8 Jahre (Standardabweichung: 9,0 Jahre, Minimum: 24 Jahre, Maximum: 57 Jahre). Gerechnet wurde hierbei mit dem Alter bei Erstdiagnosestellung der Erkrankung.

Die mittlere Krankheitsdauer für beide Geschlechter lag bei 4,3 Jahren (Standardabweichung: 7,4 Jahre, Minimum: 0,1 Jahre, Maximum: 34 Jahre). Die Anzahl aller stationären Krankenhausaufenthalte der Patienten mit Schizophrenie betrug im Durchschnitt 2,8 (Standardabweichung: 2,9, Minimum: 0, Maximum: 12).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung nahmen 20 Patienten zentral wirksame Medikamente ein. Die meisten Patienten waren mit atypischen Neuroleptika (Clozapin, Risperidon, Amisulprid) mediziert. Zwei Patienten nahmen ein typisches Neuroleptikum (Perazin, Pipamperon) ein, ein Patient wurde noch zusätzlich mit einem atypischen Neuroleptikum mediziert. Darüber hinaus wurden mehrere Patienten gleichzeitig mit Substanzen aus anderen Medikamentengruppen wie den Antidepressiva (SSRI und SSNRI), Benzodiazepinen und Anticholinergika (Biperiden) behandelt. Einen genauen Überblick über die Medikamentenverteilungen bei den Patienten mit Schizophrenie zeigt Tabelle 2.

Medikamente	Patienten
atypische Neuroleptika	18
typische Neuroleptika	1
atypische und typische Neuroleptika	1
SSRI	6
SSNRI	2
Benzodiazepine	3
Anticholinergika	2
Keine Medikation	1

Tabelle 2: Art der Medikamente und Anzahl der Patienten, die das jeweilige Medikament eingenommen haben in absoluten Zahlen.

## 2.2 Untersuchungsablauf

Jeder Studienteilnehmer wurde zunächst über Ziel, Zweck und Ablauf der Untersuchung aufgeklärt. Nach Beantwortung eventuell auftretender Rückfragen füllte jeder Teilnehmer mehrere Fragebögen mit Angaben zur Person (Name, Geburtsdatum, Bildung) und zur Krankheitsanamnese aus. Der Studienteilnehmer wurde darauf hingewiesen, dass er die Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen konnte. Anschließend erfolgte eine schriftliche Einverständniserklärung.

Zeitlicher Ablauf der Untersuchung:

- Information und Aufklärung ca. 5 min.
- Angaben zur Person und Krankheitsanamnese ca. 10-15 min.
- Aufsetzen der EEG-Haube ca. 30 min.
- Testinstruktion und Durchführung des pORT ca. 25-30 min.
- Testinstruktion und Durchführung des Kontrolltests ca. 10 min.
- Testinstruktion und Durchführung eines akustischen Tests für eine andere Studie ca. 20 min.
- Abnahme der EEG-Haube ca. 5 min.
- Fragebogen zum pORT ca. 5 min.

Insgesamt dauerte eine Untersuchung ca. 2 Stunden.

## 2.3 Beschreibung des pORT

Beim probabilistischen Object Reversal Test (pORT) werden dem instruierten Studienteilnehmer in mehreren Durchläufen jeweils vier verschiedene Buchstaben nacheinander auf einem

Bildschirm präsentiert. Sobald alle vier Buchstaben gleichzeitig zu sehen sind, wählt der Teilnehmer mit Hilfe einer vierknöpfigen Tastatur einen Buchstaben aus und löscht damit gleichzeitig alle Buchstaben vom Bildschirm. Nach einer zeitlichen Verzögerung von einer Sekunde erhält der Teilnehmer für die Wahl des Buchstaben eine Rückmeldung in Form von Plus-, Minus- oder Nullpunkten. Die Punktzahl (40, 20, 0, -20 oder -40) erscheint in roter Farbe in der Mitte des Bildschirms. Nach einem Interstimulus-Intervall von einer Sekunde beginnt der nächste Wahldurchlauf.

Insgesamt gibt es 150 Wahlversuche, bei denen der Studienteilnehmer jeweils einen Buchstaben auswählen kann. In jedem Wahldurchgang werden ihm vier von sechs möglichen Buchstaben (R, S, N, H, F, C) nacheinander im Abstand von einer Sekunde auf dem Bildschirm präsentiert, wobei Buchstaben auch doppelt auftreten können. Sie erscheinen in vier kreuzförmig angeordneten Quadraten jeweils in der Reihenfolge oben, links, rechts und unten (siehe Abbildung 2).

Die Aufgabe des Studienteilnehmers bestand darin, so viele Pluspunkte wie möglich zu sammeln, d. h. so oft wie möglich die Höchstpunktzahl 40 zu erreichen. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Position der Buchstaben auf dem Bildschirm keine Relevanz hat und dass es sich nicht um ein Rechenspiel handele.

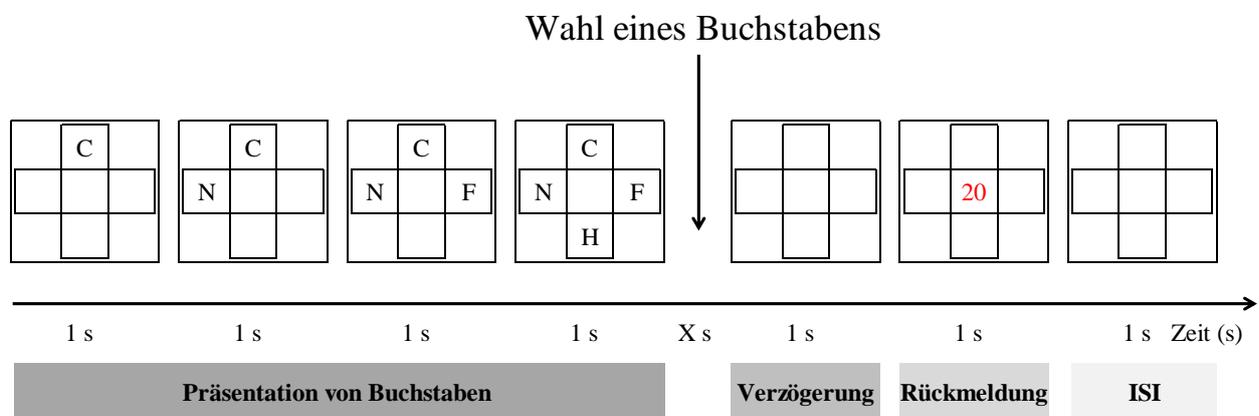


Abbildung 2: Beispiel eines Wahldurchgangs im pORT. X s= Zeit in Sekunden, die vergeht, bis der Proband einen Buchstaben durch Tastendruck auswählt. ISI= Interstimulus-Intervall

Die Punktzahl für jeden Buchstaben im pORT wird nach einem probabilistischen Bewertungsschema verteilt. In den ersten 25 Wahldurchgängen wird beispielsweise der Buchstabe „R“ in 80% der Wahlversuche mit der Höchstpunktzahl 40 und in 20% der Wahlversuche mit der Punktzahl 20 bewertet. Dem Buchstaben „F“ wird dagegen in 80% der Wahlversuche die niedrigste Punktzahl von -40 Punkten und in 20% der Wahlversuche die Punktzahl -20 zugeordnet. Ein Buchstabe („S“) wird in 100% der Wahlversuche immer mit 0

Punkten bewertet und für die übrigen Buchstaben („H“, „C“, „N“) gibt es eine prozentual festgelegte Verteilung von 20, 0, -20 und -40 Punkten. Durch „trial and error“ muss der Studienteilnehmer herausfinden, welcher Buchstabe mit 40 Punkten bewertet wird.

Nach jeweils 25 Wahldurchgängen wechselt das Bewertungsschema ohne Ankündigung, sodass der Teilnehmer wiederum den „neuen“ meistbelohnten Buchstaben finden muss. Ein Festhalten an dem früheren Wahlverhalten hat möglicherweise eine Bestrafung in Form von Minuspunkten zur Folge.

Bei insgesamt 150 Wahlversuchen à 25 Wahldurchgängen ergeben sich 6 Testblöcke mit unterschiedlichen Bewertungsschemata. Ein Beispiel des Bewertungsschemas zeigt Tabelle 3.

Die Wahl der Buchstaben im pORT wird in Form von Zahlen von einem Computerprogramm kodiert und in einem Protokoll gespeichert. Somit erhält man einen Überblick darüber, wie oft ein Teilnehmer den meistbelohnten Buchstaben in dem jeweiligen Block gewählt hat.

Feedback-Schema					
Buchstabe	Punkte				
	40	20	0	-20	-40
R	80%	20%	--	--	--
H	--	80%	20%	--	--
S	--	--	100%	--	--
C	--	--	80%	20%	--
N	--	--	--	80%	20%
F	--	--	--	20%	80%

Tabelle 3: Bewertungsschema des pORT in einem Block aus 25 Wahlversuchen. „R“ ist dabei der meistbelohnte und „F“ der meistbestrafte Buchstabe.

## 2.4 Kriterien der pORT-Protokollauswertung

Mit Hilfe des Antwortprotokolls, das für jeden Studienteilnehmer erstellt wird, sind nicht nur Aussagen über das Testverhalten sondern auch über die Testleistung des jeweiligen Teilnehmers im pORT möglich. Hierbei wird eine Reihe von Bewertungskriterien definiert, die die Testleistung im pORT genau beschreiben soll:

- Das Lernkriterium ist dann erreicht, wenn der Studienteilnehmer drei Mal hintereinander den meistbelohnten Buchstaben des jeweiligen Blockes auswählt und hieran bis zum Ende des Blockes in 80% der verbleibenden Wahlversuche festhält.

- Die Anzahl der gelernten Trials (Wahlversuche) beschreibt die Anzahl der Wahldurchgänge, in denen der Studienteilnehmer den meistbelohnten Buchstaben des jeweiligen Blockes wählt.
- Die Anzahl der ungelernten Trials beschreibt die Anzahl der Wahldurchgänge, in denen der Studienteilnehmer nicht den meistbelohnten Buchstaben des jeweiligen Blockes wählt (Anzahl der Wahlversuche insgesamt minus Anzahl der gelernten Trials).
- Die Anzahl der Wahlversuche zum Erreichen des Kriteriums („Trials zum Kriterium“) beschreibt die Anzahl der Wahlversuche vor dem erstmaligen Erreichen des Lernkriteriums.
- Die Anzahl der gelernten Blöcke beschreibt die Anzahl der Blöcke (insgesamt sechs Blöcke à 25 Wahlversuche), in denen das Lernkriterium erreicht wird.
- Die Anzahl der verlernten Blöcke beschreibt die Anzahl der Blöcke, in denen der Studienteilnehmer drei Mal hintereinander den meistbelohnten Buchstaben des jeweiligen Blockes gewählt hat, diesen aber nicht in 80% der restlichen Wahlversuche des Blockes weiterwählt.
- Die Anzahl der perseverativen Fehler in Prozent ergibt sich aus der Anzahl der Wahlversuche, in denen der Studienteilnehmer den zuvor als meistbelohnt gelernten Buchstaben trotz Wechsel des Bewertungsschemas weiterwählt. Die Zahl wird in Prozent angegeben, weil ein Teilnehmer, der mehr Blöcke lernt, auch mehr Möglichkeiten für perseverative Fehler hat.
- Die Gesamtpunktzahl, die vom Studienteilnehmer im pORT erreicht wurde, wird dem Antwortprotokoll entnommen.

## 2.5 EEG

### 2.5.1 EEG-Aufzeichnung

Während der Durchführung des pORT wurde von jedem Studienteilnehmer ein EEG in einem schallgedämpften und elektromagnetisch abgeschirmten Raum abgeleitet. Die Teilnehmer saßen dabei in einem bequemen Sessel mit Kopfstütze und Armlehnen ca. 1,5 m entfernt vor einem Computerbildschirm. Durch ein Fenster im Nachbarraum hatte der Untersucher während des ganzen Tests Sichtkontakt zum Teilnehmer.

Für die EEG-Aufzeichnung wurde eine Haube mit 29 Elektroden, die nach dem 10/20 System (Jasper, 1958) platziert waren, und drei zusätzlichen Elektroden (A1, A2 und EOG) verwendet. Die Elektroden A1 und A2 wurden hierbei auf dem linken und rechten Processus mastoideus angebracht. Die EOG-Elektrode, die der Erfassung von Augenbewegungen diente, wurde 1 cm neben dem rechten Auge befestigt. Alle 32 Elektroden wurden anschließend mit einem elektrisch leitenden Elektrodengel gefüllt. Als Referenzelektrode diente die Cz-Elektrode, die Fpz-Elektrode wurde als Erdung verwendet. Die EEG-Ableitung erfolgte mit Hilfe des „Syn Amps Modell 5083“-Verstärkers der Firma Neuroscan Inc. Die Abtastrate betrug 250 Hz, und der Hautwiderstand (Impedanz) zwischen Kopfhaut und Elektroden lag in der Regel unter 5 k $\Omega$ .

### 2.5.2 Aufbereitung der Rohdaten

Die Aufbereitung der EEG-Rohdaten erfolgte mit dem „Brain Vision Analyzer Version 1.05“ (Brain Products GmbH, 1999-2004). Es wurde zunächst mit Hilfe des in der Software enthaltenen statistischen Programms ICA (Independent Component Analysis) eine Elimination von EEG-Artefakten durchgeführt. Dabei wurde in jedem Rohdaten-EEG ein 120 Sekunden langer Teilabschnitt mit besonders vielen Artefakten ausgewählt und in die ICA als Berechnungsgrundlage eingegeben. Das Resultat der ICA war ein in 28 Faktoren zerlegtes EEG. Es folgte eine visuelle Auswahl eines oder mehrerer Faktoren, die die Artefakte (Augen-, Muskel-, Bewegungsartefakte) enthielten. Diese Faktoren wurden bei jedem Studienteilnehmer manuell entfernt. Anschließend wurden alle Kanäle zu einer Referenz (AVR, „average reference“) gemittelt und ein netzbedingtes Rauschen mit einer Bandsperrfilterung für 50 Hz (Notch-Filter) eliminiert. Es wurden darauffolgend EEG-Segmente von 1150 ms Länge definiert, die jeweils 350 ms vor dem Auftreten des Rückmeldestimulus und 800 ms nach diesem endeten. Eine Aktivität von mehr als 100  $\mu$ V und weniger als -100  $\mu$ V wurde als Artefakt definiert und computergestützt herausgefiltert. Damit wurden diese entsprechenden Segmente von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Eine Baseline-Korrektur wurde für den prä Stimulus-Bereich von -350 - 0 ms durchgeführt. Schließlich erfolgte noch eine Hoch- und Tiefpassfilterung mit einer Grenzfrequenz von 0,5 - 30 Hz bei jeweils 24dB pro Oktave.

Die EEG-Segmentierung wurde nach der Art des Rückmeldestimulus, nämlich getrennt nach Segmenten mit positiver (40 und 20 Punkte), negativer (-40 und -20 Punkte) und neutraler Rückmeldung (0 Punkte), vorgenommen.

Erreichte ein Studienteilnehmer weniger als 20 artefaktfreie Segmente für die Bedingung Belohnung (40 und 20 Punkte), Bestrafung (-40 und -20 Punkte) oder Neutral (0 Punkte) wurde dieser von der Auswertung ausgenommen.

### 2.5.3 Evozierte Potentiale und Grand Average

Nach Art des Rückmeldestimulus im pORT ergaben sich durch Mittelung der entsprechenden artefaktfreien Segmente für jeden Teilnehmer Kurven evozierter Potentiale (EP-Kurven). Für die positiven (40 und 20 Punkte) und negativen (-40 und -20 Punkte) Rückmeldestimuli wurden die EP-Kurven jeweils zu einer Kurve zusammengefasst, so dass am Ende für jeden Studienteilnehmer für die Bedingungen Belohnung, Bestrafung und Neutral insgesamt drei Kurven von evozierten Potentialen vorlagen. Die Bedingungen wurden wie folgt definiert:

1. Belohnung (40 und 20 Punkte)
2. Bestrafung (-40 und -20 Punkte)
3. Neutral (0 Punkte)

Für die Berechnung des Grand Average wurde für jede der drei Bedingungen gruppenintern eine interindividuelle Mittelung der EP-Kurven jedes Studienteilnehmers durchgeführt.

### 2.5.4 Peakbestimmung evozierter Potentiale

Die Bestimmung der Peaks evozierter Potentiale erfolgte mittels einer automatisierten Peak-Erkennung. Die Ergebnisse wurden anschließend von zwei unabhängigen Personen visuell kontrolliert und bei Auftreten von Diskrepanzen ein Konsens erzielt.

Die Peakbestimmung wurde an der Fz-Elektrode ähnlich den vorangegangenen Studien von Kronfeldt (2005), Bornschlegl (2005) und Lagemann (2008) durchgeführt. Dabei definierte sich ein Peak als der höchste positive oder negative Potentialwert innerhalb eines bestimmten Zeitbereichs. Dieser Zeitbereich wurde anhand der Peaks der Grand Average-Kurven festgelegt. Für jede der drei Bedingungen (Belohnung, Bestrafung und Neutral) ergaben sich so je ein negativer (N100) und zwei positive (P200 und P400) Peaks (siehe Tabelle 4).

Peak	Zeitbereich (in ms)
N100	70 - 130
P200	130 - 270
P400	330 - 480

Tabelle 4: Peak und Zeitbereich post Stimulus, in dem der Peak auftrat.

Die statistische Auswertung der Peaks (Amplitudengipfel und Latenzen) der evozierten Potentiale sowie der soziodemographischen Daten und der Testergebnisse im pORT wurden mit dem SPSS-Programm Version 16.0 für Windows durchgeführt. Für die statistischen Gruppenvergleiche wurden der t-Test, das Chi-Quadrat, der Mann-Whitney-U-Test und der Wilcoxon-Test verwendet.

## 2.6 LORETA: Quellenlokalisierung und Statistik

Die LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography) dient der Lokalisation elektrischer Quellen im Gehirn und wurde von Pascual-Marqui et al. 1994 entwickelt. Mit diesem Verfahren wird aus den mithilfe des EEG an der Kopfoberfläche gemessenen Potentialschwankungen die Lage der Generatoren der hirnelektrischen Aktivität errechnet und dreidimensional dargestellt. Für die Quellenanalyse wurde das LORETA Software-Paket (Version Juni 2003) verwendet.

Für die LORETA-Untersuchung wurde der Zeitraum von 80 - 480 ms post Stimulus ausgewählt, da in diesem Bereich alle drei Peaks (N100, P200 und P400) der evozierten Potentiale auftraten. Zunächst wurden für jede Teilnehmergruppe die Stromdichtewerte der drei Bedingungen (Belohnung, Bestrafung und Neutral) im oben genannten Zeitbereich mit der EEG-Grundlinienaktivität im Zeitbereich von -200 bis -180 ms prä Stimulus miteinander verglichen. Hierbei stellte der orbitofrontalen Cortex die „Region of interest“ (Roi) dar.

Zur genaueren Analyse wurde der post Stimulus-Zeitbereich dafür in jeweils 20 ms lange Abschnitte unterteilt und für jede der drei Bedingungen ein Vergleich dieser 20 ms-Abschnitte mit dem Zeitbereich der Grundlinienaktivität durchgeführt. Um dem Problem der multiplen Testung zu begegnen, wurde für die Quellenanalyse der nonparametrische voxelweise (zweiseitige) LORETA-t-Test verwendet. Da der t-Test Bestandteil des LORETA-Programms ist, werden die signifikant aktivierten Voxel farblich (rot= höhere Aktivität, blau= geringere Aktivität) im dreidimensionalen Talairach-Raum dargestellt. Jedes dieser aktivierten Voxel

erhält dabei die wahrscheinlichste Zuordnung zu den Talairach-Koordinaten (x, y, z) und einem Brodmann-Areal (BA).

Der Gruppenvergleich der Stromdichtemaxima zwischen den Patienten und den gesunden Probanden wurde ebenfalls für jede der drei Bedingungen im Zeitbereich von 80 - 480 ms (unterteilt in jeweils 20 ms-Abschnitte) mit dem LORETA-t-Test durchgeführt. Bei dieser Untersuchung bildeten neben dem OFC auch die mediotemporale Region (Hippocampus, Parahippocampus), das posteriore Cingulum und der Präfrontalcortex die Roi.

