

„Neurophysiologische Substrate von Störungen des Belohnungssystems und kognitiver Funktionen bei unmedizierten Schizophreniepatienten untersucht mittels funktioneller Magnetresonanztomographie und ¹H-Magnetresonanzspektroskopie“

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

im Fach Psychologie

eingereicht an der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät II
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dipl.-Psych. Yehonala Gudlowski

Geb. am 21.01.1977 in Berlin

Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. Dr. h.c. Christoph Marksches

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät II

Prof. Dr. Peter Frensch

Gutachter:

1. Prof. Dr. rer. nat. Norbert Kathmann
2. Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat
3. Prof. Dr. med. Malek Bajbouj

Tag der Verteidigung: 08.12.2009

Erklärung

Hiermit erkläre ich, Yehonala Gudlowski, dass die hier vorliegende Dissertation zum Thema „Neurophysiologische Substrate von Störungen des Belohnungssystems und kognitiver Funktionen bei unmedizierten Schizophreniepatienten untersucht mittels funktioneller Magnetresonanztomographie und ¹H-Magnetresonanztomographie“ von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde. Die Dissertation stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Alle benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben. Die Dissertation wird erstmalig und nur an der Humboldt-Universität zu Berlin eingereicht. Ich habe mich nicht anderwärts um einen Doktorgrad beworben und besitze keinen Doktorgrad in diesem Promotionsfach. Die Promotionsordnung (Amtliches Mitteilungsblatt Nr. 34/2006) ist mir bekannt.

Berlin, 08.12.2009

„Die höchste Form des Glücks ist ein Leben mit einem gewissen Grad an Verrücktheit“

Erasmus von Rotterdam (1469-1536)

In Gedenken an Elke

Danksagung

Herrn Prof. Jürgen Gallinat möchte ich für die Überlassung des Themas und die motivierende und freundliche Betreuung und Unterstützung danken. Ebenso danke ich Prof. Norbert Kathmann, dass er sich dieser Dissertation angenommen hat, und ich durch ihn und seinen Mitarbeiter, Herrn Dipl.-Psych. Christian Kaufmann, wertvolle Unterstützung erfahren habe. Sehr herzlich sei auch PD Dr. Florian Schubert und Dr. Rüdiger Brühl von der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt für die hervorragende Zusammenarbeit beim Erheben der Bildgebungsdaten und die wertvolle Unterstützung beim Verfassen des Methodenteils gedankt. Meinem Lebensgefährten, Prof. Jürgen Staedt, gilt mein innigster Dank, nicht nur für die wertvolle Hilfe beim Strukturieren des Manuskripts und kreative Hilfe bei der Erstellung der Abbildungen, sondern auch für alles, was er die letzten Jahre im Zusammenhang mit dieser Arbeit liebevoll und gelassen ertragen hat. Auch danke ich meinen Freunden, Prof. Jannis Niehoff-Panagiotidis und Prof. Christoph Klotter, dem ersten für die sorgfältige Durchsicht des Manuskripts und seine Anregungen (auch wenn ich das Krankheitsbild der Schizophrenie nun doch nicht am Beispiel der Byzantinischen Säulenheiligen diskutiert habe), dem letzten für den gedanklichen Austausch und die stetige Ermutigung. Meiner Oberärztin, Dr. Marion Lautenschlager, danke ich für das Korrekturlesen der englischen Kurzdarstellung, auch dafür, dass sie mich in den Nächten des Schreibens besorgt und kontinuierlich mit Lebensmitteln versorgt hat. Meinen Kollegen, Dipl.-Psych. Marta Hauser, Dr. Anja Lehmann, Ines Häke, Dr. Walter de Millas und Silvia Thiel danke ich dafür, dass sie mir die letzten Monaten so weit wie möglich den Rücken frei gehalten haben, dies war eine große und notwendige Entlastung. Gedankt sei auch Ilja Wiese für das Formatieren der Arbeit, auf seine strukturierte und mitdenkende Unterstützung war immer Verlass. Schließlich danke ich auch allen Kollegen, die an der Organisation und dem Umsetzen der Studie beteiligt waren, hierunter besonders Nicola Klein, Jan Reuter, Dipl.-Psych. Theresa Dembler, Dipl.-Psych. Corinna Pehrs, Dipl.-Psych. Herat Frey, sowie allen Probanden, die sich geduldig bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Gewidmet ist diese Arbeit meiner Mutter, Elke Gudlowski. Sie konnte die Fertigstellung der Dissertation leider nicht mehr miterleben. Ihr Verlust schmerzt sehr.