## 2.7 Ethische Implikationen

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine EEG-Untersuchung unter Durchführung eines neuropsychologischen Tests (pORT). Insgesamt dauert eine Untersuchung ca. zwei Stunden und ist weder invasiv noch mit objektiven Nebenwirkungen für die Teilnehmer verbunden. Insbesondere für die Patienten kann eine Konfrontation mit einer eventuell als schlecht empfundene Testleistung jedoch zu einer psychischen Belastung führen. Deshalb wurde vor Beginn der Untersuchung ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden kann. Vor der Untersuchung erteilte jeder Studienteilnehmer einen „informed consent“. Alle Daten wurden in anonymisierter Form erhoben, unter einer Versuchsnummer kodiert und gespeichert.

Die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin, ehemals Freie Universität Berlin, erhebt keine Bedenken gegen diese Studie (Beschluss vom 09.04.2001).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Soziodemographische Daten

Der Vergleich der Patienten mit Schizophrenie mit den gesunden Probanden zeigte im t-Test für unabhängige Stichproben keinen signifikanten Unterschied im Alter ( $T = -0,226$ ;  $df = 40$ ;  $p = 0,823$ ). Im Chi-Quadrat-Test unterschieden sich die beiden Teilnehmergruppen weder in dem Grad der Bildung ( $df = 2$ ,  $p = 0,935$ ) noch in der Geschlechterverteilung ( $df = 1$ ;  $p = 1,000$ ) signifikant voneinander.

### 3.2 PANSS-Ratingergebnisse

In der Positivskala der PANSS ergab sich für die Patienten mit Schizophrenie eine mittlere Punktzahl von 11,9 Punkten (Standardabweichung: 3,3 Punkte, Minimum: 7 Punkte, Maximum: 19 Punkte), in der Negativskala eine mittlere Punktzahl von 17,3 Punkten (Standardabweichung: 5,6 Punkte, Minimum: 7 Punkte, Maximum: 30 Punkte) und in der Skala der Allgemeinpsychopathologie eine mittlere Punktzahl von 30,0 Punkten (Standardabweichung: 7,3 Punkte, Minimum: 20 Punkte, Maximum: 48 Punkte). Die durchschnittliche Gesamtpunktzahl der PANSS betrug 59,1 Punkte (Standardabweichung: 12,8 Punkte, Minimum: 40 Punkte, Maximum: 88 Punkte). Insgesamt entspricht das PANSS-Ratingergebnis einer geringen Ausprägung der Erkrankung Schizophrenie.

### 3.3 Auswertung der Testleistung im Untersuchungsverfahren pORT

In Tabelle 5 sind die Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima der Testleistung im pORT für die gesunden Probanden und die Patienten mit Schizophrenie dargestellt. Für die Auswertung der Testleistung dienen die pORT-Protokolle (siehe Kapitel 2.4).

Im statistischen Gruppenvergleich mit dem nonparametrischen Mann-Whitney-U-Test zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den gesunden Probanden und den Patienten mit Schizophrenie für die Gesamtpunktzahl im pORT, Trials gelernt und Trials ungelern, Trials zum Kriterium sowie für gelernte Blöcke (siehe Tabelle 6).

Bewertungskriterium	Gesunde Probanden				Patienten mit Schizophrenie			
	MW	SD	Min.	Max.	MW	SD	Min.	Max.
Punkte gesamt	1576,2	809,1	20,0	2800,0	755,2	960,4	-460,0	2340,0
Trials gelernt	59,5	15,4	28,0	84,0	44,4	17,0	24,0	69,0
Trials ungelernt	90,5	15,4	66,0	122,0	105,6	17,0	81,0	126,0
Trials zum Kriterium	66,0	44,7	0,0	150,0	110,5	50,9	0,0	150,0
Gelernte Blöcke	2,2	1,1	0,0	4,0	0,9	1,0	0,0	3,0
Verlernte Blöcke	0,8	0,8	0,0	2,0	0,6	0,9	0,0	3,0
Perseverative Fehler (%)	16,7	13,8	0,0	44,0	22,7	25,6	0,0	68,0

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Testleistung im pORT von gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie. MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Min.= Minimum, Max.= Maximum

Bewertungskriterium	Gesunde Probanden vs. Patienten mit Schizophrenie	
	Z	p
Punkte gesamt	-2,793	0,005**
Trials gelernt	-2,607	0,009**
Trials ungelernt	-2,607	0,009**
Trials zum Kriterium	-2,913	0,004**
Gelernte Blöcke	-3,375	0,001**
Verlernte Blöcke	-0,812	0,417
Perseverative Fehler (%)	-0,026	0,979

Tabelle 6: Gruppenvergleich der Testleistung im pORT mit dem nonparametrischer Mann-Whitney-U-Test. \*\* =  $p < 0,01$

Die Korrelationsanalyse nach Pearson der Testleistung im pORT mit den soziodemographischen Daten zeigte einen signifikanten negativen Zusammenhang des Alters mit der pORT-Gesamtpunktzahl ( $r = -0,280^*$ ,  $p = 0,036$ ) und der Anzahl der gelernten Trials ( $r = -0,305^*$ ,  $p = 0,025$ ) sowie einen signifikanten positiven Zusammenhang des Alters mit der Anzahl der ungelernten Trials ( $r = 0,305^*$ ,  $p = 0,025$ ).

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation des Bildungsgrads mit der pORT-Gesamtpunktzahl und den übrigen pORT-Testergebnissen (Trials gelernt, Trials ungelernt, Trials zum Kriterium, gelernte Blöcke, verlernte Blöcke und perseverative Fehler).

Bei der Korrelationsanalyse des Ratings im PANSS (Gesamt- und Teilscores) der Patienten mit Schizophrenie mit der pORT-Testleistung zeigte sich keine Signifikanz.

## 3.4 Analyse der evozierten Potentiale

### 3.4.1 Grand Average

Der Grand Average (interindividuelle Mittelung) der evozierten Potentiale an der Elektrode Fz wies nach Präsentation der Rückmeldung im pORT für die Bedingungen Belohnung, Bestrafung und Neutral jeweils drei prominente Peaks (N100, P200 und P400) auf. In Abbildung 3 und 4 werden die Grand Averages für die gesunden Probanden und die Patienten mit Schizophrenie dargestellt.

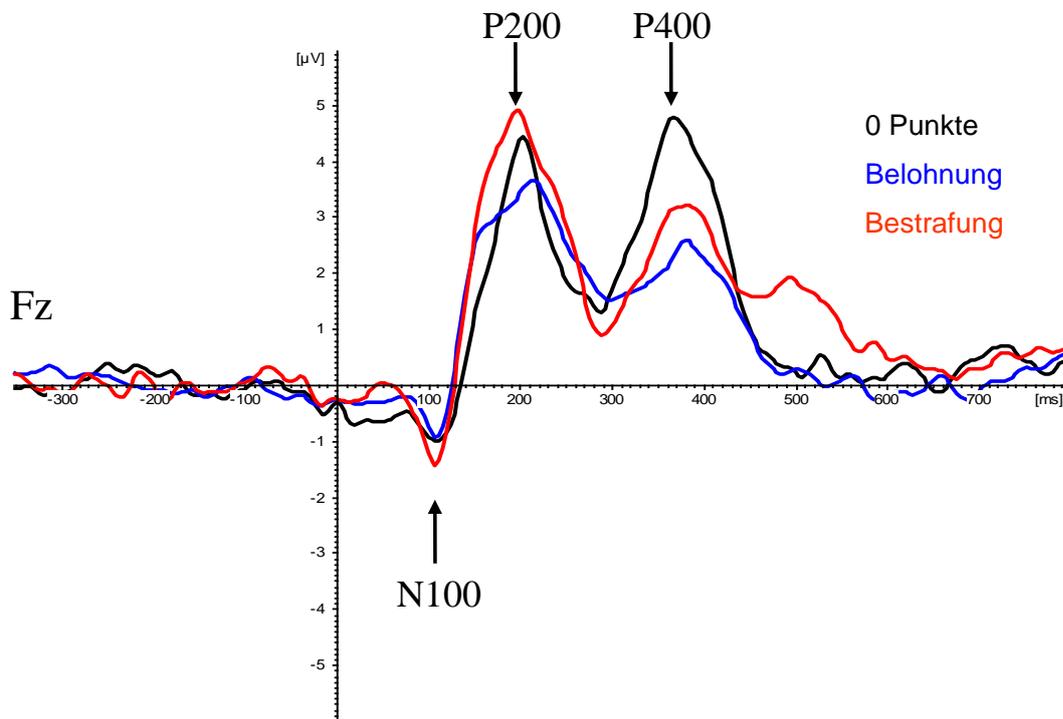


Abbildung 3: Grand Averages der gesunden Probanden an der Elektrode Fz für die Bedingungen Neutral (schwarze Linie), Belohnung (blaue Linie) und Bestrafung (rote Linie). Die Pfeile zeigen die Peaks N100, P200 und P400.

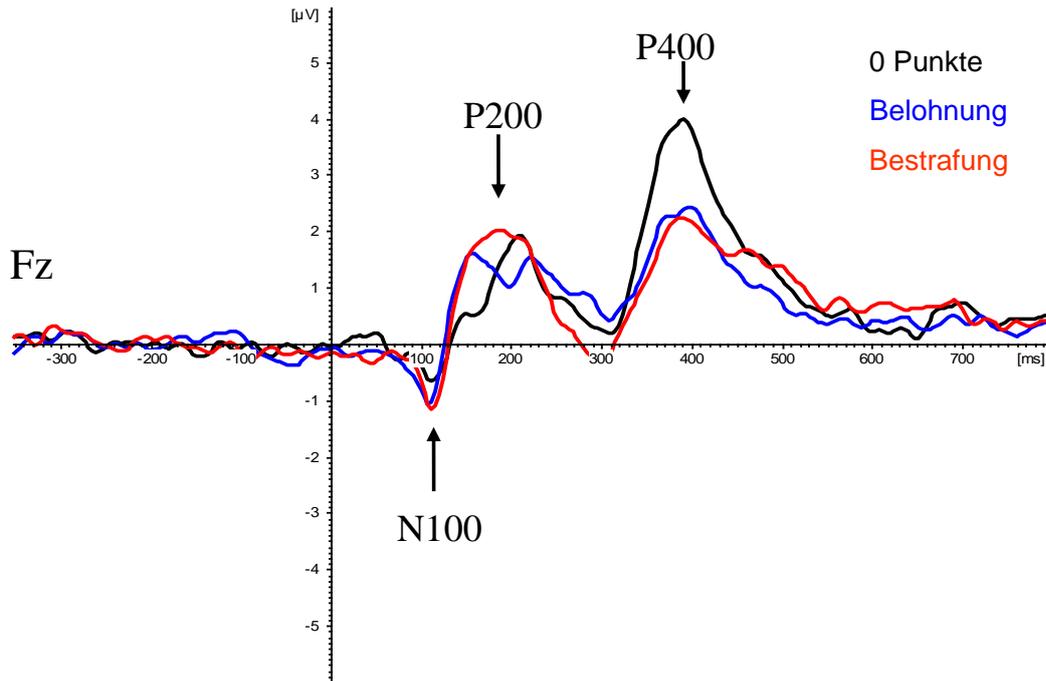


Abbildung 4: Grand Averages der Patienten mit Schizophrenie an der Elektrode Fz für die Bedingungen Neutral (schwarze Linie), Belohnung (blaue Linie) und Bestrafung (rote Linie). Die Pfeile zeigen die Peaks N100, P200 und P400.

Im Gruppenvergleich der Grand Averages zeigte sich, dass der Amplitudengipfel des Peaks P200 bei den Patienten mit Schizophrenie für alle drei Bedingungen Belohnung, Bestrafung und Neutral deutlich kleiner war als der Amplitudengipfel des Peaks P200 bei den gesunden Probanden.

Da die Kurven des Grand Average die Höhe der Amplitudengipfel der Peaks jedoch nur annäherungsweise wiedergeben, wurden für die statistische Berechnung der Peaks (Amplitudengipfel und Latenzen) die Kurven der evozierten Potentiale jeder Einzelableitung herangezogen.

### 3.4.2 Statistische Auswertung der Latenzen der Peaks evozierter Potentiale

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik für die Latenzen der Peaks evozierter Potentiale N100, P200 und P400 für die Bedingungen Neutral, Belohnung und Bestrafung werden für beide Teilnehmergruppen in Tabelle 7 dargestellt.

Peak und Bedingung	Gesunde Probanden				Patienten mit Schizophrenie			
	MW	SD	Min.	Max.	MW	SD	Min.	Max.
N100 Neutral	109,9	15,3	80,0	132,0	113,1	17,5	76,0	140,0
P200 Neutral	199,0	25,1	140,0	252,0	187,8	32,5	128,0	232,0
P400 Neutral	379,8	25,7	348,0	436,0	397,7	25,5	368,0	456,0
N100 Belohnung	106,9	11,9	80,0	124,0	106,3	16,7	76,0	140,0
P200 Belohnung	199,8	32,4	140,0	248,0	178,7	33,3	132,0	244,0
P400 Belohnung	382,9	35,4	336,0	456,0	393,5	27,7	336,0	444,0
N100 Bestrafung	107,2	12,5	72,0	128,0	111,4	14,3	72,0	140,0
P200 Bestrafung	192,8	25,2	156,0	248,0	184,0	33,2	136,0	240,0
P400 Bestrafung	390,3	35,2	332,0	464,0	395,8	33,8	348,0	500,0

Tabelle 7: Deskriptive Statistik der Latenzen der Peaks N100, P200 und P400 (in ms) für die Bedingungen Neutral, Belohnung und Bestrafung von gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie.

Die Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse des statistischen Vergleichs der Latenzen der Peaks evozierter Potentiale N100, P200 und P400 für die Bedingungen Neutral, Belohnung und Bestrafung innerhalb jeder Gruppe. Hierzu wurde der nonparametrische Wilcoxon-Test und der t-Test für abhängige Stichproben verwendet.

Peaks und Bedingungen	Gesunde Probanden	Patienten mit Schizophrenie
	p	p
N100 Neutral - N100 Belohnung	0,311	0,058(*)
N100 Neutral - N100 Bestrafung	0,622	0,606
N100 Belohnung - N100 Bestrafung	0,596	0,044*
P200 Neutral - P200 Belohnung	0,917	0,191
P200 Neutral - P200 Bestrafung	0,112	0,743
P200 Belohnung - P200 Bestrafung	0,331	0,188
P400 Neutral - P400 Belohnung	0,651	0,881
P400 Neutral - P400 Bestrafung	0,204	0,627
P400 Belohnung - P400 Bestrafung	0,474	0,834

Tabelle 8: Es wurde der nonparametrische Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben für die Latenzen der Peaks N100 Neutral - N100 Bestrafung und N100 Belohnung - N100 Bestrafung (in ms) bei gesunden Probanden und für die Latenzen der Peaks P200 Neutral - P200 Belohnung, P200 Neutral - P200 Bestrafung, P400 Neutral - P400 Belohnung, P400 Neutral - P400 Bestrafung und P400 Belohnung - P400 Bestrafung (in ms) bei Patienten mit Schizophrenie verwendet. Der Rest des statistischen Vergleichs der Latenzen der Peaks bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Schizophrenie wurde mit dem t-Test für abhängige Stichproben durchgeführt. (\*) =  $p < 0,1$ ; \* =  $p < 0,05$

Im statistischen Gruppenvergleich der Latenzen der Peaks evozierter Potentiale N100, P200 und P400 zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie mittels Mann-Whitney-U-Test und t-Test für unabhängige Stichproben zeigten sich signifikante Unterschiede für die

Latenzen der Peaks P400 für die Bedingung Neutral und P200 für die Bedingung Belohnung (siehe Tabelle 9).

Peak und Bedingung	Gesunde Probanden vs. Patienten mit Schizophrenie
	p
N100 Neutral	0,527
P200 Neutral	0,457
P400 Neutral	0,020*
N100 Belohnung	0,899
P200 Belohnung	0,043*
P400 Belohnung	0,283
N100 Bestrafung	0,200
P200 Bestrafung	0,341
P400 Bestrafung	0,641

Tabelle 9: Gruppenvergleich der Latenzen der Peaks P200 und P400 für Neutral sowie N100 und P400 für Bestrafung (in ms) mit dem nonparametrischen Mann-Whitney-U-Test. Der Rest des statistischen Vergleichs der Latenzen der Peaks wurde mit dem t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. \* =  $p < 0,05$

### 3.4.3 Statistische Auswertung der Amplitudengipfel der Peaks evozierter Potentiale

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik der Amplitudengipfel der Peaks evozierter Potentiale N100, P200 und P400 für die Bedingungen Neutral, Belohnung und Bestrafung werden für beide Teilnehmergruppen in Tabelle 10 dargestellt.

Peak und Bedingung	Gesunde Probanden				Patienten mit Schizophrenie			
	MW	SD	Min.	Max.	MW	SD	Min.	Max.
N100 Neutral	-2,2	1,4	-5,0	-0,3	-1,3	1,0	-3,7	-0,1
P200 Neutral	5,3	3,8	0,3	19,6	3,2	1,3	0,8	5,6
P400 Neutral	5,6	3,1	0,9	11,1	5,2	3,4	0,0	11,4
N100 Belohnung	-1,9	1,3	-5,2	-0,3	-1,8	1,0	-4,1	-0,3
P200 Belohnung	4,8	2,5	1,5	12,0	3,1	1,8	0,1	6,1
P400 Belohnung	3,0	1,9	0,3	7,9	3,6	2,3	0,1	7,9
N100 Bestrafung	-2,4	1,5	-5,7	-0,3	-2,0	1,7	-7,4	-0,3
P200 Bestrafung	5,7	2,4	2,4	12,4	3,4	1,8	0,5	7,1
P400 Bestrafung	4,3	2,5	0,1	9,6	3,8	2,6	0,0	9,3

Tabelle 10: Deskriptive Statistik der Amplitudengipfel der Peaks N100, P200 und P400 (in  $\mu\text{V}$ ) für die Bedingungen Neutral, Belohnung und Bestrafung von gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie.

In Tabelle 11 werden die Ergebnisse des statistischen Vergleichs der Amplitudengipfel der Peaks evozierter Potentiale N100, P200 und P400 für die Bedingungen Neutral, Belohnung und Bestrafung innerhalb jeder Gruppe dargestellt. Für den Vergleich wurden der nonparametrische Wilcoxon-Test und der t-Test für abhängige Stichproben verwendet.

Peaks und Bedingungen	Gesunde Probanden	Patienten mit Schizophrenie
	p	p
N100 Neutral - N100 Belohnung	0,063(*)	0,016*
N100 Neutral - N100 Bestrafung	0,534	0,004**
N100 Belohnung - N100 Bestrafung	0,170	0,210
P200 Neutral - P200 Belohnung	0,339	0,745
P200 Neutral - P200 Bestrafung	0,205	0,124
P200 Belohnung - P200 Bestrafung	0,000**	0,028*
P400 Neutral - P400 Belohnung	0,000**	0,000**
P400 Neutral - P400 Bestrafung	0,007**	0,000**
P400 Belohnung - P400 Bestrafung	0,004**	0,772

Tabelle 11: Es wurde der nonparametrische Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben für die Amplitudengipfel der Peaks P200 Neutral - P200 Belohnung, P200 Neutral - P200 Bestrafung und P200 Belohnung - P200 Bestrafung (in  $\mu\text{V}$ ) bei gesunden Probanden und für die Amplitudengipfel der Peaks N100 Neutral - N100 Belohnung, N100 Neutral - N100 Bestrafung und N100 Belohnung - N100 Bestrafung (in  $\mu\text{V}$ ) bei Patienten mit Schizophrenie verwendet. Der Rest des statistischen Vergleichs der Amplitudengipfel der Peaks bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Schizophrenie wurde mit dem t-Test für abhängige Stichproben durchgeführt. (\*) =  $p < 0,1$ ; \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$

Der statistische Gruppenvergleich der Amplitudengipfel der Peaks evozierter Potentiale N100, P200 und P400 zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie mittels Mann-Whitney-U-Test und t-Test für unabhängige Stichproben zeigte signifikante Unterschiede für die Amplitudengipfel der Peaks P200 jeweils für die Bedingungen Neutral, Belohnung und Bestrafung sowie für den Amplitudengipfel des Peaks N100 für die Bedingung Neutral (siehe Tabelle 12).

Peak und Bedingung	Gesunde Probanden vs. Patienten mit Schizophrenie
	p
N100 Neutral	0,040*
P200 Neutral	0,015*
P400 Neutral	0,718
N100 Belohnung	0,851
P200 Belohnung	0,034*
P400 Belohnung	0,372
N100 Bestrafung	0,380
P200 Bestrafung	0,002**
P400 Bestrafung	0,490

Tabelle 12: Gruppenvergleich der Amplitudengipfel der Peaks N100 Neutral, N100 Bestrafung, P200 Neutral und P200 Belohnung (in  $\mu\text{V}$ ) mit dem nonparametrischen Mann-Whitney-U-Test. Für den Rest des statistischen Vergleichs der Amplitudengipfel der Peaks wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$

### 3.5 Quellenanalyse mit LORETA

Mit Hilfe der LORETA bzw. des LORETA-t-Tests sollte zunächst untersucht werden, ob sich die orbitofrontale Aktivität nach Präsentation des Stimulus (Belohnung, Bestrafung und Neutral) im Zeitbereich von 80 - 480 ms signifikant von der Aktivität vor Präsentation des Stimulus (Grundlinienaktivität) unterscheidet. Die Quellenanalyse wurde jeweils für die Bedingung Belohnung, Bestrafung und Neutral in Zeitabschnitten von 20 ms für beide Teilnehmergruppen getrennt durchgeführt (siehe 3.5.1 - 3.5.3).

Anschließend sollte untersucht werden, ob signifikante orbitofrontale Aktivitätsunterschiede zwischen den beiden Teilnehmergruppen jeweils für die Bedingung Belohnung, Bestrafung und Neutral im Zeitbereich von 80 - 480 ms vorliegen. Die Quellenanalyse erfolgte gleichfalls in 20 ms-Zeitabschnitten (siehe 3.5.4).

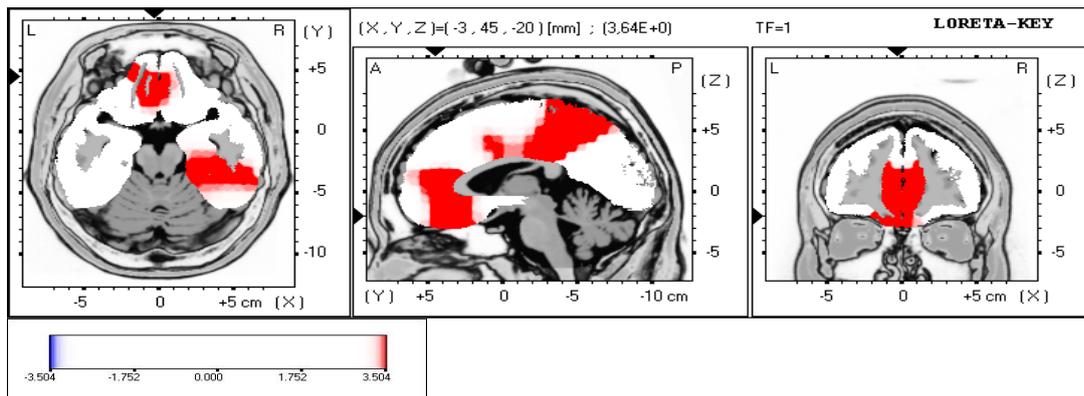
Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob sich signifikante Aktivitätsunterschiede außerhalb des orbitofrontalen Cortex und zwar in den mit dem Gedächtnis assoziierten Bereichen (Mediotemporallappen, posteriores Cingulum und Präfrontalcortex) im Zeitbereich von 80 - 480 ms für die drei Bedingungen Belohnung, Bestrafung und Neutral zwischen den Teilnehmergruppen finden (siehe 3.5.5).

#### 3.5.1 Belohnung (post Stimulus) vs. Grundlinienaktivität: OFC

Mit dem LORETA-t-Test für abhängige Stichproben wurde ein statistischer Vergleich der Stromdichtemaxima im OFC für die Bedingung Belohnung im Zeitbereich 80 - 480 ms (unterteilt in Zeitabschnitte von 20 ms) versus Grundlinienaktivität im Zeitbereich -200 bis -180 ms durchgeführt.

Sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit Schizophrenie zeigte sich bereits im frühen Zeitbereich von 80 - 100 ms eine signifikant höhere orbitofrontale Aktivität für die Bedingung Belohnung versus Grundlinienaktivität und zwar linkshemisphärisch betont (siehe Abbildung 5).

## Gesunde Probanden 80 - 100 ms post Stimulus



## Patienten mit Schizophrenie 80 - 100 ms post Stimulus

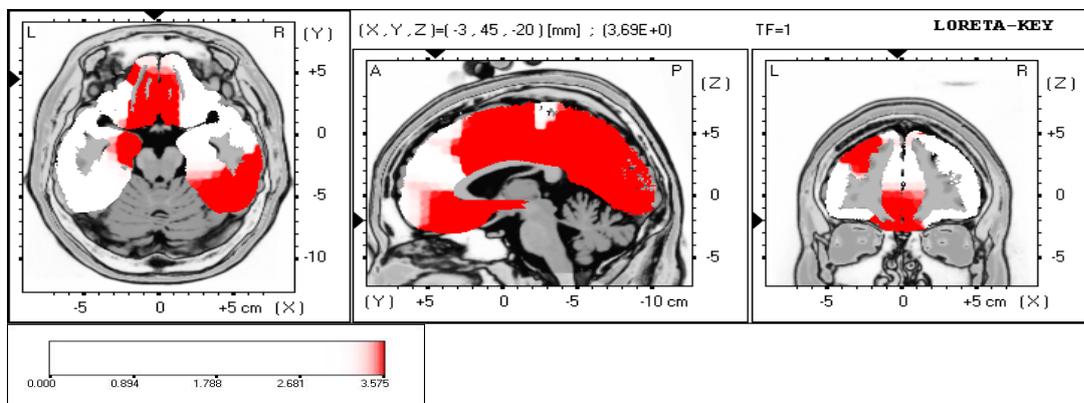


Abbildung 5: Statistischer Vergleich der orbitofrontalen Aktivität nach Belohnungsstimulus (80 - 100 ms) versus Grundlinienaktivität (-200 bis -180 ms) für gesunde Probanden und Patienten mit Schizophrenie mit dem LORETA-t-Test für abhängige Stichproben. Rot bedeutet signifikant höhere Aktivität im orbitofrontalen Cortex nach Präsentation des Stimulus (Belohnung).  $T \geq 3,504$  (oben) bzw.  $3,575$  (unten) entspricht  $p < 0,05$ . Die Schnittebenen werden durch die Koordinaten X, Y und Z angegeben.

Für gesunde Probanden bestand im Zeitbereich von 100 - 480 ms eine durchgehend signifikant höhere orbitofrontale Aktivität im gesamten orbitofrontalen Cortex bei dem Vergleich Belohnung versus Grundlinienaktivität.

Bei Patienten mit Schizophrenie zeigte sich eine durchgehend signifikante Mehraktivität im gesamten orbitofrontalen Cortex erst im Zeitbereich von 180 - 480 ms (siehe Abbildung 6).

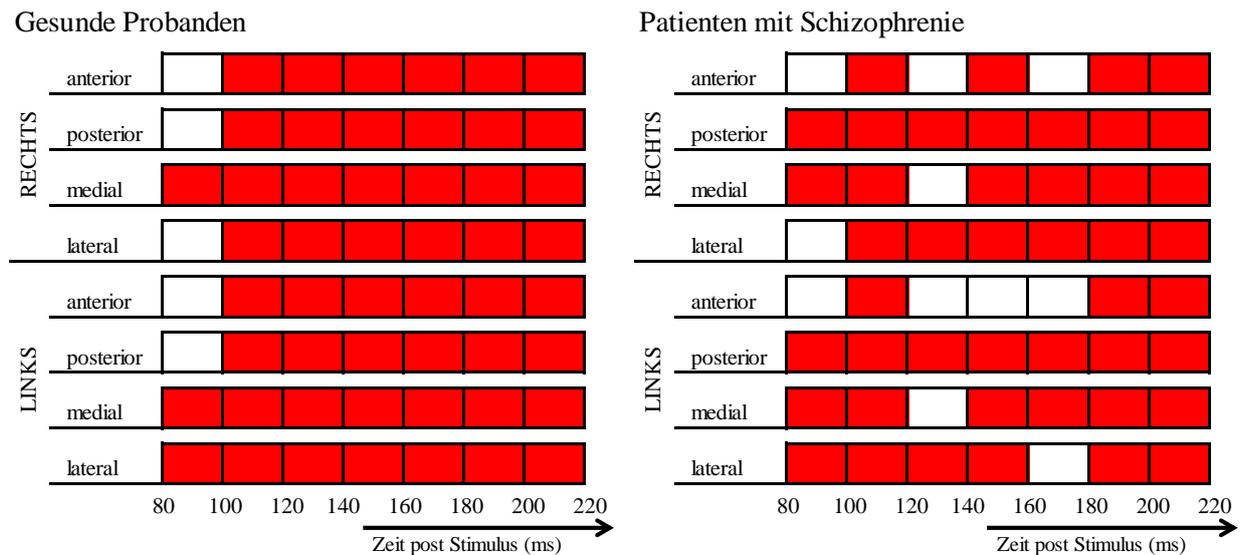


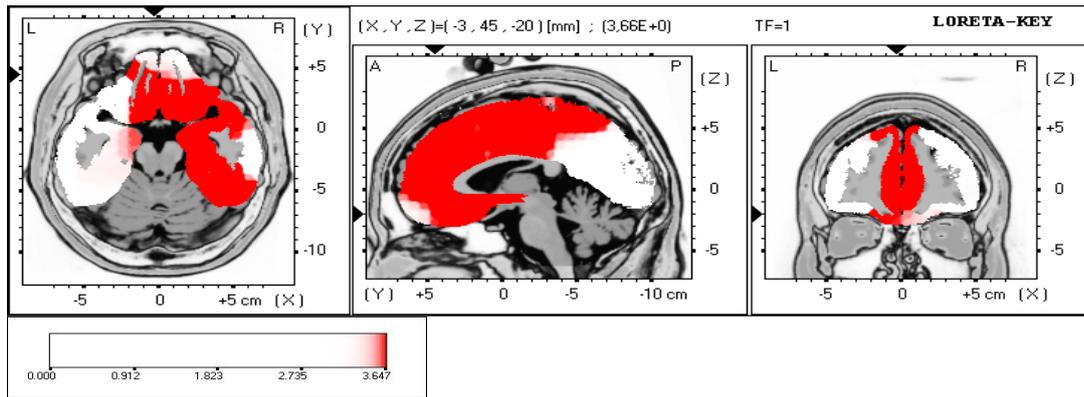
Abbildung 6: Übersicht des zeitlichen Verlaufes signifikant höherer orbitofrontaler Aktivität im Zeitbereich 80 - 220 ms (Zeit post Stimulus) bei dem Vergleich Belohnung versus Grundlinienaktivität für gesunde Probanden (oben) und Patienten mit Schizophrenie (unten). Rote Felder bedeuten signifikante Mehraktivität und weiße Felder keine signifikante Mehraktivität. Die Übersicht zeigt außerdem eine Aufteilung des orbitofrontalen Cortex in eine rechte und linke Hemisphäre mit jeweils anterioren, posterioren, medialen und lateralen Anteilen.

### 3.5.2 Bestrafung (post Stimulus) vs. Grundlinienaktivität: OFC

Weiterhin wurde ein LORETA-t-Test für abhängige Stichproben für den Vergleich der Stromdichtemaxima im OFC für die Bedingung Bestrafung im Zeitbereich 80 - 480 ms (unterteilt in Zeitabschnitte von 20 ms) versus Grundlinienaktivität im Zeitbereich -200 bis -180 ms durchgeführt.

Bei gesunden Probanden zeigte sich ebenfalls im frühen Zeitbereich von 80 - 100 ms eine signifikant höhere orbitofrontale Aktivität in beiden Hemisphären für die Bedingung Bestrafung versus Grundlinienaktivität. Eine signifikant höhere orbitofrontale Aktivität bei Patienten mit Schizophrenie konnte in diesem Zeitbereich nicht nachgewiesen werden (siehe Abbildung 7). Eine signifikant höhere Aktivierung im OFC zeigte sich bei den Patienten mit Schizophrenie erst ab 100 - 120 ms vor allem rechtshemisphärisch (siehe Abbildung 8).

## Gesunde Probanden 80 - 100 ms post Stimulus



## Patienten mit Schizophrenie 80 - 100 ms post Stimulus

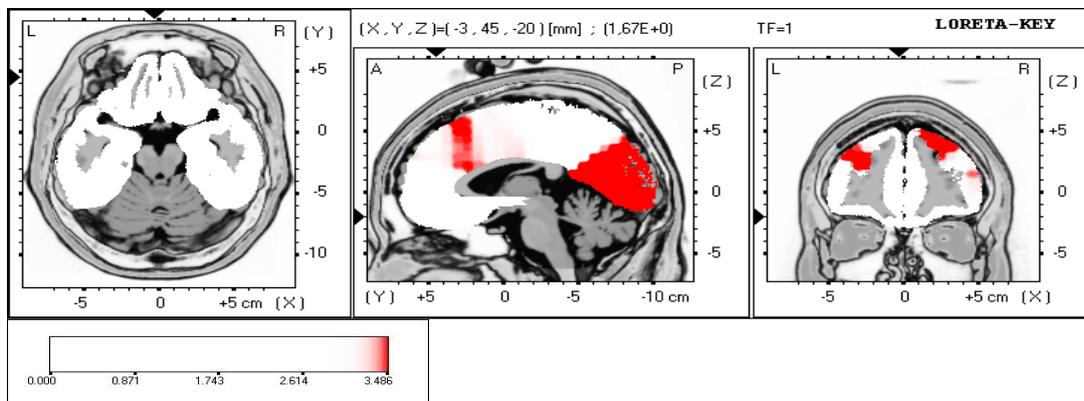


Abbildung 7: Statistischer Vergleich der orbitofrontalen Aktivität nach Bestrafungsstimulus (80 - 100 ms) versus Grundlinienaktivität (-200 bis -180 ms) für gesunde Probanden und Patienten mit Schizophrenie mit dem LORETA-t-Test für abhängige Stichproben. Rot bedeutet signifikant höhere Aktivität im orbitofrontalen Cortex nach Präsentation des Stimulus (Bestrafung).  $T \geq 3,504$  (oben) bzw.  $3,4859$  (unten) entspricht  $p < 0,05$ . Die Schnittebenen werden durch die Koordinaten X, Y und Z angegeben.

## Patienten mit Schizophrenie 100 - 120 ms post Stimulus

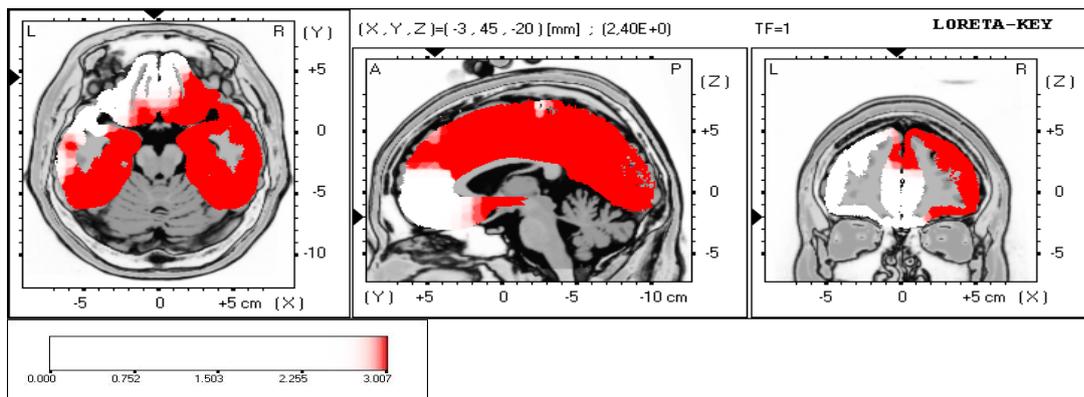


Abbildung 8: Statistischer Vergleich der orbitofrontalen Aktivität nach Bestrafungsstimulus (100 - 120 ms) versus Grundlinienaktivität (-200 bis -180 ms) für Patienten mit Schizophrenie mit dem LORETA-t-Test für abhängige Stichproben. Rot bedeutet signifikant höhere Aktivität im orbitofrontalen Cortex nach Präsentation des Stimulus (Bestrafung).  $T \geq 3,007$  entspricht  $p < 0,05$ . Die Schnittebenen werden durch die Koordinaten X, Y und Z angegeben.

Im Zeitbereich von 100 - 480 ms bestand für gesunde Probanden eine durchgehend signifikante orbitofrontale Mehraktivität im gesamten orbitofrontalen Cortex bei dem Vergleich Bestrafung versus Grundlinienaktivität.

Bei Patienten mit Schizophrenie zeigte sich eine durchgehend signifikant höhere Aktivität im gesamten orbitofrontalen Cortex wiederum erst im Zeitbereich von 180 - 480 ms (siehe Abbildung 9).

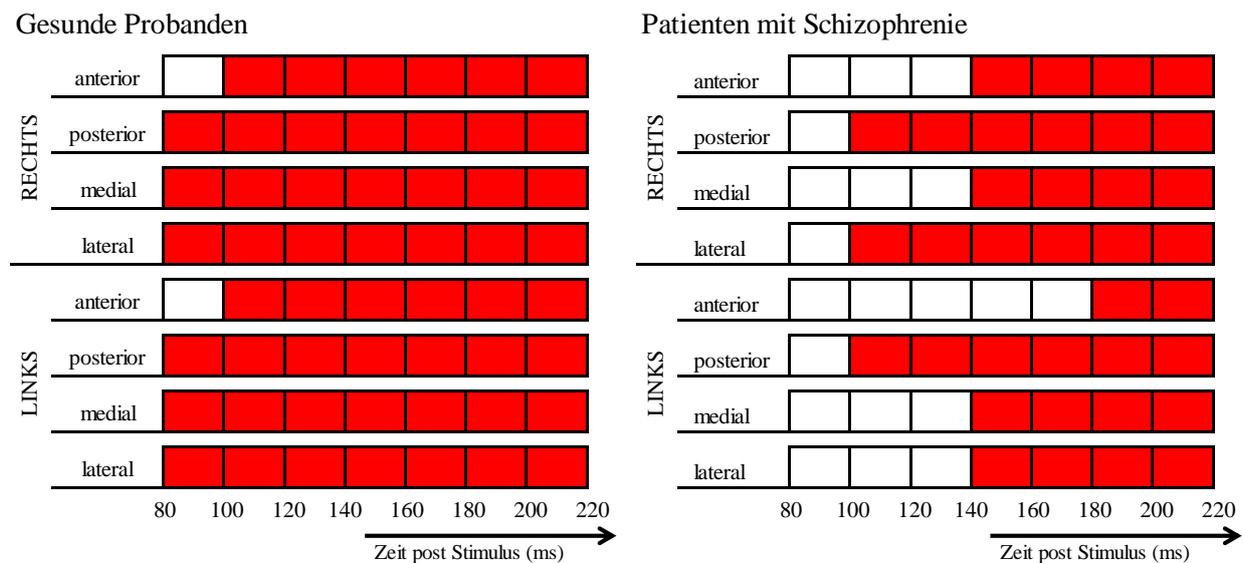


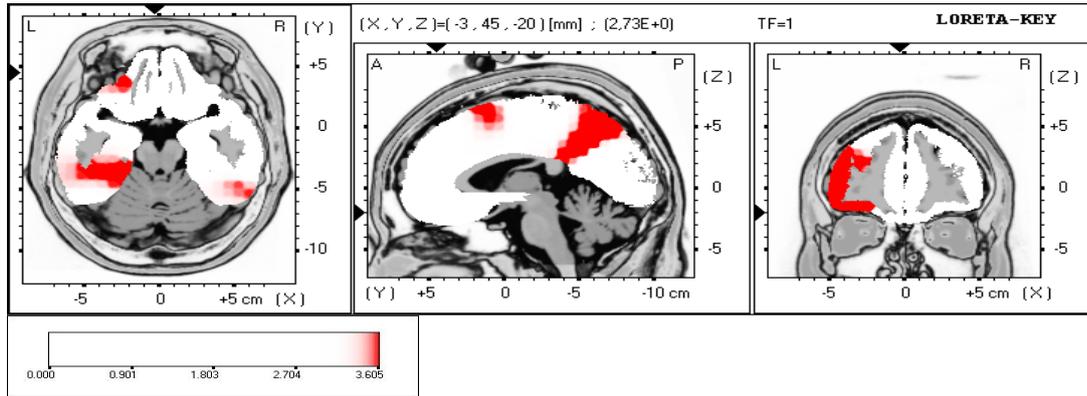
Abbildung 9: Übersicht des zeitlichen Verlaufes signifikant höherer Aktivität orbitofrontal im Zeitbereich 80 - 220 ms (Zeit post Stimulus) bei dem Vergleich Bestrafung versus Grundlinienaktivität für gesunde Probanden (oben) und Patienten mit Schizophrenie (unten). Rote Felder bedeuten signifikante Mehraktivität und weiße Felder keine signifikante Mehraktivität. Die Übersicht zeigt außerdem eine Aufteilung des orbitofrontalen Cortex in eine rechte und linke Hemisphäre mit jeweils anterioren, posterioren, medialen und lateralen Anteilen.