Berlin, 01.08.2009

Kurzdarstellung

Bildgebende Studien haben gezeigt, dass bei schizophrenen Patienten Positivsymptome (wie z.B. Wahn und Halluzinationen) mit Veränderungen mesolimbischer Aktivierungsmuster unter Einbeziehung des Nucleus accumbens in Zusammenhang stehen. Hierbei ist von besonderem Interesse, dass der Nucleus accumbens Teil des so genannten Belohnungssystems ist, wobei letztendlich die integrale „Bewertung“ belohnungsanzeigender Reize präfrontalen kortikalen Strukturen, und in besonderer Weise dem anterioren Zingulum, zuzurechnen ist, die ebenfalls in den Erkrankungsprozess einbezogen sind. Bereits in der Antizipationsphase potentiell belohnender Reize, werden vermutlich zur Berechnung von Prädiktionsabweichungen dopaminerge Signale in der VTA generiert und modulieren das ventrale Striatum, insbesondere den Nucleus accumbens. Es gibt zahlreiche Hinweise, dass glutamaterge Neurone des präfrontalen Kortex und anterioren Zingulums die Dopaminausschüttung im ventralen Striatum beeinflussen, und dass diese Modulation bei Erkrankungen wie der Schizophrenie beeinträchtigt ist. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mittels funktioneller Magnetresonanztomographie und Protonen Magnetresonanztomographie, Hinweise über den Zusammenhang zwischen der glutamatergen Neurotransmission des ACC und belohnungsassoziierter Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens bei 23 gesunden Probanden und bei 23 unmedizierten schizophrenen Patienten zu erlangen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die gegenseitige Modulation von anteriorem Zingulum und Nucleus accumbens bei schizophrenen Patienten gestört ist. Dieses und weitere Ergebnisse wurden im theoretischen Rahmen der NMDA-Rezeptor-Hypoaktivität und einer gestörten Balance zwischen Dopamin-D₁- und Dopamin-D₂-Rezeptor-Aktivität als pathophysiologische Korrelate schizophrener Erkrankungen diskutiert.

Schlüsselbegriffe: Schizophrenie, Belohnungssystem, Glutamat, Dopamin, anteriores Zingulum, Nucleus accumbens, funktionelle Magnetresonanztomographie, Protonen Magnetresonanztomographie

Abstract

Imaging studies have demonstrated that for schizophrenic patients a correlation exists between positive symptoms (e.g. delusions and hallucinations) and changes in the patterns of mesolimbic activity. Especially the changes in the ncl. accumbens (Nac) were interpreted in connection with the reward system. The signals indicating reward are then thought to be processed by the prefrontal cortex, and here specifically by the anterior cingulum (ACC). These structures attribute meaning to the reward signals, and they are also affected by schizophrenic disorders. As early as in the anticipation phase of a potentially rewarding stimulus, dopaminergic signals from the ventral tegmental area are generated in prediction of expected or aberrant outcome, thus modulating the ncl. accumbens. Several sets of data indicate a direct modulation of the ventral striatum by glutamatergic neurons of the prefrontal cortex and the anterior cingulum. A major aim of this thesis is to establish a connection between the reward associated dopaminergic signals of the ncl. accumbens and the glutamatergic projections of the anterior cingulum in 23 unmedicated schizophrenic patients and 23 healthy controls. The methods included measurements of proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) and functional MRI-scans done at a 3-Tesla Bruker Medspect Tomograph. The paradigm applied was a modified version of the monetary incentive delay paradigm (Knutson et al. 2000).