### 3.5.3 Neutral (post Stimulus) vs. Grundlinienaktivität: OFC

Zuletzt wurde ein LORETA-t-Test für abhängige Stichproben für den Vergleich der Stromdichtemaxima im OFC für die Bedingung Neutral im Zeitbereich 80 - 480 ms (unterteilt in Zeitabschnitte von 20 ms) versus Grundlinienaktivität im Zeitbereich -200 bis -180 ms durchgeführt.

Es zeigte sich bei gesunden Probanden wieder im frühen Zeitbereich von 80 - 100 ms eine signifikant höhere orbitofrontale Aktivität für die Bedingung Neutral versus Grundlinienaktivität und zwar linkshemisphärisch. Eine orbitofrontal höhere Aktivität bei Patienten mit Schizophrenie konnte in diesem Zeitbereich wiederum nicht nachgewiesen werden (siehe Abbildung 10). Diese zeigte sich erst ab 100 - 120 ms bei den Patienten in beiden Hemisphären (Abbildung 11).

### Gesunde Probanden 80 - 100 ms post Stimulus



### Patienten mit Schizophrenie 80 - 100 ms post Stimulus

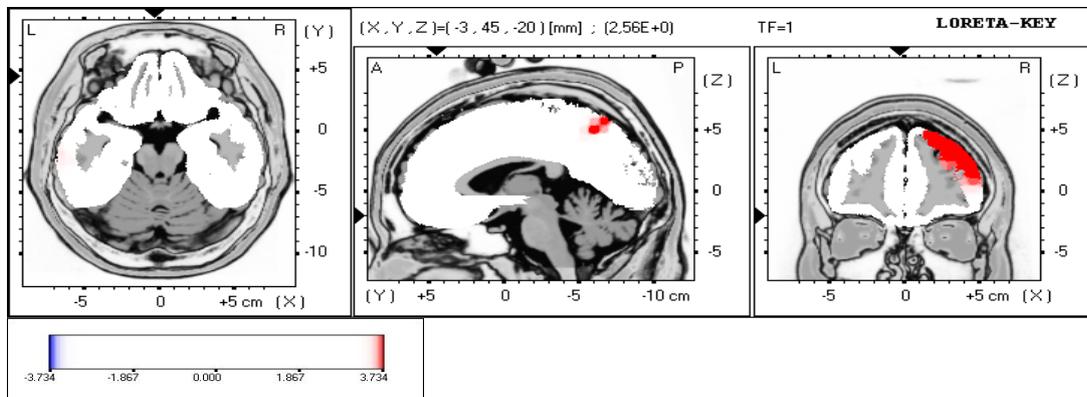


Abbildung 10: Statistischer Vergleich der orbitofrontalen Aktivität nach neutralem Stimulus (80 - 100 ms) versus Grundlinienaktivität (-200 bis -180 ms) für gesunde Probanden und Patienten mit Schizophrenie mit dem LORETA-t-Test für abhängige Stichproben. Rot bedeutet signifikant höhere Aktivität im orbitofrontalen Cortex nach Präsentation des Stimulus (Neutral).  $T \geq 3,605$  (oben) bzw.  $3,734$  (unten) entspricht  $p < 0,05$ . Die Schnittebenen werden durch die Koordinaten X, Y und Z angegeben.

### Patienten mit Schizophrenie 100 - 120 ms post Stimulus

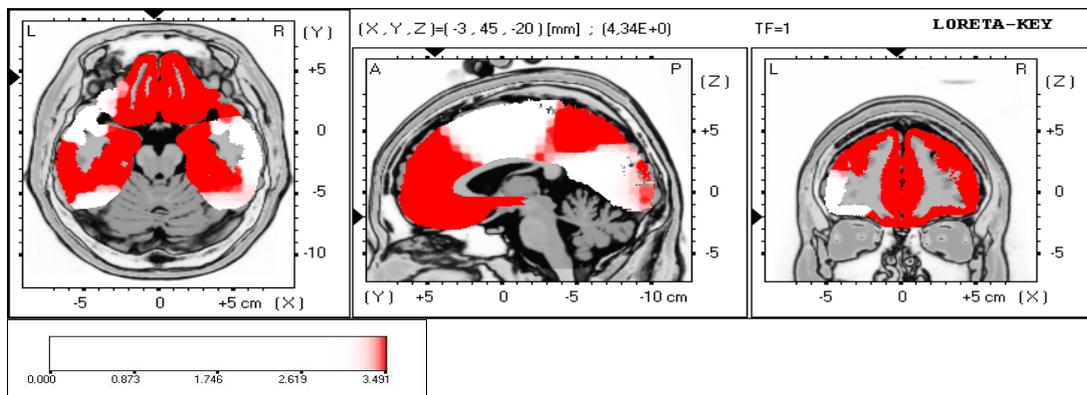


Abbildung 11: Statistischer Vergleich der orbitofrontalen Aktivität nach neutralem Stimulus (100 - 120 ms) versus Grundlinienaktivität (-200 bis -180 ms) für Patienten mit Schizophrenie mit dem LORETA-t-Test für abhängige Stichproben. Rot bedeutet signifikant höhere Aktivität im orbitofrontalen Cortex nach Präsentation des Stimulus (Neutral).  $T \geq 3,491$  entspricht  $p < 0,05$ . Die Schnittebenen werden durch die Koordinaten X, Y und Z angegeben.

Für gesunde Probanden bestand erst im Zeitbereich von 140 - 480 ms eine durchgehend signifikant höhere orbitofrontale Aktivität im gesamten orbitofrontalen Cortex bei dem Vergleich Neutral versus Grundlinienaktivität.

Bei Patienten mit Schizophrenie zeigte sich eine durchgehend signifikante Mehraktivität im gesamten orbitofrontalen Cortex ebenfalls später im Zeitbereich von 200 - 480 ms (siehe Abbildung 12).

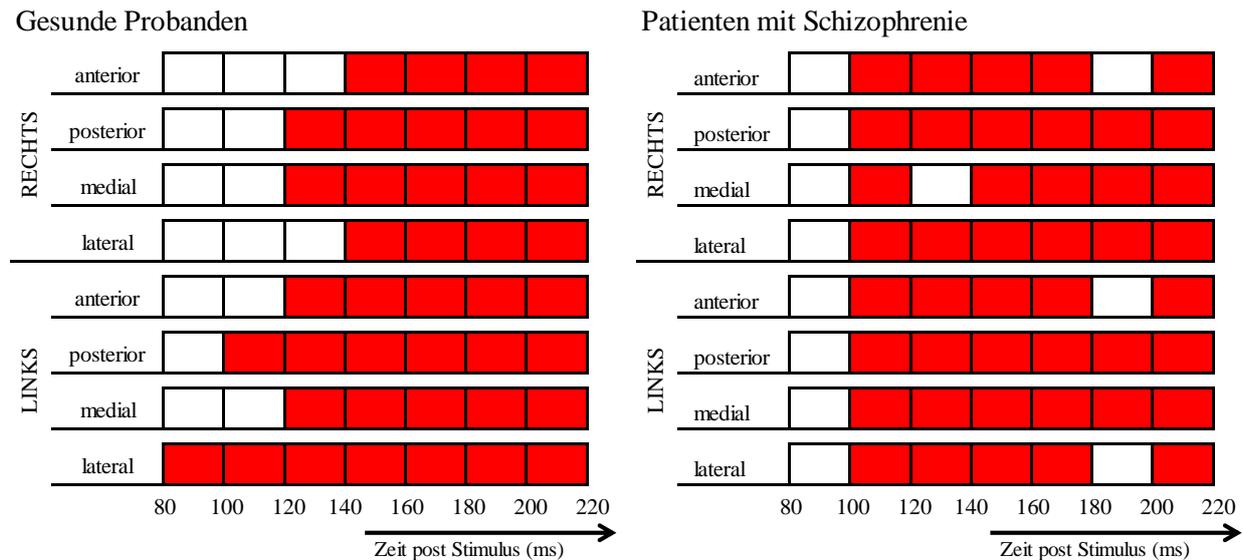


Abbildung 12: Übersicht des zeitlichen Verlaufes signifikant höherer Aktivität orbitofrontal im Zeitbereich 80 - 220 ms (Zeit post Stimulus) bei dem Vergleich Neutral versus Grundlinienaktivität für gesunde Probanden (oben) und Patienten mit Schizophrenie (unten). Rote Felder bedeuten signifikante Mehraktivität und weiße Felder keine signifikante Mehraktivität. Die Übersicht zeigt außerdem eine Aufteilung des orbitofrontalen Cortex in eine rechte und linke Hemisphäre mit jeweils anterioren, posterioren, medialen und lateralen Anteilen.

### 3.5.4 Gruppenvergleich für Belohnung, Bestrafung und Neutral: OFC

Mit dem LORETA-t-Test für unabhängige Stichproben wurde ein statistischer Vergleich der Stromdichtemaxima im OFC der Patienten mit Schizophrenie versus gesunde Probanden jeweils für die Bedingung Belohnung, Bestrafung und Neutral im Zeitbereich von 80 - 480 ms (unterteilt in Zeitabschnitte von 20 ms) durchgeführt.

Bedingung Belohnung: Es wurden keine signifikanten orbitofrontalen Aktivitätsunterschiede in diesem post Stimulus-Bereich zwischen den Patienten mit Schizophrenie und gesunden Probanden festgestellt. Ebenso ergaben sich keine tendenziell signifikanten orbitofrontalen Aktivitätsunterschiede in diesem post Stimulus-Bereich zwischen den Patienten und Gesunden.

Bedingung Bestrafung: Es wurden keine signifikanten orbitofrontalen Aktivitätsunterschiede in diesem post Stimulus-Bereich zwischen den Patienten mit Schizophrenie und gesunden

Probanden festgestellt. Ebenso ergaben sich keine tendenziell signifikanten orbitofrontalen Aktivitätsunterschiede in diesem post Stimulus-Bereich zwischen den Patienten und Gesunden.

Bedingung Neutral: Es wurden keine signifikanten orbitofrontalen Aktivitätsunterschiede in diesem post Stimulus-Bereich zwischen den Patienten mit Schizophrenie und gesunden Probanden festgestellt. Ebenso ergaben sich keine tendenziell signifikanten orbitofrontalen Aktivitätsunterschiede in diesem post Stimulus-Bereich zwischen den Patienten und Gesunden.

### 3.5.5 Gruppenvergleich für Belohnung, Bestrafung und Neutral: Mediotemporale Region, posteriores Cingulum und Präfrontalcortex

Bedingung Belohnung: Im statistischen Vergleich der Stromdichtemaxima (LORETA-t-Test für unabhängige Stichproben) der Patienten mit Schizophrenie versus gesunde Probanden wurden für die Bedingung Belohnung im Zeitbereich von 80 - 480 ms post Stimulus keine signifikanten Aktivitätsunterschiede in der mediotemporalen Region, im posterioren Cingulum und im Präfrontalcortex festgestellt.

Bedingung Bestrafung: Es konnten im statistischen Vergleich der Stromdichtemaxima (LORETA-t-Test für unabhängige Stichproben) der Patienten mit Schizophrenie versus Gesunde für die Bedingung Bestrafung im Zeitbereich von 80 - 480 ms post Stimulus signifikant geringere Aktivierungen im posterioren Cingulum und anterioren Präfrontalcortex (frontopolaren Cortex) bei den Patienten aufgezeigt werden (siehe Abbildung 13).

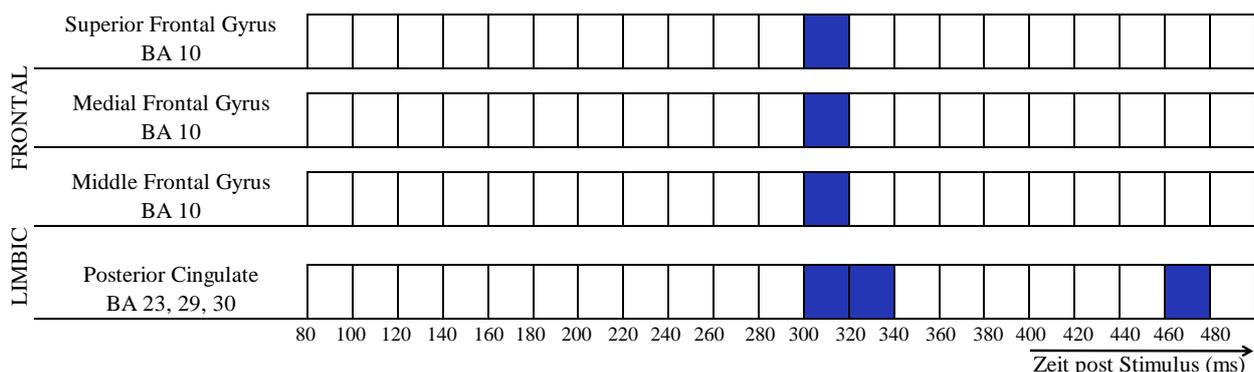


Abbildung 13: Übersicht der signifikant geringer aktivierten Bereiche für die Bedingung Bestrafung bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden im Zeitbereich 80 - 480 ms (unterteilt in Zeitabschnitte von 20 ms) im LORETA-t-Test für unabhängige Stichproben. Dunkelblaue Felder bedeuten signifikant geringere Aktivität, weiße Felder bedeuten keine signifikanten Aktivitätsunterschiede. Die betroffenen Hirnareale werden entsprechend ihrer Hirnlappenzugehörigkeit (wie in LORETA) dargestellt. BA= Brodmann-Areal

Eine signifikant geringere Aktivität in den Bereichen des Superior-, Medial- und Middle Frontal Gyrus (BA 10) linksseitig, welche dem frontopolaren Cortex zugeordnet wurden, fand sich im Zeitbereich von 300 - 320 ms bei den Patienten mit Schizophrenie für die Bedingung Bestrafung

(siehe Abbildung 14). Weiterhin zeigte sich ab 300 - 340 ms und nochmals im Zeitbereich von 460 - 480 ms eine signifikant geringere Aktivität im posterioren Cingulum (BA 23, 29, 30) bei den Patienten (siehe z. B. Abbildung 15).

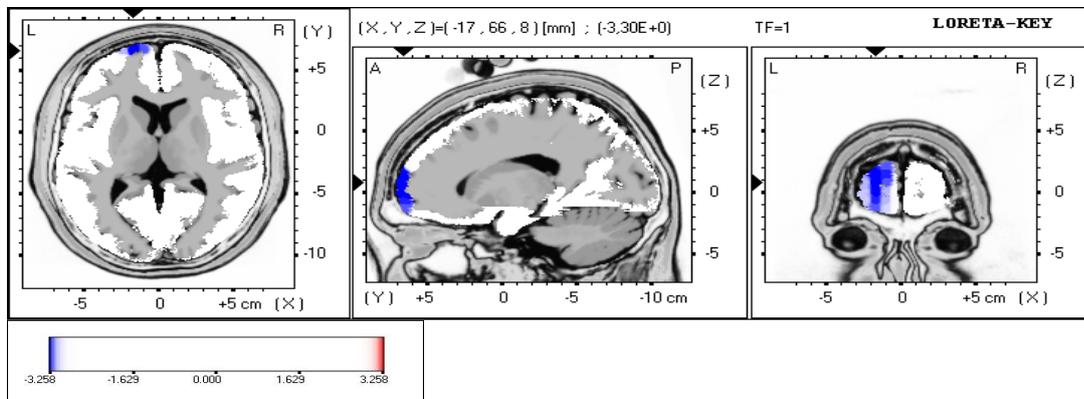


Abbildung 14: Statistischer Vergleich der cerebralen Aktivität im PFC nach Präsentation des Stimulus Bestrafung für Patienten mit Schizophrenie versus gesunde Probanden im Zeitbereich 300 - 320 ms mit dem LORETA-t-Test für unabhängige Stichproben. Blau bedeutet signifikant niedrigere Aktivität. Hierbei zeigt sich der frontopolare PFC bei den Patienten mit Schizophrenie signifikant geringer aktiviert.  $T \geq 3,258$  entspricht  $p < 0,05$ . Die Schnittebenen werden durch die Koordinaten X, Y und Z angegeben.

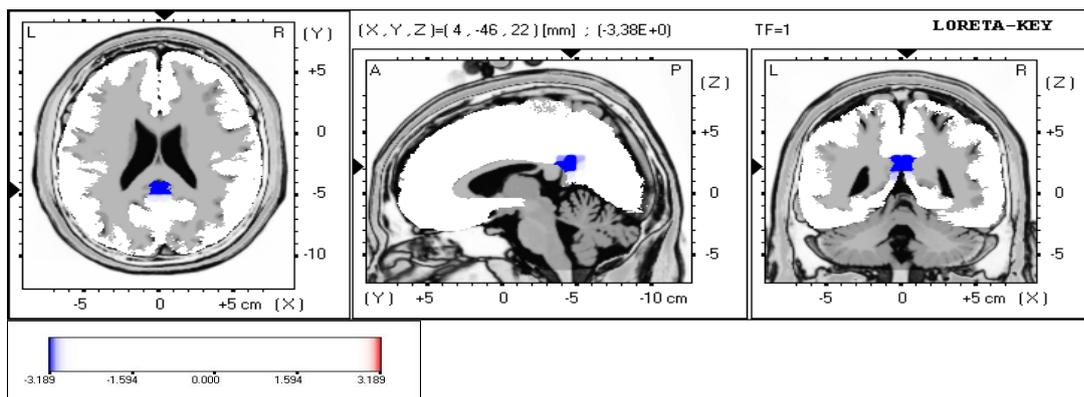


Abbildung 15: Statistischer Vergleich der cerebralen Aktivität im posterioren Cingulum nach Präsentation des Stimulus Bestrafung für Patienten mit Schizophrenie versus gesunde Probanden im Zeitbereich 320 - 340 ms mit dem LORETA-t-Test für unabhängige Stichproben. Blau bedeutet signifikant niedrigere Aktivität.  $T \geq 3,189$  entspricht  $p < 0,05$ . Die Schnittebenen werden durch die Koordinaten X, Y und Z angegeben.

Bedingung Neutral: Auch im statistischen Vergleich der Stromdichtemaxima (LORETA-t-Test für unabhängige Stichproben) der Patienten mit Schizophrenie versus Gesunde für die Bedingung Neutral im Zeitbereich von 80 - 480 ms post Stimulus zeigte sich eine signifikant geringere Aktivität im posterioren Cingulum bei den Patienten. Darüber hinaus fand sich eine signifikant geringere Aktivität im parahippocampalen Gyrus der Mediotemporalregion bei den Patienten mit Schizophrenie. Im Hippocampus konnte nur ein Trend zur geringeren Aktivität bei den Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden nachgewiesen werden (siehe Abbildung 16).

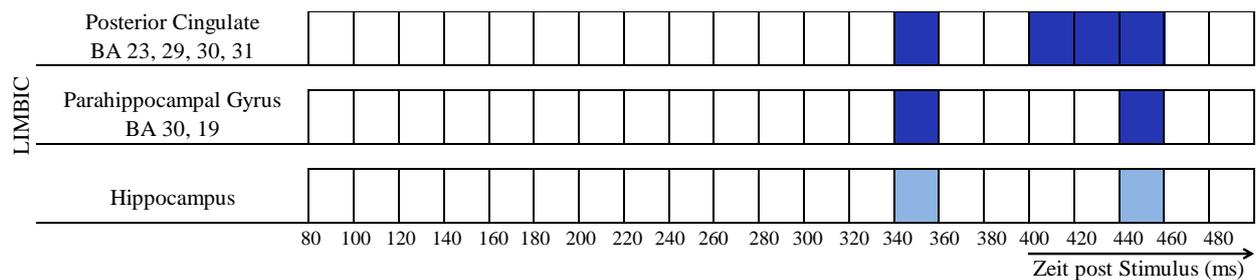


Abbildung 16: Übersicht der signifikant geringer aktivierten Bereiche für die Bedingung Neutral bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden im Zeitbereich 80 - 480 ms (unterteilt in Zeitabschnitte von 20 ms) im LORETA-t-Test für unabhängige Stichproben. Dunkelblaue Felder bedeuten signifikant geringere Aktivität, hellblaue Felder bedeuten einen Trend zur geringeren Aktivität und weiße Felder bedeuten keine signifikanten Aktivitätsunterschiede. Die betroffenen Hirnareale werden entsprechend ihrer Hirnlappenzugehörigkeit (wie in LORETA) dargestellt. BA= Brodmann-Areal

Eine signifikant geringere Aktivität fand sich im posterioren Cingulum (BA 23, 29, 30, 31) im Zeitabschnitt von 340 - 360 ms und 400 - 460 ms bei den Patienten für die Bedingung Neutral (siehe z. B. Abbildung 17 und 18). Ab 340 - 360 ms und 440 - 460 ms zeigte sich bei den Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden eine signifikant geringere Aktivität im parahippocampalen Gyrus (BA 19, 30) rechtsseitig (Abbildung 18 und 19). Im Zeitbereich von 340 - 360 und 440 - 460 ms wurde im rechten Hippocampus ein Trend zur geringeren Aktivität bei den Patienten mit Schizophrenie festgestellt (z. B. Abbildung 20).