Results: in healthy volunteers we found a significant negative correlation between the glutamate concentration in the ACC and the BOLD-contrast in the Nac (reward versus neutral), in contrast to the findings in schizophrenic patients. A significant higher BOLD-contrast was seen in the anticipation phase in healthy controls. And a significant correlation between age and BOLD-contrast was found in both groups. The results were incorporated in a model of NMDA-R-Hypoaktivität (Olney and Faber, 1995). In addition to discussing the functional aspects for the structures involved (VTA, Nac., ACC and thalamus) the model was further expanded to include the hypothesis of a disturbed balance between dopamine-D₁- und dopamine-D₂-receptor activity and a dysfunctional hippocampal gating-process. The so constructed model suggests a profound striato-thalamo-cortical filter disturbance as the basis of the observed aberrations in the reward processing in schizophrenic disorders.

Keywords: Schizophrenia, reward-system, anterior cingulate cortex, glutamate, dopamine, nucleus accumbens, functional magnetic resonance imaging, proton magnetic resonance spectroscopy

Inhaltsverzeichnis

I	EINFÜHRUNG UND ÜBERBLICK.....	1
I.1	Symptomatik und Ätiologie der Schizophrenie	1
I.1.1	Neurobiologische Substrate der Schizophrenie: mesolimbische Funktionskreise	2
I.1.2	Neurobiologische Substrate der Schizophrenie: präfrontale Funktionskreise	2
I.2	Störungen der dopaminergen Neurotransmission im Kontext schizophrener Erkrankungen	3
I.2.1	Das Dopamin-System und seine Funktionen	3
I.3	Störungen der glutamatergen Neurotransmission im Kontext schizophrener Erkrankungen	13
I.3.1	Das Glutamatsystem und seine Funktionen	13
I.3.2	Interaktion des anterioren Zingulums und des Nucleus accumbens innerhalb des Belohnungssystems	31
I.3.3	Zusammenfassung zum ACC-Nac-Funktionskreises.....	37
I.4	Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	38
I.4.1	Spezifische Fragestellung.....	39
I.4.2	Explorative (nicht hypothesenprüfende) Fragestellungen:	40
II	METHODENTEIL.....	41
II.1	Funktionsprinzip der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT).....	41
II.1.1	Grundlagen.....	41
II.1.2	Einfluss der Sauerstoffsättigung des Blutes auf die T ₂ -Relaxation: der BOLD-Kontrast	45
II.2	Funktionsprinzip der Magnetresonanzspektroskopie.....	48

II.2.1	Grundlagen.....	48
II.3	Studienablauf.....	51
II.3.1	Rekrutierung und Auswahl der Probanden	51
II.3.2	Auswahl der gesunden Kontrollprobanden.....	52
II.4	Studiendesign	52
II.4.1	Voruntersuchung	52
II.4.2	Neuropsychologische Testung	52
II.4.3	Funktionelle Magnetresonanztomographie und MR-Spektroskopie.....	53
II.5	Deskriptive Statistik	64
II.5.1	Tests auf Normalverteilung.....	65
II.6	Inferenzstatistische Auswertung	66
II.6.1	Analyse potentieller Kontrollvariablen (Geschlecht, Alter und Glutamatkonzentrationen).....	66
II.6.2	Korrelationsanalysen zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens und den Glutamatkonzentrationen im ACC, Hippokampus und Nucleus accumbens	66
II.7	Ergebnisse	67
II.7.1	Analyse potentieller Kontrollvariablen.....	67
II.7.2	Korrelationen zwischen den Glutamatkonzentrationen und dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens (Gewinnbedingung vs. neutrale Bedingung).....	71
II.7.3	Korrelationen zwischen Glutamatkonzentrationen und dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens (Gewinnbedingung – neutrale Bedingung) unter Berücksichtigung des Alters und des Geschlechts (Partialkorrelationen)	74
II.7.4	Explorative Analysen klinischer Daten.....	76