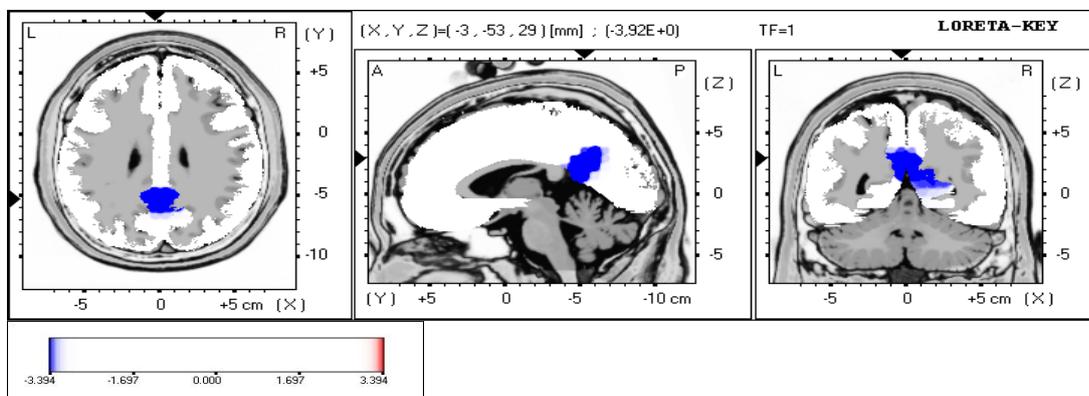


Abbildung 17: Statistischer Vergleich der cerebralen Aktivität im posterioren Cingulum nach Präsentation des Stimulus Neutral für Patienten mit Schizophrenie versus gesunde Probanden im Zeitbereich 400 - 420 ms mit dem LORETA-t-Test für unabhängige Stichproben. Blau bedeutet signifikant geringere Aktivität.  $T \geq 3,394$  entspricht  $p < 0,05$ . Die Schnittebenen werden durch die Koordinaten X, Y und Z angegeben.

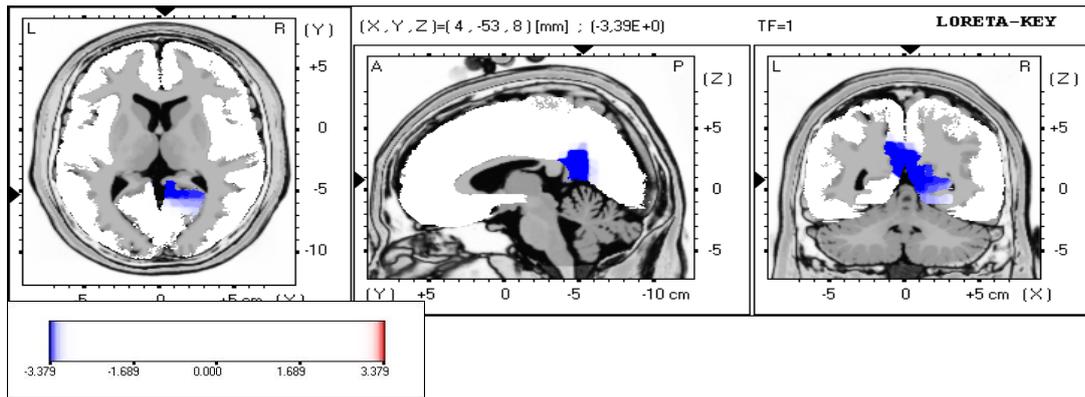


Abbildung 18: Statistischer Vergleich der cerebralen Aktivität im posterioren Cingulum und parahippocampalen Gyrus nach Präsentation des Stimulus Neutral für Patienten mit Schizophrenie versus gesunde Probanden im Zeitbereich 440 - 460 ms mit dem LORETA-t-Test für unabhängige Stichproben. Blau bedeutet signifikant geringere Aktivität.  $T \geq 3,379$  entspricht  $p < 0,05$ . Die Schnittebenen werden durch die Koordinaten X, Y und Z angegeben.

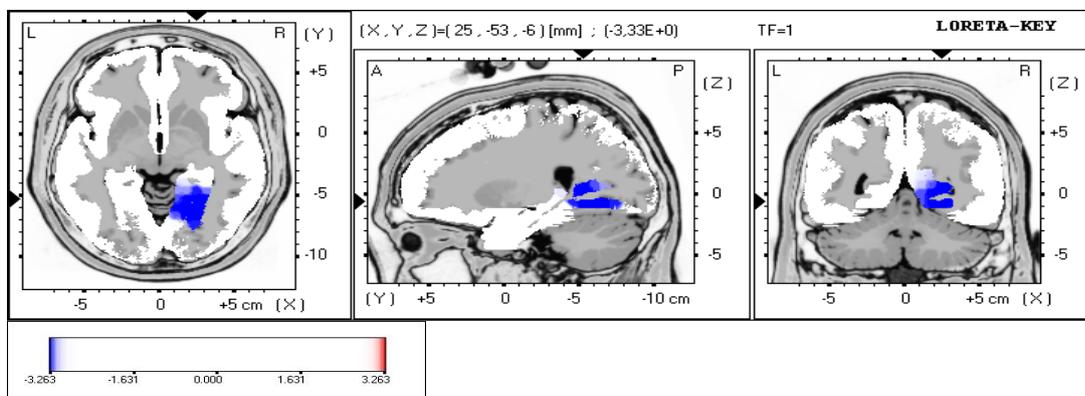


Abbildung 19: Statistischer Vergleich der cerebralen Aktivität im parahippocampalen Gyrus nach Präsentation des Stimulus Neutral für Patienten mit Schizophrenie versus gesunde Probanden im Zeitbereich 340 - 360 ms mit dem LORETA-t-Test für unabhängige Stichproben. Blau bedeutet signifikant geringere Aktivität.  $T \geq 3,263$  entspricht  $p < 0,05$ . Die Schnittebenen werden durch die Koordinaten X, Y und Z angegeben.

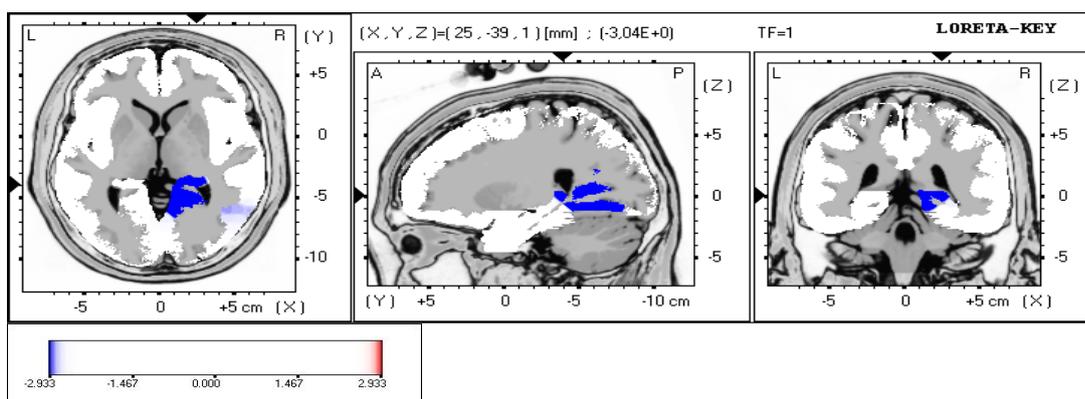


Abbildung 20: Statistischer Vergleich der cerebralen Aktivität im Hippocampus nach Präsentation des Stimulus Neutral für Patienten mit Schizophrenie versus gesunde Probanden im Zeitbereich 340 - 360 ms mit dem LORETA-t-Test für unabhängige Stichproben. Hierbei zeigt sich ein Trend zur geringeren Aktivität (blaue Farbe).  $T \geq 2,933$  entspricht  $p < 0,1$ . Die Schnittebenen werden durch die Koordinaten X, Y und Z angegeben.

## 4 Diskussion

### 4.1 Übersicht der zentralen Studienergebnisse

1. Unter Anwendung des probabilistischen Object Reversal Tests (pORT) gelang es in dieser Studie zu zeigen, dass Patienten mit Schizophrenie bei Aufgaben, die mit Umlernvorgängen anhand belohnender, bestrafender und neutraler Rückmeldungen einhergehen, beeinträchtigt sind. 2. Mittels des pORT konnte eine orbitofrontal höhere Aktivität nach Präsentation der abstrakten belohnenden, bestrafenden und neutralen Rückmeldestimuli bei Patienten mit Schizophrenie in der LORETA erstmals dargestellt werden. 3. Es gelang nicht, wie initial erwartet, orbitofrontale Aktivitätsunterschiede für die Rückmeldestimuli bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden nachzuweisen. 4. Signifikant geringere Aktivierungen wurden nach Präsentation der bestrafenden und neutralen Rückmeldestimuli im pORT in den Hirnbereichen des Parahippocampus, posterioren Cingulum und anterioren (frontopolaren) PFC bei Patienten mit Schizophrenie gegenüber Gesunden gefunden. Für die neutrale Rückmeldung zeigte sich im Hippocampus ein Trend zur geringeren Aktivität bei den Patienten.

Bei den Vergleichen der präsentierten bestrafenden und neutralen Rückmeldestimuli im pORT versus Grundlinienaktivität zeigten sich bei den gesunden Probanden jeweils um 20 ms frühere signifikante orbitofrontale Aktivierungen als bei den Patienten mit Schizophrenie. Hierbei wurde eine früher einsetzende, durchgehende Aktivierung des OFC für den bestrafenden, neutralen als auch belohnenden Rückmeldestimulus bei den Gesunden im Vergleich zu den Patienten festgestellt.

Nachfolgend werden die verwendeten Methoden und Ergebnisse dieser Studie ausführlich diskutiert.

### 4.2 Validität der Untersuchungsmethoden

#### 4.2.1 Wahl der Stichprobe

Um große Abweichungen bei den soziodemographischen Daten zwischen der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie und der Gruppe der gesunden Probanden zu vermeiden, wurden die Studienteilnehmer einander möglichst genau zugeordnet. So zeigte sich bei dem Geschlecht eine identische Verteilung von Männern und Frauen in beiden Gruppen und bezüglich des Alters wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten und Probanden festgestellt.

Damit auch beim Bildungsgrad möglichst große Überlappungen zwischen den Teilnehmern erreicht werden konnten, wurden die gesunden Probanden u. a. über zwei Berliner Zeitungen für die Studie rekrutiert. Die statistische Auswertung ergab im Bereich der Bildung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit Schizophrenie und gesunden Probanden. Somit können Verfälschungen der Studienergebnisse durch das Alter, Geschlecht und den Bildungsgrad beim Vergleich der Teilnehmergruppen miteinander ausgeschlossen werden.

#### 4.2.2 EEG-Artefakte

Von besonderer Bedeutung ist eine ausreichende Artefaktfilterung der Augenbewegungen im Roh-EEG, da ansonsten eine vermeintliche orbitofrontale Aktivität bei der LORETA-Analyse entstehen kann. Deshalb erfolgte mittels einer EOG-Elektrode die Registrierung von Augenbewegungen, welche dann mit anderen EEG-Artefakten (Muskelzuckungen, Bewegungsartefakte) nach Bearbeitung durch die ICA dargestellt und manuell gelöscht werden konnten. Ein netzbedingtes Rauschen und noch verbliebene EEG-Artefakte wurden außerdem unter Anwendung zusätzlicher Filter eliminiert (siehe Kapitel 2.5.2). Durch diese Maßnahmen kann davon ausgegangen werden, dass eine hinreichende Artefaktkontrolle erfolgt ist und die Untersuchungsergebnisse somit nicht verfälscht wurden.

#### 4.2.3 Peakbestimmung der evozierten Potentiale und Grand Average

Die Bestimmung der Peaks der evozierten Potentiale wurde nach der automatisierten Peaksetzung visuell kontrolliert und bei Unstimmigkeiten mit den anhand der Grand Averages festgelegten Zeitbereichen korrigiert. Diese Ergebnisse wurden daraufhin erneut durch eine weitere Person überprüft, sodass die Peakbestimmung einer mehrfachen Kontrolle unterlag.

Bei genauer Betrachtung fällt auf, dass die Mittelwerte für die Höhe der Amplitudengipfel der Peaks N100, P200 und P400 in der aufgeführten deskriptiven Statistik von den Werten in der graphischen Darstellung der Grand Averages abweichen. Der Grund hierfür liegt darin, dass für die statistische Analyse die Peaks verwendet wurden, die an der maximalen Amplitude jeder einzelnen EP-Kurve jedes Studienteilnehmers innerhalb des definierten Zeitbereichs und damit insbesondere zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Latenzen) bestimmt wurden und nicht zum Zeitpunkt, an dem die maximalen „Grand Average-Amplituden“ auftraten. Die Darstellung der Grand-Averages gibt daher nur annähernd die Amplituden der Peaks wieder.

#### 4.2.4 Quellenanalyse mit LORETA und Statistik

Für die Studie wurde die LORETA-Methode gewählt, anhand derer Pascual-Marqui et al. (1994) und Pascual-Marqui (1999) zeigen konnten, dass eine korrekte Quellenlokalisierung elektrischer Hirnaktivität selbst in tief gelegenen Hirnbereichen möglich ist. Außerdem weist diese Methode im Vergleich zu anderen Verfahren, die zur Lösung des inversen Problems herangezogen werden, einen Lokalisationsfehler von im Mittel nur einem Voxel auf (Pascual-Marqui, 1999). Kritiker von LORETA bemängeln allerdings, dass eine falsche Ortsbestimmung einzelner Quellen oder ein Verlust von Quellen bei mehreren gleichzeitig aktiven elektrischen Quellen möglich ist (Grave de Peralta Menendez und Gonzalez Andino, 2000). Demgegenüber stehen Befunde diverser Studien, die eine verlässliche Lokalisation neuronaler Aktivität mithilfe dieses Verfahrens bestätigen (siehe Kapitel 1.5.2). Die damit verbundene Unschärfe bei der Darstellung der elektrischen Quellen wurde in der vorliegenden Untersuchung in Kauf genommen.

LORETA definiert zwei aktivierte Hirnareale nur dann als zwei separate Quellen, wenn ein Mindestabstand von 3,1 cm zueinander gewahrt wird. Aufgrund dieser notwendigen räumlichen Distanz ist eine genaue Zuordnung der Aktivitätsherde innerhalb des OFC nicht zweifelsfrei möglich. Die im Ergebnisteil verwendete Unterteilung in medialen, lateralen, anterioren und posterioren OFC ist daher nur ein Hinweis auf die Bereiche, in denen sich die aktivierten Areale befinden können (siehe Lagemann, 2008).

Für die statistische Analyse wurde der in der LORETA-Software integrierte nonparametrische voxelweise LORETA-t-Test verwendet, der sich bereits in vielen anderen Studien als eine zuverlässige Methode bewährt hat (z. B. Gallinat et al., 2002).

### 4.3 Hypothesenprüfung und Beurteilung

#### 4.3.1 Erste Hypothese

*Es werden sich Unterschiede in der Testleistung gesunder Probanden und Patienten mit Schizophrenie im pORT zeigen, wobei Patienten mit Schizophrenie bei dem Test schlechter abschneiden als Gesunde.*

Die statistische Auswertung der Testleistung im pORT ergab für nahezu alle pORT-Scores (Gesamtpunktzahl, Trials gelernt, Trials ungelernt, Trials zum Kriterium und gelernte Blöcke) signifikant schlechtere Testergebnisse bei den Patienten mit Schizophrenie. Nur für verlernte

Blöcke und perseverative Fehler zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen.

Die schlechtere Testleistung im pORT bei Patienten mit Schizophrenie ist konsistent mit den Ergebnissen von Waltz und Gold (2007) und Waltz et al. (2013), die ebenfalls ein probabilistisches reversal learning Paradigma angewandt haben. In beiden Studien mussten die gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie lernen, welcher von den beiden präsentierten Stimuli der „Richtige“ war bzw. mit einer Belohnung einherging. Der korrekt gewählte Reiz wurde dann nach einem probabilistischen Modell solange verstärkt, bis die Testbedingungen vorgaben, nun einen anderen Reiz zu verstärken. Im Vergleich zu Gesunden waren die Patienten mit Schizophrenie signifikant beeinträchtigt, ihr Verhalten den neuen Versuchsanforderungen anzupassen.

Des Weiteren zeigte sich in unserer Studie kein Unterschied in dem Score für perseverative Fehler unter den Teilnehmergruppen. Dieses Ergebnis wird durch Studien von Seidman et al. (1995) und González-Blanch et al. (2008) bestätigt, die ein Object Alternation Test (OAT) bei Patienten mit Schizophrenie anwandten (siehe Kapitel 1.3.3). Bei der Durchführung des OAT, der ursprünglich als Untersuchungsmethode zur Messung orbitofrontaler Funktionen und Perseverationen bei nicht-menschlichen Primaten und später beim Menschen benutzt wurde (Freedman et al., 1998), zeigten sich bezüglich der Perseverationen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollen.

Waltz et al. (2013) nahmen anhand ihrer Ergebnisse im probabilistischen reversal learning Paradigma an, dass die Defizite im Test von Patienten mit Schizophrenie weniger den Perseverationen (Wahlwiederholungen eines inkorrekten Stimulus) als vielmehr den häufigen Wechseln nach einer vorherigen korrekten Stimuluswahl zuzuschreiben sind. Ein nicht Weiterwählen des meistbelohnten Reizes aufgrund einer größeren Tendenz zu Wahlwechseln könnte ein Grund für die schlechtere Testleistung bei Patienten mit Schizophrenie in dieser Studie sein. Das Wahlwechselverhalten der Teilnehmer während des Tests haben wir in dieser Arbeit jedoch nicht näher untersucht. Dies wäre in einer zukünftigen Studie mit pORT sicherlich sinnvoll, um die Beeinträchtigungen der Patienten mit Schizophrenie bei solchen Paradigmen besser analysieren zu können.

Patienten mit Schizophrenie mit primärer Negativsymptomatik leiden häufig unter Antriebslosigkeit, so dass Untersuchungen, die eine aktive Mitarbeit des Teilnehmers erfordern, bei solchen Patienten eine geringe Aussagekraft haben können. Nun kann argumentiert werden,

dass die schlechte Testleistung im pORT bei den Patienten mit Schizophrenie auf eine mangelnde Motivation zurückzuführen sei. Um diesen Störfaktor auszuschließen, wurden deshalb alle Studienteilnehmer im Anschluss an die Untersuchung mittels eines Fragebogens zu ihrer Motivation einschließlich ihres Empfindens über die Belohnung (40 Punkte) während des pORT interviewt. Hiermit wurde sichergestellt, dass nur motivierte Testteilnehmer und damit solche, die sich über die Belohnung gefreut haben, in die Studie eingeschlossen wurden. Zu bemerken ist, dass im Gegensatz zu den Gesunden kein einziger Patient aufgrund dessen von der Untersuchung ausgeschlossen werden musste.

Fast alle Patienten in dieser Studie standen unter einer antipsychotischen Dauermedikation und zwar vorwiegend mit atypischen Neuroleptika. Modulatorische Effekte von Antipsychotika auf die neuropsychologische Testleistung bei Patienten mit Schizophrenie wurden in einigen Studien beschrieben. Beninger et al. (2003) fanden beispielsweise in einem Gambling Test (ähnlich dem Iowa Gambling Test) heraus, dass Patienten mit Schizophrenie mit atypischen Antipsychotika im Vergleich zu denjenigen mit typischen Antipsychotika sowie gesunden Kontrollen im Test signifikant beeinträchtigt waren.

Folgende Studien sprechen jedoch dagegen, dass die Testleistung von Patienten mit Schizophrenie bei neurokognitiven Aufgaben, welche auch orbitofrontale Funktionen einbeziehen, durch die antipsychotischen Medikamente besonders beeinflusst wird. Sowohl Elliott et al. (1995) als auch McKirdy et al. (2009) untersuchten Patienten mit Schizophrenie mittels eines intradimensional/ extradimensional (IDED)-Tests und fanden keine Korrelationen zwischen den Testergebnissen der Patienten und ihrer antipsychotischen Medikation oder Unterschiede in der Testleistung zwischen Patienten mit atypischen oder typischen Neuroleptika.

Leeson et al. (2009) untersuchten Patienten mit Schizophrenie in einer Follow-Up-Studie mittels des IDED-Paradigmas und stellten fest, dass die Patienten über die ersten sechs Jahre nach Ausbruch der Krankheit ein stabiles Gesamtergebnis im Test zeigten. Wenn man bedenkt, dass die neuroleptische Therapie bei manchen dieser Patienten im Verlauf verändert wurde, ist die gleich bleibende Testleistung durch die Wirkung der Antipsychotika eher nicht zu erklären.

In einer kürzlich erschienenen Studie von Schlagenhaut et al. (2014) wurde ein probabilistischer reversal learning Test bei nicht medizierten Patienten mit Schizophrenie durchgeführt. Darunter waren 15 Medikamenten-naive Patienten und neun Patienten, die seit mindestens drei Wochen keine Neuroleptika mehr eingenommen haben. Konsistent mit unserem Untersuchungsbefund

zeigten auch hier die Patienten mit Schizophrenie ein signifikant schlechteres Testergebnis im Vergleich zu gesunden Probanden.

Es kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass Antipsychotika die schlechte Testleistung von Patienten mit Schizophrenie im pORT bedingen. Durch die eben aufgeführten Befunde scheint allerdings vielmehr die Erkrankung selbst und nicht die antipsychotische Medikation der schlechten Testleistung in unserer Studie zugrunde zu liegen.

#### 4.3.2 Zweite Hypothese

*Nach Präsentation der abstrakten Rückmeldestimuli (Belohnung, Bestrafung, Neutral) im pORT kann bei Patienten mit Schizophrenie mit Hilfe des EEG auf eine orbitofrontale Aktivitätszunahme unter Anwendung der LORETA geschlossen werden.*

Sowohl für belohnende als auch für bestrafende und für neutrale Rückmeldestimuli im pORT konnten wir bei Patienten mit Schizophrenie eine signifikant höhere Aktivität im OFC im Vergleich zur Grundlinienaktivität in der LORETA darstellen. Eine signifikante orbitofrontale Aktivierung konnte auch bei gesunden Probanden nachgewiesen werden. Unsere Ergebnisse stimmen somit mit zahlreichen anderen Studienbefunden überein, bei denen ebenfalls abstrakte belohnende, bestrafende (und neutrale) Stimuli zur Aktivierung des OFC verwendet wurden (Thut et al., 1997, Elliott et al., 2003, O'Doherty et al., 2001, 2003a und 2003b, Remijnse et al., 2005, Bornschlegl, 2005, Lagemann, 2008).

Bei der Untersuchung der orbitofrontalen Aktivität von 80 - 480 ms post Stimulus zeigte sich bei den gesunden Probanden für alle drei Stimuli (Belohnung, Bestrafung, Neutral) eine bereits frühe Aktivierung des OFC, nämlich ab 80 - 100 ms. Bei den Patienten mit Schizophrenie bestand eine solche frühe orbitofrontale Aktivität nur für den belohnenden Stimulus. Für die bestrafenden und neutralen Rückmeldestimuli wurde der OFC bei den Patienten erst ab 100 - 120 ms signifikant mehraktiviert.

Die Aktivierung des OFC ab 80 ms nach Präsentation eines Stimulus ist konsistent mit dem Studienergebnis einer vorangegangenen Arbeit aus unserer Arbeitsgruppe. Lagemann (2008) untersuchte Patienten mit Zwangserkrankung und gesunde Probanden und fand für beide Teilnehmergruppen ebenfalls eine Aktivierung des OFC ab 80 - 100 ms, allerdings nur für die neutrale Rückmeldung.

Dass eine frühe Aktivierung des orbitofrontalen Cortex durch einen visuellen Reiz möglich ist, zeigt die Studie von Bar et al. (2006). Mittels eines Tests zur Objekterkennung und einer

Kombination aus funktioneller Magnetresonanztomographie und Magnetenzephalographie untersuchten sie die visuelle Verarbeitung im Cortex beim Menschen. Es zeigte sich, dass bei einer erfolgreichen Objekterkennung die Aktivität im OFC 50 ms früher eintrat als in Bereichen des temporalen Cortex. Dabei lag die stärkste Aktivierung im linken orbito-frontalen Gyrus bei 130 ms nach Objektpräsentation.

Des Weiteren wurde in dieser Studie ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Aktivität in den visuellen Arealen im occipitalen Cortex und der Aktivität im OFC – und zwar bereits ab 80 ms nach Stimulusdarbietung – festgestellt. Dieser Befund stützte die Vermutung der Autoren von einer frühen occipitalen-orbitofrontalen Vorwärtsprojektion bei der visuellen Verarbeitung.

In einer anderen Studie wurde die zeitliche Aktivierung des frontalen Augenfeldes untersucht, welches sich im Frontallappen befindet und wichtig für die Steuerung der Augenbewegungen ist. So haben Kirchner et al. (2009) bei nicht medikamentös einstellbaren Patienten mit Epilepsie ereigniskorrelierte Potentiale während der Darbietung visueller Stimuli mittels intracerebraler Elektroden aufgezeichnet. Da bei dieser Studie ermittelt werden sollte, ob das frontale Augenfeld auch eine Rolle bei der sensorischen Verarbeitung spielt, waren hierbei keine Augenbewegungen erforderlich bzw. wurden Bereiche mit Augenartefakten von der Auswertung ausgeschlossen. Die Untersuchung ergab, dass das frontale Augenfeld bereits 45 ms nach Stimuluspräsentation aktiviert wurde; allerdings fand die Aktivierung des frontalen Augenfeldes um einige Millisekunden später als im primären visuellen Cortex statt. Die Autoren vermuteten daher, dass die visuelle Information über schnelle kortikale Bahnen das frontale Augenfeld erreicht. Da gemäß dieser Studie eine Aktivierung des Frontallappens schon in weniger als 50 ms nach einer sensorischen Stimuluspräsentation eintrat, stützt dies unser Ergebnis, dass auch eine frühe Aktivierung des orbitofrontalen Cortex (als Bestandteil des Frontallappens) stattfinden kann.

Wie bereits oben erwähnt, fand in unserer Studie die orbitofrontale Aktivierung bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden nur nach Präsentation der bestrafenden und neutralen Rückmeldestimuli um 20 ms später statt und nicht nach Präsentation des belohnenden Stimulus. Der Befund könnte darauf hindeuten, dass Patienten mit Schizophrenie zwar adäquat positiv belegte Stimuli wie eine abstrakte Belohnung wahrnehmen können, jedoch scheinen sie bei der Erkennung negativ belegter bzw. neutraler Stimuli wie einer abstrakten Bestrafung bzw. einer neutralen Wertung einer leichten Beeinträchtigung zu unterliegen. Diese Vermutung wird in Grundzügen durch die fMRT-Studie von Reske et al. (2009) gestützt, die Patienten mit Schizophrenie mit Hilfe eines „emotion discrimination test“ untersucht haben. In diesem Test wurden den Teilnehmern fröhliche, traurige und neutrale Gesichtsausdrücke präsentiert. Nur bei

den negativ belegten (traurigen) und neutralen Gesichtern zeigten sich Unterschiede in der cerebralen Aktivität (u. a. im OFC) zwischen den Patienten und der gesunden Kontrollgruppe, nicht jedoch bei den positiv belegten (fröhlichen) Gesichtern. Die Autoren begründeten das Ergebnis damit, dass fröhliche Gesichter im Allgemeinen leichter zu erkennen seien. Demnach wird möglicherweise auch eine abstrakte Belohnung durch die Patienten in unserer Studie leichter gedeutet.

Vergleichen wir die orbitofrontal höhere Aktivität nach Auftreten des Rückmeldestimulus mit dem Bereich der Grundlinienaktivität im Zeitverlauf, so stellt sich bei den gesunden Probanden im Gegensatz zu den Patienten mit Schizophrenie eine viel frühere durchgehende Aktivierung des OFC ein. Während bei den Gesunden für die Stimuli Belohnung und Bestrafung der OFC bereits nach 100 ms und für den Stimulus Neutral nach 140 ms durchgehend aktiviert war, zeigten die Patienten mit Schizophrenie eine durchgehende Aktivierung des OFC für die Bedingungen Belohnung und Bestrafung erst ab 180 ms und für die Bedingung Neutral ab 200 ms. Die später eintretende, durchgehende Aktivierung des orbitofrontalen Cortex bei den Patienten könnte auf eine gewisse Störung in der Aufrechterhaltung der Stimulusevaluation hindeuten. Die für alle drei Bedingungen signifikant verminderte P200-Amplitude der Patienten in unserer Studie könnte dies u. a. wiedergeben (siehe nachfolgendes Kapitel 4.3.3).

#### 4.3.3 Evozierte Potentiale: N100, P200 und P400

Die statistische Auswertung der evozierten Potentiale, die unter Anwendung des visuellen Paradigmas pORT an der Fz-Elektrode entstehen, zeigte eine signifikant kürzere Latenz des Peaks P200 für die Bedingung Belohnung bei den Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden. Dagegen war die Latenz des Peaks P400 für die Bedingung Neutral bei den Patienten signifikant verlängert.

Bei den Amplituden der visuell evozierten Potentiale zeigte die statistische Analyse für die Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine signifikante Amplitudenminderung des Peaks P200 für alle drei Bedingungen (Belohnung, Bestrafung, Neutral). Außerdem bestand eine signifikant kleinere Amplitude des Peaks N100 für die neutrale Rückmeldung bei den Patienten mit Schizophrenie.

Mehrere Studien haben unter Anwendung akustischer Stimuli (Töne) und visueller Stimuli (Gesichter) bereits eine P400-Komponente bei gesunden Probanden nachweisen können (z. B. Alain et al., 2001, Zhang et al., 2011). Dabei wird dieses späte Potential mit kognitiven

Prozessen wie der Entscheidungsfindung und bewussten Evaluation hinsichtlich der Anzahl präsentierter akustischer Stimuli (Alain, 2007), aber auch der Beurteilung der Attraktivität von Gesichtern in Zusammenhang gebracht (Zhang et al., 2011).

Untersuchungen zu dem evozierten Potential P400 im Rahmen visueller Paradigmen bei Patienten mit Schizophrenie liegen kaum vor. Huang et al. (2011) führten ein visuelles „oddball-Paradigma“ durch, bei dem Patienten mit Schizophrenie zwischen schwarzen und weißen Lichtblitzen unterscheiden mussten. Dabei stellten die Autoren an der Fz-Elektrode längere Latenzen der P400 (nicht signifikant) bei den Patienten gegenüber Gesunden fest. Eine verlängerte P400-Latenz haben wir auch in unserer Studie bei den Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden für die Bedingung Neutral gefunden. Der Befund von Huang et al. lässt sich allerdings nur eingeschränkt mit unserem Ergebnis vergleichen, da Huang et al. für die Latenz der P400 bei der Gruppenuntersuchung keine statistische Signifikanz erreichten.

Ein häufig untersuchtes evoziertes Potential bei Patienten mit Schizophrenie ist die P300-Komponente. Zahlreiche Studien belegen eine verminderte Amplitude der P300 bei diesen Patienten (Bramon et al., 2004). Hingegen liegen deutlich weniger Forschungsarbeiten vor, die sich mit dem evozierten Potential P200 bei Patienten mit Schizophrenie beschäftigt haben. Unter Anwendung eines akustischen Paradigmas haben allerdings einige Studien aufgezeigt, dass die Amplitude der P200 bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden ebenfalls vermindert ist (z. B. Salisbury et al., 2010, McCarley et al., 1991).

Nur wenige Untersuchungen haben mittels eines visuellen Tests die P200-Komponente bei Patienten mit Schizophrenie analysiert. Dennoch wurde auch hier eine Verminderung der P200 festgestellt. Horley et al. (2001) wiesen nach Präsentation von neutralen und wütenden Gesichtsausdrücken bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden signifikant kleinere Amplituden der P200, vor allem frontal, für beide Stimuli nach. Landau et al. (1975) präsentierten medikamentös-unbehandelten, akut psychotischen Patienten mit Schizophrenie Lichtblitze unterschiedlicher Intensität auf einem Bildschirm und stellten fest, dass die Amplitude der Komponenten N140 - P200 im Vergleich zu der Gruppe der Gesunden und der Patientengruppe mit bipolarer Störung signifikant vermindert war.

Eine verminderte P200-Amplitude bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zur gesunden Probanden, wie sie in unserer pORT-Studie vorliegt, ist konsistent mit den oben genannten Befunden aus der Literatur.

Die P200-Komponente wird assoziiert mit kognitiven Vorgängen wie Stimulusevaluation und Aufmerksamkeitsprozessen (Potts, 2004, Picton und Hillyard, 1974). Eine gestörte Stimulusevaluation und/oder eine verminderte Aufmerksamkeit hinsichtlich der belohnenden, bestrafenden und neutralen Rückmeldung könnten bei Patienten mit Schizophrenie zu kleineren Amplituden der P200 im Vergleich zu Gesunden in unserer Studie geführt haben.

In Bezug auf die Latenz der P200 bei Patienten mit Schizophrenie besteht eine inkonsistente Datenlage. Es finden sich sowohl verlängerte Latenzen der P200 (Horley et al., 2001), aber auch keine Latenzunterschiede (Pfefferbaum et al., 1989) unter Anwendung visueller Paradigmen bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden. Verkürzte Latenzen der P200 bei Patienten mit Schizophrenie wurden im Rahmen akustischer Tests beobachtet (Salisbury et al., 2010, Pfefferbaum et al., 1989). In einer Metaanalyse von Ferreira-Santos et al. (2012) wurde die P200 bei Patienten mit Schizophrenie in einer akustischen „oddball“-Aufgabe untersucht. Dabei stellten die Autoren fest, dass die Latenzen der P200 bei den Patienten je nach präsentiertem Ton (Standard- oder Zielton) kürzer oder länger ausfielen als bei der Kontrollgruppe und damit stimulusabhängig waren. In unserer Studie besteht bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden nur für die belohnende Rückmeldung eine signifikant kürzere Latenz der P200, aber nicht für die bestrafende oder neutrale Rückmeldung.

Eine signifikante Verminderung der visuellen N100-Komponente bei Patienten mit Schizophrenie wurde in verschiedenen Studien bestätigt (z. B. Huang et al., 2011). Auch in unserer pORT-Studie besteht eine signifikant verminderte Amplitude der N100 bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden, jedoch nur für die neutrale Rückmeldung. Da Untersuchungen zeigten, dass die Höhe der Amplitude der N100 durch selektive Aufmerksamkeit beeinflusst werden kann (Hillyard et al., 1973), haben die Patienten womöglich Defizite, ihre Aufmerksamkeit auf neutrale Stimuli zu lenken.

#### 4.3.4 Dritte Hypothese

*Bei Patienten mit Schizophrenie kann im Vergleich zu gesunden Probanden mittels der LORETA auf eine signifikant geringere Aktivität des orbitofrontalen Cortex nach Präsentation der abstrakten belohnenden, bestrafenden und neutralen Rückmeldestimuli im pORT geschlossen werden.*

In dieser Studie konnte weder für den belohnenden noch für den bestrafenden oder für den neutralen Rückmeldestimulus eine signifikant geringere Aktivität im OFC bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden mit dem LORETA-t-Test nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu unserer initialen Annahme und der eingangs vorgestellten Literatur, in der häufig morphologische und funktionelle Veränderungen im OFC bei Patienten mit Schizophrenie beschrieben wurden (siehe Kapitel 1.3.1. und 1.3.2). Dabei können mehrere Gründe zu der fehlenden Bestätigung unserer Hypothese geführt haben. Ein Grund könnte sein, dass das Paradigma pORT nicht fähig ist, eine für den Beleg der Hypothese ausreichende orbitofrontale Aktivierung hervorzurufen. In Kapitel 3.5.1 - 3.5.3 haben wir aufgezeigt, dass bei dem Vergleich des post Stimulus-Bereichs versus Grundlinienaktivität für die Bedingung Belohnung, Bestrafung und Neutral im pORT Aktivierungen im OFC sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Schizophrenie hervorgerufen werden konnten. Da der Test grundsätzlich in der Lage ist, den OFC zu aktivieren, kann dieser nicht als Ursache für die Nichtbestätigung unserer Hypothese angesehen werden.

Ein weiterer Grund könnte sein, dass entgegen der dritten Hypothese die Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden per se keine signifikanten Defizite bei der Verarbeitung solcher abstrakter Rückmeldestimuli (Belohnung, Bestrafung, Neutral) im orbitofrontalen Cortex aufweisen. Tatsächlich liegen entsprechend der für diese Arbeit erhobenen Literaturrecherche bis jetzt keine funktionell bildgebenden Studien vor, die die unmittelbare Verarbeitung solcher abstrakter Stimuli im OFC bei Patienten mit Schizophrenie untersucht haben (siehe auch Kapitel 1.3.2 und Reske et al., 2009, Kapitel 4.3.2). Studien, die ebenfalls ein probabilistisches reversal learning Paradigma in Kombination mit bildgebenden Verfahren bei Patienten mit Schizophrenie anwandten, richteten ihre Analyse z. B. auf die neuronalen Korrelate bei der eigentlichen Durchführung des Tests (siehe weiter unten Schlagenhaut et al., 2014).

Der fehlende Nachweis einer signifikant geringeren Aktivierung des orbitofrontalen Cortex bei Patienten mit Schizophrenie im Gruppenvergleich könnte auch mit dem Schweregrad der Erkrankung von den in die pORT-Studie eingeschlossenen Patienten zusammenhängen. In unserer Studie erreichten die Patienten eine mittlere Gesamtpunktzahl von 59,1 Punkten im PANSS, was einer leichten Ausprägung der Erkrankung Schizophrenie entsprach. Die Krankheitsdauer der Patienten betrug im Durchschnitt nur 4,3 Jahre. Tatsächlich wurden morphologische Defizite im OFC vermehrt bei Patienten mit Schizophrenie, welche eine stärkere Krankheitsausprägung und längere Erkrankungsdauer aufwiesen, gefunden (z. B. Meisenzahl et

al., 2008, Nakamura et al., 2008, Kim et al., 2007). Nakamura et al. (2008) stellten zudem eine negative Korrelation zwischen dem Volumen des rechten mittleren orbitofrontalen Gyrus (MiOG, Bereich zwischen dem OS und dem LOS nach Definition der Autoren) und der Krankheitsdauer fest. Je länger also die Dauer der Erkrankung war, desto kleiner war das Volumen des rechten MiOG.

Die wenigen funktionell bildgebenden Studien, in denen ein vermindertes Funktionsniveau im OFC im Ruhezustand oder unter Anwendung eines neuropsychologischen Tests bei Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen wurde, untersuchten entweder Patienten mit leicht bis mäßig ausgeprägter Erkrankung oder machten zu der Schwere der Krankheit keine Angaben (Andreasen et al., 1997, Kim et al., 2000, Wiser et al., 1998, Baas et al., 2008). Hervorzuheben ist allerdings, dass die Krankheitsdauer der untersuchten Patienten mit leicht bis mäßig ausgeprägter Erkrankung dabei mindestens 3 Jahre länger betrug als die unserer Patienten in der pORT-Studie.

In einigen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Negativsymptome und Veränderungen im orbitofrontalen Cortex bei Patienten mit Schizophrenie festgestellt. So belegten mehrere Studien eine negative Korrelation zwischen der Negativsymptomatik und der Größe des OFC (Gur et al., 2000, Sanfilippo et al., 2000, Baaré et al., 1999). Kanahara et al. (2013) zeigten weiterhin, dass sich bei der Patientengruppe mit einem Defizitsyndrom (primäre und dauerhafte Negativsymptome) ein signifikant verminderter regionaler cerebraler Blutfluss im OFC im Vergleich zu der Patientengruppe ohne Defizitsyndrom in der SPECT-Untersuchung darstellte (siehe Kapitel 1.3.2). Die Patienten der pORT-Studie wiesen in der Negativskala der PANSS eine durchschnittliche Punktzahl von 17,3 Punkten auf, was einer milden Ausprägung der Negativsymptomatik entsprach.

Auch Schlagenhaut et al. (2014) verglichen Patienten mit Schizophrenie und gesunde Probanden mittels eines probabilistischen reversal learning Paradigmas. Die dabei durchgeführte fMRT-Untersuchung, die auf die Analyse bestimmter Komponenten des Lernens („prediction errors“) sowie der Testlösungsstrategie gerichtet war, ergab bei den Patienten eine Hypoaktivität des ventralen Striatums (VS). Wie dem OFC wird dem VS eine Rolle beim Umlernen von belohnungsbezogenen Assoziationen zugeschrieben (Cools et al., 2002). Beide Bereiche sind zudem auf neuronaler Ebene miteinander verbunden (Mega und Cummings, 1994) und es wird vermutet, dass der frontostriatale Regelkreis bei Patienten mit Schizophrenie gestört ist (Elliott et al., 1995). Zu einer möglichen Dysfunktion des ventralen Striatums konnten wir in der pORT-Studie jedoch keine Aussage machen. Dies lag daran, dass die LORETA-Methode aufgrund

technischer Einschränkungen die Untersuchung vieler subkortikaler Strukturen (einschließlich Striatum) nicht erlaubt.

Schließlich konnten in dieser Studie keine signifikanten orbitofrontalen Defizite für die belohnende, bestrafende oder neutrale Rückmeldung bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden aufgezeigt werden. Aufgrund der angeführten Ergebnisse scheint die Ursache hierfür am ehesten in dem nur geringen Schweregrad der Erkrankung unserer Patientengruppe zu liegen. Ausgehend von unserem Befund kann jedoch nicht generell der Schluss gezogen werden, dass Patienten mit Schizophrenie mit einer milden Ausprägung der Erkrankung und einer relativ kurzen Krankheitsdauer keine orbitofrontalen Defizite aufweisen.

#### 4.3.5 Vierte Hypothese

*Nach Präsentation der Rückmeldestimuli (Belohnung, Bestrafung, Neutral) im pORT kann bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden auch eine signifikant geringere Aktivität gedächtnisassoziierter Bereiche wie der mediotemporalen Region, des posterioren Cingulum und des Präfrontalcortex mittels LORETA dargestellt werden.*

Mit dem LORETA-t-Test konnte sowohl für bestrafende als auch für neutrale Rückmeldestimuli eine signifikant geringere Aktivität im posterioren Cingulum (Zeitbereiche 300 - 360 sowie 400 - 480 ms) bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigten sich für den neutralen Rückmeldestimulus eine signifikant geringere Aktivität im rechten Parahippocampus sowie ein Trend zur geringeren Aktivität im rechten Hippocampus (Zeitbereiche 340 - 360 sowie 440 - 460 ms) bei den Patienten. Eine signifikant geringere Aktivierung konnte zudem im anterioren (frontopolaren) Präfrontalcortex links (Zeitbereich 300 - 320 ms) für den bestrafenden Rückmeldestimulus bei den Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen werden. Für den belohnenden Rückmeldestimulus bestanden keine signifikanten oder tendenziell signifikanten Aktivitätsunterschiede in der mediotemporalen Region, im posterioren Cingulum oder Präfrontalcortex zwischen den Untersuchungsgruppen.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung sind konsistent mit Befunden anderer Studien, in denen unter Anwendung verschiedener Gedächtnistests und funktionell bildgebender Verfahren signifikant geringere Aktivierungen im posterioren Cingulum, Parahippocampus und frontopolaren PFC bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden gefunden wurden (siehe Kapitel 1.4.1 bis 1.4.3). Obwohl das in dieser Arbeit verwendete Paradigma pORT kein im eigentlichen Sinne „klassischer“ Gedächtnistest ist, beinhaltet er neben Aspekten der

Belohnungsverarbeitung auch insbesondere Leistungen des Gedächtnisses (siehe Kapitel 1.6.2). Hierbei werden sowohl Funktionen des Arbeits- als auch des episodischen Gedächtnisses beansprucht. Mit dem pORT gelang es unter Anwendung der LORETA erstmals zu zeigen, dass die zuvor erwähnten und für die Bewältigung von Gedächtnisaufgaben relevanten Hirnregionen bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden eine signifikant geringere Aktivität aufweisen.

Es wurden nur geringere Aktivitäten für bestrafende und neutrale Rückmeldestimuli gefunden, jedoch nicht für den belohnenden Rückmeldestimulus. Dies ist insofern nicht verwunderlich, da besonders die Stimuli Bestrafung und Neutral insgesamt stärkere kognitive Funktionen einschließlich einer intensiveren Gedächtnisleistung erfordern. Die mit dem Stimulus Belohnung verbundenen Buchstaben mussten sich die Studienteilnehmer in erster Linie merken. Die mit den Stimuli Neutral und Bestrafung verbundenen Buchstaben mussten sich die Teilnehmer nicht nur merken – die Stimuli signalisierten auch eine „falsche“ Wahl sowie die Notwendigkeit, das Wahlverhalten ändern zu müssen. Hierbei wurde allerdings eine stärkere Involvierung von Gedächtnisfunktionen benötigt.

Für das posteriore Cingulum (BA 23, 29, 30, 31) haben wir sowohl für die bestrafende als auch für die neutrale Rückmeldung eine geringere Aktivität bei den Patienten gefunden. Das posteriore Cingulum weist reziproke Verbindungen zur Mediotemporalregion wie dem parahippocampalen Gyrus auf (Morris et al., 1999) und wird oft bei episodischen/autobiographischen Erinnerungsprozessen aktiviert (z. B. Svoboda et al., 2006, Yonelinas et al., 2005). Nach Leech und Sharp (2014) ist das posteriore Cingulum bzw. der PCC u. a. darin involviert, intern geleitete Gedanken wie das Erinnern und Planen zu unterstützen. Möglicherweise stellt die geringere Aktivität des posterioren Cingulum bei den Patienten in unserer Studie eine ungenügende interne Fähigkeit dar, Informationen aus dem Gedächtnis abzurufen, die für eine erfolgreiche Änderung des Wahlverhaltens erforderlich sind.

Im medialen Temporallappen konnte eine signifikant geringere Aktivität des rechten parahippocampalen Gyrus (BA 19, 30) sowie nur eine tendenziell signifikant geringere Aktivität des rechten Hippocampus für den neutralen Rückmeldestimulus bei Patienten mit Schizophrenie dargestellt werden. Eine signifikant geringere Aktivierung des Parahippocampus bei Patienten mit Schizophrenie gegenüber Gesunden haben auch Rasetti et al. (2014) in einem visuellen deklarativen Gedächtnisparadigma mittels der fMRT festgestellt. Hierbei zeigten sich die Aktivitätsunterschiede während des Lernens – also Enkodierens – von visuell neutralen Szenen (Bildern). Studien an gesunden Probanden wiesen beim visuellen Enkodieren z. B. von neuen

Bildern häufig eine erhöhte Aktivität des parahippocampalen Gyrus, aber auch des Hippocampus nach (z. B. Stern et al., 1996, Tulving et al., 1994a). Dabei fand sich beim Lernen von Bildern (im Gegensatz zu Wörtern) eine eher rechtsseitige parahippocampale Aktivierung (Reber et al., 2002, Tulving et al., 1994a). Daneben zeigten Henke et al. (1997) in ihrer Studie, dass der Parahippocampus sowie der Hippocampus während des assoziativen Enkodierens (assoziativen Lernens) aktiviert wurden. Die Autoren schlussfolgerten, dass der Parahippocampus und Hippocampus somit insbesondere bei der Bildung von Gedächtnis-Assoziationen zwischen im Zusammenhang stehenden Komponenten beteiligt sind. Eine Involvierung dieser Hirnbereiche beim assoziativen Enkodieren wurde auch in weiteren Studien bestätigt (Achim et al., 2007, Kirwan und Stark, 2004).

Auch beim pORT handelt es sich um ein visuelles Paradigma, mit dem wir für den abstrakten neutralen Stimulus eine signifikante parahippocampale sowie tendenziell signifikante hippocampale Minderaktivität rechts bei den Patienten in der LORETA aufzeigen konnten. Möglicherweise spiegelt die geringere Aktivität dieser Bereiche bei unseren Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden einen (tendenziell) weniger erfolgreichen Lernprozess für den neutralen Stimulus und/oder unzureichenden assoziativen Enkodierungsvorgang zwischen neutralem Stimulus und dazugehörigem Buchstaben im Test wieder.

Im Präfrontalcortex fanden wir lediglich eine signifikant geringere Aktivität im frontopolaren PFC (BA 10) links für den bestrafenden Rückmeldestimulus bei den Patienten. Weder für den dorsolateralen noch ventrolateralen PFC gab es signifikante oder tendenziell signifikante Aktivitätsunterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Die verminderte Aktivität im frontopolaren PFC (frontopolaren Cortex) bei unseren Patienten ist konsistent mit dem Befund der häufig replizierten „Hypofrontalität“ bei Patienten mit Schizophrenie (siehe Kapitel 1.3).

Der frontopolare Cortex befindet sich im äußersten anterioren Teil des Präfrontalcortex und weist Verbindungen zu anderen präfrontalen Regionen sowie verschiedenen Bereichen außerhalb des PFC wie z. B. dem posterioren Cingulum oder Temporallappen auf (Burman et al., 2011). Diverse Studien belegten morphologische und histopathologische Veränderungen des frontopolaren Cortex bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden. So wurden eine Volumenminderung (Kasperek et al., 2009), eine geringere Dichte von Interneuronen (Hayashi et al., 2012) und eine verminderte Anzahl von bestimmten Glutamatrezeptoren (mGlu3) (Corti et al., 2007) im frontopolaren Cortex bei den Patienten festgestellt. In funktionell bildgebenden Studien konnte unter Anwendung von Wörter-Gedächtnisparadigmen bei Patienten

mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden eine verminderte Aktivität des frontopolaren PFC beim Enkodieren (Hofer et al, 2003) und Wiedererkennen (Ragland et al., 2004) von Wörtern im episodischen Gedächtnis gezeigt werden. Allerdings ergab die Metaanalyse von Ragland et al. (2009) vorrangig eine frontopolare verminderte Aktivierung beim Enkodieren bei den Patienten mit Schizophrenie (siehe Kapitel 1.4.3).

Die genaue Funktion des frontopolaren Cortex bei Gedächtnisaufgaben ist allerdings noch nicht eindeutig geklärt. In einer Übersichtsarbeit funktionell bildgebender Gedächtnisstudien an Gesunden zeigten Fletcher und Henson (2001) auf, dass der frontopolare PFC oft bei Arbeitsgedächtnisaufgaben aktiviert wurde, welche „komplexe Vorgänge wie das Behalten von Zielen und Ergebnissen einer Aufgabe, während eine andere durchgeführt wurde“, beinhalteten. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass dem frontopolaren Cortex womöglich eine übergeordnete Rolle im Sinne einer Überwachung von Prozessen, welche durch ein optimales Ablaufen zu einer bestmöglichen Testleistung führen sollen, zukommt. In einer physiologischen Studie an Makaken von Tsujimoto et al. (2010) wurde daneben festgestellt, dass frontopolare Nervenzellen „selbst generierte“ Entscheidungen, die mit Hilfe des Arbeitsgedächtnisses und bestimmten Sinnesreizen zustande kommen, enkodieren. Das Enkodieren erfolgte allerdings nur zum Zeitpunkt der Rückmeldung. Die Autoren vermuteten daher, dass der frontopolare Cortex eine Rolle beim Überwachen oder Evaluieren von Entscheidungen und deren Konsequenzen spielt. Die geringere Aktivität des frontopolaren PFC für den bestrafenden Rückmeldestimulus im pORT bei unseren Patienten könnte auf ein gestörtes Enkodieren und damit Überwachen oder Evaluieren von Konsequenzen der getroffenen Entscheidung (Punktabzug für die Wahl des Buchstabens) hinweisen. Solch eine Beeinträchtigung könnte folglich zu ungenügend „neuen Informationen“ im Gedächtnis führen, welche jedoch im weiteren Testverlauf für ein zielgerichtetes Verhalten (Sammeln maximaler Punkte) benötigt werden.

Nach dem HERA Model („hemispheric encoding/retrieval asymmetry“) wird der linke PFC im Gegensatz zum rechten PFC verstärkt beim Enkodieren von episodischen Informationen involviert (Tulving et al., 1994b). Die Hypoaktivität des linken frontopolaren PFC bei unseren Patienten könnte daher ebenfalls für einen gestörten Enkodierungsvorgang sprechen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es in dieser Arbeit erstmals gelungen ist, unter Anwendung des probabilistischen Object Reversal Tests und der LORETA-Quellenanalyse orbitofrontale Quellen von evozierten Potentialen bei Patienten mit Schizophrenie darzustellen.

Trotz einer schlechteren Testleistung im pORT bei den Patienten wurden keine OFC-Aktivitätsunterschiede im Gruppenvergleich gefunden. Hingegen zeigten sich geringere Aktivierungen in der mediotemporalen Region, im posterioren Cingulum und im frontopolaren Präfrontalcortex bei den Patienten. Störungen dieser Hirnbereiche scheinen demnach zur Pathophysiologie der Erkrankung Schizophrenie beizutragen. Es sind jedoch weitere Studien notwendig, um die genauen Funktionen dieser Bereiche (insbesondere des frontopolaren PFC) bei mit dem Arbeits- und episodischen Gedächtnis verbundenen Aufgaben zu klären – vor allem in Bezug auf die Krankheit Schizophrenie.

## 5 Literaturverzeichnis

Achim AM, Bertrand MC, Montoya A, Malla AK, Lepage M (2007): Medial temporal lobe activations during associative memory encoding for arbitrary and semantically related object pairs. *Brain Res* 1161: 46-55

Alain C, Arnott SR, Picton TW (2001): Bottom-up and top-down influences on auditory scene analysis: evidence from event-related brain potentials. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 27(5): 1072-1089

Alain C (2007): Breaking the wave: effects of attention and learning on concurrent sound perception. *Hear Res* 229: 225-236

Aleman A, Hijman R, de Haan EHF, Kahn RS (1999): Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 156(9): 1358-1366

Allen P, Seal ML, Valli I, Fusar-Poli P, Perlini C, Day F, Wood SJ, Williams SC, McGuire PK (2011): Altered prefrontal and hippocampal function during verbal encoding and recognition in people with prodromal symptoms of psychosis. *Schizophr Bull* 37(4): 746-756

Allen P, McGuire PK (2014): Parahippocampal hypoactivation and vulnerability to schizophrenia. *J Am Med Assoc Psychiatry* 71(11): 1300

Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD (1997): Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naïve patients. *Lancet* 349: 1730-34

Baaré WFC, Hulshoff Pol HE, Hijman R, Mali WPT, Viergever MA, Kahn RS (1999): Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology. *Biol Psychiatry* 45: 1597-1605

Baas D, Aleman A, Vink M, Ramsey NF, De Haan EHF, Kahn RS (2008): Evidence of altered cortical and amygdala activation during social decision-making in schizophrenia. *Neuroimage* 40: 719-727

Baddeley A (1992): Working memory. *Science* 255: 556-559

Bar M, Kassam KS, Ghuman AS, Boshyan J, Schmid AM, Dale AM, Hämäläinen MS, Marinkovic K, Schacter DL, Rosen BR, Halgren E (2006): Top-down facilitation of visual recognition. *Proc Natl Acad Sci* 103(2): 449-454

Barbas H (1988): Anatomic organization of basoventral and mediodorsal visual recipient prefrontal regions in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 276: 313-342

Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994): Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50: 7-15

Bechara A, Tranel D, Damasio H (2000): Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* 123: 2189-2202

- Beninger RJ, Wasserman J, Zanibbi K, Charbonneau D, Mangels J, Beninger BV (2003): Typical and atypical antipsychotic medications differentially affect two nondeclarative memory tasks in schizophrenic patients: a double dissociation. *Schizophr Res* 61: 281-292
- Berlin HA, Rolls ET, Kischka U (2004): Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain* 127(5): 1108-1126
- Bogerts B, Falkai P, Haupts M, Greve B, Ernst S, Tapernon-Franz U, Heinzmann U (1990): Post-mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics. Initial results from a new brain collection. *Schizophr Res* 3: 295-301
- Bornschlegl S (2005): *Orbitofrontale EEG-Aktivierung bei Belohnung und Bestrafung*. Dissertation
- Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray RM, Frangou S (2004): Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* 70: 315-329
- Braver TS, Barch DM, Kelley WM, Buckner RL, Cohen NJ, Miezin FM, Snyder AZ, Ollinger JM, Akbudak E, Conturo TE, Petersen SE (2001): Direct comparison of prefrontal cortex regions engaged by working and long-term memory tasks. *Neuroimage* 14: 48-59
- Brodmann K (1909): *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt aufgrund des Zellenbaues*. Leipzig: Barth
- Brown R, Colter N, Corsellis JAN, Crow TJ, Frith CD, Jagoe R, Johnstone EC, Marsh L (1986): Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. Differences in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 43: 36-42
- Buchsbaum MS, Haier RJ, Potkin SG, Nuechterlein K, Bracha HS, Katz M, Lohr J, Wu J, Lottenberg S, Jerabek PA, Trenary M, Tafalla R, Reynolds C, Bunney WE (1992): Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 49: 935-942
- Burman KJ, Reser DH, Yu HH, Rosa MGP (2011): Cortical input to the frontal pole of the marmoset monkey. *Cereb Cortex* 21(8): 1712-1737
- Butter CM, Snyder DR, McDonald JA (1970): Effects of orbital frontal lesions on aversive and aggressive behaviors in rhesus monkeys. *J Comp Physiol Psychol* 72(1): 132-144
- Cabeza R, Nyberg L (2000): Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 12(1): 1-47
- Cabeza R, Dolcos F, Graham R, Nyberg L (2002): Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory. *Neuroimage* 16:317-330
- Carmichael ST, Clugnet MC, Price JL (1994): Central olfactory connections in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 346: 403-434
- Carmichael ST, Price JL (1995): Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J Comp Neurol* 363: 642-664

- Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AMI (1988): Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 145(5): 578-583
- Chiavaras MM, Petrides M (2000): Orbitofrontal sulci of the human and macaque monkey brain. *J Comp Neurol* 422: 35-54
- Cools R, Clark L, Owen AM, Robbins TW (2002): Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 22(11): 4563-4567
- Corti C, Crepaldi L, Mion S, Roth AL, Xuereb JH, Ferraguti F (2007): Altered Dimerization of metabotropic glutamate receptor 3 in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 62: 747-755
- Elliott R, McKenna PJ, Robbins TW, Sahakian BJ (1995): Neuropsychological evidence for frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Psychol Med* 25: 619-630
- Elliott R, Dolan RJ, Frith CD (2000): Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 10(3): 308-317
- Elliott R, Newman JL, Longe OA, Deakin JFW (2003): Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: a parametric functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 23(1): 303-307
- Eslinger PJ, Damasio AR (1985): Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation. Patient EVR. *Neurology* 35: 1731-1741
- Eyler Zorilla LT, Jeste DV, Paulus M, Brown GG (2002): Functional abnormalities of medial temporal cortex during novel picture learning among patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 59: 187-189
- Fellows LK, Farah MJ (2003): Ventromedial frontal cortex mediates affective shifting in humans: evidence from a reversal learning paradigm. *Brain* 126: 1830-1837
- Fellows LK, Farah MJ (2007): The role of ventromedial prefrontal cortex in decision making: judgement under uncertainty or judgement per se? *Cereb Cortex* 17(11): 2669-2674
- Ferreira-Santos F, Silveira C, Almeida PR, Palha A, Barbosa F, Marques-Teixeira J (2012): The auditory P200 is both increased and reduced in schizophrenia? A meta-analytic dissociation of the effect for standard and target stimuli in the oddball task. *Clin Neurophysiol* 123: 1300-1308
- Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L (2005): A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 15(2): 73-95
- Fletcher PC, Henson RNA (2001): Frontal lobes and human memory. Insights from functional neuroimaging. *Brain* 124: 849-881
- Francis MM, Hummer TA, Vohs JL, Yung MG, Liffick E, Mehdiyoun NF, Radnovich AJ, McDonald BC, Saykin AJ, Breier A (2015): Functional neuroanatomical correlates of episodic memory impairment in early phase psychosis. <http://dx.doi.org/10.1007/s11682-015-9357-9> [04.07.2015]

- Francis S, Rolls ET, Bowtell R, McGlone F, O'Doherty J, Browning A, Clare S, Smith E (1999): The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. *Neuroreport* 10(3): 453-459
- Freedman M, Black S, Ebert P, Binns M (1998): Orbitofrontal function, object alternation and perseveration. *Cereb Cortex* 8(1): 18-27
- Fuster JM (2008). *The prefrontal cortex*. 4th ed. London: Academic Press
- Gallinat J, Hegerl U (1998): Elektroenzephalographie. In: Hegerl U (Hrsg.). *Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie. EEG, EKP, Schlafpolygraphie, Motorik, autonome Funktionen*. Wien: Springer: 7-94
- Gallinat J, Mulert C, Bajbouj M, Herrmann WM, Schunter J, Senkowski D, Moukhtieva R, Kronfeldt D, Winterer G (2002): Frontal and temporal dysfunction of auditory stimulus processing in schizophrenia. *Neuroimage* 17: 110-127
- González-Blanch C, Vázquez-Barquero JL, Carral-Fernández L, Rodríguez-Sánchez JM, Álvarez-Jiménez M, Crespo-Facorro B (2008): Preserved orbitofrontal function in first-episode schizophrenia. Further evidence from the object alternation paradigm. *J Nerv Ment Dis* 196(1): 67-70
- Grave de Peralta Menendez R, Gonzalez Andino SL (2000): Discussing the capabilities of laplacian minimization. *Brain Topogr* 13(2): 97-104
- Gur RE, Cowell PE, Latshaw A, Turetsky BI, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, Gur RC (2000): Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57: 761-768
- Hamilton LS, Altshuler LL, Townsend J, Bookheimer SY, Phillips OR, Fischer J, Woods RP, Mazziotta JC, Toga AW, Nuechterlein KH, Narr KL (2009): Alterations in functional activation in euthymic bipolar disorder and schizophrenia during a working memory task. *Hum Brain Mapp* 30: 3958-3969
- Hayashi Y, Nihonmatsu- Kikuchi N, Hisanaga SI, Yu XJ, Tatebayashi Y (2012): Neuropathological similarities and differences between schizophrenia and bipolar disorder: a flow cytometric postmortem brain study. *PLOS ONE* 7(3): e33019
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Jeu LA, Nenadic I, Fleischman MB, Shihabuddin L, Haznedar MM, Harvey PD (2000): Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task. *Schizophr Res* 43: 33-46
- Haznedar MM, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Shihabuddin L, New A, Siever LJ (2004): Cingulate gyrus volume and metabolism in the schizophrenia spectrum. *Schizophr Res* 71: 249-262
- Henke K, Buck A, Weber B, Wieser HG (1997): Human hippocampus establishes associations in memory. *Hippocampus* 7: 249-256
- Hillyard SA, Hink RF, Schwent VL, Picton TW (1973): Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science* 182: 177-180

- Hofer A, Weiss EM, Golaszewski SM, Siedentopf CM, Brinkhoff C, Kremser C, Felber S, Fleischhacker WW (2003): An fMRI study of episodic encoding and recognition of words in patients with schizophrenia in remission. *Am J Psychiatry* 160(5): 911-918
- Horley K, Gonsalvez C, Williams L, Lazzaro I, Bahramali H, Gordon E (2001): Event-related potentials to threat-related faces in schizophrenia. *Int J Neurosci* 107: 113-130
- Hornak J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, O'Doherty J, Bullock PR, Polkey CE (2003): Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain* 126: 1691-1712
- Hornak J, O'Doherty J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, Bullock PR, Polkey CE (2004): Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *J Cogn Neurosci* 16(3): 463-478
- Huang MW, Chou FHC, Lo PY, Cheng KS (2011): A comparative study on long-term evoked auditory and visual potential responses between schizophrenic patients and normal subjects. *BMC Psychiatry* 11: 74
- Incisa della Rocchetta A, Milner B (1993): Strategic search and retrieval inhibition: the role of the frontal lobes. *Neuropsychologia* 31(6): 503-524
- Ingvar DH, Franzén G (1974): Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 50: 425-462
- Izquierdo A, Suda RK, Murray EA (2004): Bilateral orbital prefrontal cortex lesions in rhesus monkeys disrupt choices guided by both reward value and reward contingency. *J Neurosci* 24(34): 7540-7548
- Jasper HH (1958): Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 10: 370-375
- Jäncke L (2005): *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften*. 1. Aufl. Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH
- Jones B, Mishkin M (1972): Limbic lesions and the problem of stimulus-reinforcement associations. *Exp Neurol* 36: 362-377
- Kanahara N, Sekine Y, Haraguchi T, Uchida Y, Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M (2013): Orbitofrontal cortex abnormality and deficit schizophrenia. *Schizophr Res* 143: 246-252
- Kasperek T, Prikryl R, Schwarz D, Kucerova H, Marecek R, Mikl M, Vanicek J, Ceskova E (2009): Gray matter morphology and the level of functioning in one-year follow-up of first-episode schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 1438-1446
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13(2): 261-276
- Kim JJ, Mohamed S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD (2000): Regional neural dysfunction in chronic schizophrenia studied with positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 157(4): 542-548

- Kim JJ, Kim DJ, Kim TG, Seok JH, Chun JW, Oh MK, Park HJ (2007): Volumetric abnormalities in connectivity-based subregions of the thalamus in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 97: 226-235
- Kirchner H, Barbeau EJ, Thorpe SJ, Régis J, Liégeois-Chauvel C (2009): Ultra-rapid sensory responses in the human frontal eye field region. *J Neurosci* 29(23): 7599-7606
- Kirwan CB, Stark CEL (2004): Medial temporal lobe activation during encoding and retrieval of novel face-name pairs. *Hippocampus* 14: 919-930
- Koch K, Wagner G, Nenadic I, Schachtzabel C, Schultz C, Roebel M, Reichenbach JR, Sauer H, Schlösser RGM (2008): Fronto-striatal hypoactivation during correct information retrieval in patients with schizophrenia: an fMRI study. *Neuroscience* 153: 54-62
- Köhler A (2008): *Gedächtnisprozesse: Cerebrale Aktivierungsdefizite von Patienten mit Schizophrenie*. Dissertation
- Koles ZJ (1998): Trends in EEG source localization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106: 127-137
- Koutsouleris N, Gaser C, Jäger M, Bottlender R, Frodl T, Holzinger S, Schmitt GJE, Zetzsche T, Burgermeister B, Scheuerecker J, Born C, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM (2008): Structural correlates of psychopathological dimensions in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage* 39: 1600-1612
- Kronfeldt D (2005): *Orbitofrontale Verarbeitung positiver Rückmeldestimuli im Alter und bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ*. Dissertation
- Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, Goff D, West WC, Williams SCR, van der Kouwe AJW, Salat DH, Dale AM, Fischl B (2003): Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60: 878-888
- Lagemann T (2008): *Orbitofrontale Quellen ereigniskorrelierter Potentiale bei der Zwangsstörung unter einem probabilistischen Object Reversal Paradigma*. Dissertation
- Landau SG, Buchsbaum MS, Carpenter W, Strauss J, Sacks M (1975): Schizophrenia and stimulus intensity control. *Arch Gen Psychiatry* 32: 1239-1245
- Lee Y, Kim YT, Seo E, Park O, Jeong SH, Kim SH, Lee SJ (2007): Dissociation of emotional decision-making from cognitive decision-making in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 152: 113-120
- Leech R, Sharp DJ (2014): The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 137: 12-32
- Leeson VC, Robbins TW, Matheson E, Hutton SB, Ron MA, Barnes TRE, Joyce EM (2009): 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* 66: 586-593
- Maddock RJ, Garrett AS, Buonocore MH (2001): Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience* 104(3): 667-676

- McCarley RW, Faux SF, Shenton ME, Nestor PG, Adams J (1991): Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. *Schizophr Res* 4: 209-231
- McKirdy J, Sussmann JED, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, McIntosh AM (2009): Set shifting and reversal learning in patients with bipolar disorder or schizophrenia. *Psychol Med* 39: 1289-1293
- Mega MS, Cummings JL (1994): Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6(4): 358-370
- Meisenzahl EM, Koutsouleris N, Bottlender R, Scheuerecker J, Jäger M, Teipel SJ, Holzinger S, Frodl T, Preuss U, Schmitt G, Burgermeister B, Reiser M, Born C, Möller HJ (2008): Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Schizophr Res* 104: 44-60
- Mell T, Heekeren HR, Marschner A, Wartenburger I, Villringer A, Reischies FM (2005): Effect of aging on stimulus-reward association learning. *Neuropsychologia* 43: 554-563
- Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE (1997): Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 42: 85-94
- Mitelman SA, Shihabuddin L, Brickman AM, Hazlett EA, Buchsbaum MS (2005): Volume of the cingulate and outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 72: 91-108
- Morecraft RJ, Geula C, Mesulam MM (1992): Cytoarchitecture and neural afferents of orbitofrontal cortex in the brain of the monkey. *J Comp Neurol* 323: 341-358
- Morris R, Petrides M, Pandya DN (1999): Architecture and connections of retrosplenial area 30 in the rhesus monkey (*macaca mulatta*). *Eur J Neurosci* 11: 2506-2518
- Mulert C, Jäger L, Schmitt R, Bussfeld P, Pogarell O, Möller HJ, Juckel G, Hegerl U (2004): Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage* 22: 83-94
- Nakamura M, Nestor PG, Levitt JJ, Cohen AS, Kawashima T, Shenton ME, McCarley RW (2008): Orbitofrontal volume deficit in schizophrenia and thought disorder. *Brain* 131: 180-195
- O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F (2001a): Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J Neurophysiol* 85: 1315-1321
- O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C (2001b): Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 4(1): 95-102
- O'Doherty J, Winston J, Critchley H, Perrett D, Burt DM, Dolan RJ (2003): Beauty in a smile: the role of medial orbitofrontal cortex in facial attractiveness. *Neuropsychologia* 41: 147-155
- Öngür D, Price JL (2000): The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 10(3): 206-219
- Öngür D, Ferry AT, Price JL (2003): Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J Comp Neurol* 460: 425-449

- Parvizi J, Van Hoesen GW, Buckwalter J, Damasio A (2006): Neural connections of the posteromedial cortex in the macaque. *Proc Natl Acad Sci* 103(5): 1563-1568
- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D (1994): Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 18: 49-65
- Pascual-Marqui RD (1999): Review of methods for solving the EEG inverse problem. *Int J Bioelectromagnetism* 1(1): 75-86
- Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Merlo MCG, Hell D, Koukkou M (1999): Low resolution electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Res* 90: 169-179
- Pfefferbaum A, Ford JM, White PM, Roth WT (1989): P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 46: 1035-1044
- Picton TW, Hillyard SA (1974): Human auditory evoked potentials. II: effects of attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 36: 191-199
- Pizzagalli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, Oakes TR, Larson CL, Abercrombie HC, Schaefer SM, Koger JV, Benca RM, Davidson RJ (2001): Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am J Psychiatry* 158(3): 405-415
- Potts GF (2004): An ERP index of task relevance evaluation of visual stimuli. *Brain Cogn* 56: 5-13
- Ragland JD, Gur RC, Valdez J, Turetsky BI, Elliott M, Kohler C, Siegel S, Kanes S, Gur RE (2004): Event-related fMRI of frontotemporal activity during word encoding and recognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161(6): 1004-1015
- Ragland JD, Laird AR, Ranganath C, Blumenfeld RS, Gonzales SM, Glahn DC (2009): Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 166(8): 863-874
- Ranganath C, Johnson MK, D'Esposito M (2003): Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. *Neuropsychologia* 41: 378-389
- Rasetti R, Mattay VS, White MG, Sambataro F, Podell JE, Zolnick B, Chen Q, Berman KF, Callicott JH, Weinberger DR (2014): Altered hippocampal-parahippocampal function during stimulus encoding. A potential indicator of genetic liability for schizophrenia. *J Am Med Assoc Psychiatry* 71(3): 236-247
- Reber PJ, Wong EC, Buxton RB (2002): Encoding activity in the medial temporal lobe examined with anatomically constrained fMRI analysis. *Hippocampus* 12: 363-376
- Reischies FM (1999): Pattern of disturbance of different ventral frontal functions in organic depression. *Ann N Y Acad Sci* 877: 775-780

- Reischies FM (2002): Psychopathologie des Frontalhirns. In: Förstl H (Hrsg.). *Frontalhirn. Funktionen und Erkrankungen*. 1. Aufl. Berlin: Springer: 89-108
- Remijnse PL, Nielen MMA, Uylings HBM, Veltman DJ (2005): Neural correlates of a reversal learning task with an affectively neutral baseline: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 26: 609-618
- Reske M, Habel U, Kellermann T, Backes V, Shah NJ, von Wilmsdorff M, Gaebel W, Zilles K, Schneider F (2009): Differential brain activation during facial emotion discrimination in first-episode schizophrenia. *J Psychiatr Res* 43: 592-599
- Rolls ET, Sienkiewicz ZJ, Yaxley S (1989): Hunger modulates the responses to gustatory stimuli of single neurons in the caudolateral orbitofrontal cortex of the macaque monkey. *Eur J Neurosci* 1(1): 53-60
- Rolls ET, Yaxley S, Sienkiewicz ZJ (1990): Gustatory responses of single neurons in the caudolateral orbitofrontal cortex of the macaque monkey. *J Neurophysiol* 64(4): 1055-1066
- Rolls ET, Hornak J, Wade D, McGrath J (1994): Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 1518-1524
- Rolls ET, Critchley HD, Mason R, Wakeman EA (1996): Orbitofrontal cortex neurons: role in olfactory and visual association learning. *J Neurophysiol* 75(5): 1970-1981
- Rolls ET, O'Doherty J, Kringelbach ML, Francis S, Bowtell R, McGlone F (2003): Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cereb Cortex* 13(3): 308-317
- Rolls ET, Grabenhorst F (2008): The orbitofrontal cortex and beyond: from affect to decision-making. *Prog Neurobiol* 86: 216-244
- Rolls ET (2014): *Emotion and decision-making explained*. Oxford: Oxford University Press
- Sachdev P, Smith JS, Cathcart S (2001): Schizophrenia-like psychosis following traumatic brain injury: a chart-based descriptive and case-control study. *Psychol Med* 31: 231-239
- Salisbury DF, Collins KC, McCarley RW (2010): Reductions in the N1 and P2 auditory event-related potentials in first-hospitalized and chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 36(5): 991-1000
- Sanfilipo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lautin A, Feiner D, Rotrosen J, Wolkin A (2000): Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia. Relationship to negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 57: 471-480
- Schacter DL, Wagner AD (1999): Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval. *Hippocampus* 9: 7-24
- Schlagenhauf F, Huys QJM, Deserno L, Rapp MA, Beck A, Heinze HJ, Dolan R, Heinz A (2014): Striatal dysfunction during reversal learning in unmedicated schizophrenia patients. *Neuroimage* 89: 171-180

Seidman LJ, Oscar-Berman M, Kalinowski AG, Ajilore O, Kremen WS, Faraone SV, Tsuang MT (1995): Experimental and clinical neuropsychological measures of prefrontal dysfunction in schizophrenia. *Neuropsychology* 9(4): 481-490

Seifert J (2005): *Ereigniskorrelierte EEG-Aktivität*. Lengerich: Pabst Science Publishers

Shurman B, Horan WP, Nuechterlein KH (2005): Schizophrenia patients demonstrate a distinctive pattern of decision-making impairment on the Iowa Gambling Task. *Schizophr Res* 72: 215-224

Skrandies W (2002): Electroencephalogram (EEG) topography. The fundamental theory of electroencephalography (EEG). Physiological and functional considerations of spontaneous EEG. In: Hornak JP, Ed., *The encyclopedia of imaging science and technology*. Vol. 1. New York: John Willey and Sons: 198-210

Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M (2001): Changes in brain activity related to eating chocolate. From pleasure to aversion. *Brain* 124: 1720-1733

Squire LR, Zola-Morgan S (1991): The medial temporal lobe memory system. *Science* 253: 1380-1386

Stern CE, Corkins S, González RG, Guimaraes AR, Baker JR, Jennings PJ, Carr CA, Sugiura RM, Vedantham V, Rosen BR (1996): The hippocampal formation participates in novel picture encoding: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci* 93: 8660-8665

Svoboda E, McKinnon MC, Levine B (2006): The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 44(12): 2189-2208

Talairach J, Tournoux P (1988): *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Stuttgart: Thieme

Thorpe SJ, Rolls ET, Maddison S (1983): The orbitofrontal cortex: neuronal activity in the behaving monkey. *Exp Brain Res* 49: 93-115

Thut G, Schultz W, Roelcke U, Nienhusmeier M, Missimer J, Maguire RP, Leenders KL (1997): Activation of the human brain by monetary reward. *Neuroreport* 8(5): 1225-1228

Tremblay L, Schultz W (1999): Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature* 398: 704-708

Tsujimoto S, Genovesio A, Wise SP (2010): Evaluating self-generated decisions in frontal pole cortex of monkeys. *Nat Neurosci* 13(1): 120-126

Tulving E (1989): Remembering and knowing the past. *Am Sci* 77: 361-367

Tulving E, Markowitsch HJ, Kapur S, Habib R, Houle S (1994a): Novelty encoding networks in the human brain: positron emission tomography data. *Neuroreport* 5(18): 2525-2528

Tulving E, Kapur S, Craik FIM, Moscovitch M, Houle S (1994b): Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci* 91: 2016-2020

- Valenstein E, Bowers D, Verfaellie M, Heilman KM, Day A, Watson RT (1987): Retrosplenial amnesia. *Brain* 110: 1631-1646
- Venkatasubramanian G, Jayakumar PN, Gangadhar BN, Keshavan MS (2008): Automated MRI parcellation study of regional volume and thickness of prefrontal cortex (PFC) in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 117: 420-431
- Vogt BA, Vogt L, Laureys S (2006): Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *Neuroimage* 29(2): 452-466
- Walker AE (1940): A cytoarchitectural study of the prefrontal area of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 73(1): 59-86
- Waltz JA, Gold JM (2007): Probabilistic reversal learning impairments in schizophrenia: further evidence of orbitofrontal dysfunction. *Schizophr Res* 93: 296-303
- Waltz JA, Kasanova Z, Ross TJ, Salmeron BJ, McMahon RP, Gold JM, Stein EA (2013): The roles of reward, default, and executive control networks in set-shifting impairments in schizophrenia. *PLOS ONE* 8(2): e57257
- Wiser AK, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD (1998): Dysfunctional cortico-cerebellar circuits cause "cognitive dysmetria" in schizophrenia. *Neuroreport* 9(8): 1895-1899
- Worrell GA, Lagerlund TD, Sharbrough FW, Brinkmann BH, Busacker NE, Cicora KM, O'Brian TJ (2000): Localization of the epileptic focus by low-resolution electromagnetic tomography in patients with a lesion demonstrated by MRI. *Brain Topogr* 12(4): 273-282
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000): Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157(1): 16-25
- Yasuda Y, Watanabe T, Tanaka H, Tadashi I, Akiguchi I (1997): Amnesia following infarction in the right retrosplenial region. *Clin Neurol Neurosurg* 99: 102-105
- Yaxley S, Rolls ET, Sienkiewicz ZJ (1988): The responsiveness of neurons in the insular gustatory cortex of the macaque monkey is independent of hunger. *Physiol Behav* 42: 223-229
- Yonelinas AP, Otten LJ, Shaw KN, Rugg MD (2005): Separating the brain regions involved in recollection and familiarity in recognition memory. *J Neurosci* 25(11): 3002-3008
- Zhang Y, Kong F, Chen H, Jackson T, Han L, Meng J, Yang Z, Gao J, Najam ul Hasan A (2011): Identifying cognitive preferences for attractive female faces: an event-related potential experiment using a study-test paradigm. *J Neurosci Res* 89: 1887-1893

## 6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Elena Stritzke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Orbitofrontale Aktivierung und Aktivitätsdefizite gedächtnisassoziierter Hirnbereiche bei Patienten mit Schizophrenie“ 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](http://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.

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

Datum 24.04.2017

---

Unterschrift

## **7 Curriculum vitae**

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

## **8 Danksagung**

Ganz herzlich möchte ich mich zuerst bei Herrn Prof. Dr. med. Reischies für die Überlassung des Themas und die freundliche und geduldige Unterstützung bei dieser Arbeit bedanken.

Ein großer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Rentzsch, der mir bei vielen technischen Fragen über die Zeit stets engagiert geholfen hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Berlin am Campus Benjamin Franklin für die Hilfe bei der Rekrutierung der Patienten bedanken. Mein Dank gilt hierbei insbesondere Frau Dr. med. Jockers-Scherübl und Dr. med. Hahn.

Weiterhin möchte ich mich herzlichst bei Dr. med. Lagemann für die sowohl fachliche als auch persönliche Unterstützung im Laufe dieser Arbeit bedanken. Ohne seine freundschaftliche Zusammenarbeit hätte ich an so manchen Tagen den Mut für dieses Projekt verloren.

Meinen Eltern und meinem Ehemann möchte ich für die emotionale Teilnahme und Unterstützung bei dieser Arbeit danken. Insbesondere danke ich meinem Ehemann für die große Geduld, die er während der letzten Phasen der Fertigstellung der Arbeit aufbrachte.