II.7.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	78
III	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	80
III.1	Interpretation der Ergebnisse	80
III.1.1	Glutamatkonzentrationen im ACC und Nucleus accumbens	80
III.1.2	BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens	82
III.1.3	Mögliche neurophysiologische Korrelate einer gestörten ACC-Nac-Interaktion	84
III.1.4	Korrelation zwischen Nac-Glutamat-Konzentration und BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens	97
III.1.5	Altersbedingte Einflüsse auf den BOLD-Kontrast.....	98
III.1.6	Psychopathologie	100
III.1.7	Limitationen der vorliegenden Arbeit und	103
IV	ZUSAMMENFASSUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT	107
V	LITERATUR.....	110
Anhang	124
Abbildungsverzeichnis	124
Tabellenverzeichnis	128
Abkürzungsverzeichnis	130
Publikationen	133
Veröffentlichte Arbeiten	133
Bücher und Buchbeiträge:	135
Zur Publikation eingereichte Arbeiten	135

I EINFÜHRUNG UND ÜBERBLICK

I.1 Symptomatik und Ätiologie der Schizophrenie

Die Schizophrenie stellt eine Erkrankung, wahrscheinlich sogar eine Gruppe von Erkrankungen dar, die mit einer Vielzahl unterschiedlichster Symptome einhergeht. Im Vordergrund stehen dabei neben Positivsymptomen (Wahn, Halluzinationen und Desorganisation des Denkens, Sprechens und Handelns) auch Störungen des Affektes und seines Ausdrucks, der Konzentration, der Motivation und des Antriebs, der Genussfähigkeit (Anhedonie), der interpersonellen Beziehungen, sowie der sozialen und beruflichen Rollenerfüllung (sog. Negativsymptome). Nach erfolgter Erstmanifestation kann der Krankheitsverlauf sehr variabel sein und reicht von einer einmaligen Episode mit vollständiger Remission bis hin zu schwersten chronischen Verläufen. Während sich Positivsymptome meist durch eine antipsychotische Medikation erfolgreich behandeln lassen, bleiben negative Symptome und Störungen kognitiver Funktionen nach Abklingen der Positivsymptomatik bis zu einem gewissen Grade oft lebenslang bestehen.

Bei chronischen Verläufen ist in vielen Fällen zu beobachten, dass Wahn und Halluzinationen mit fortschreitender Erkrankungsdauer mehr und mehr in den Hintergrund treten, bis die Betroffenen in ein Stadium übergehen, das in den Diagnosehandbüchern als „Schizophrenes Residuum“ bezeichnet wird. Bei dieser Restsymptomatik (lat. „residuum“) handelt es sich in der Regel um eine ausgeprägte Negativsymptomatik in Form von Motivations- und Antriebsmangel (bis hin zu völliger Apathie), emotionaler Verflachung und tiefgreifenden und nicht bzw. nicht vollständig rückführbaren Einbußen kognitiver Fähigkeiten, insbesondere der höheren Denkfunktionen, welche der Schizophrenie den ursprünglichen Namen „Dementia praecox“ (Kraepelin, 1919) einbrachte. Die Frage, ob die frühzeitige Behandlung erster (meist Negativ-) Symptome im Prodromalstadium der Erkrankung zu einer Verzögerung oder gar zur Verhinderung einer Erstmanifestation führt, wird seit Jahren intensiv untersucht, erbrachte bisher aber keine eindeutigen Ergebnisse (zur Übersicht siehe Yung et al., 2007).

I.1.1 Neurobiologische Substrate der Schizophrenie: mesolimbische Funktionskreise

Nicht zuletzt aufgrund der familiären Häufung von Erkrankungsfällen (Gottesman, 1991) stellt sich die Frage nach neurobiologischen Korrelaten der Schizophrenie. Wie auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen bestehen auch für die Schizophrenie fundierte Annahmen über die mögliche Zuordnung der verschiedenen Symptome zu einzelnen Gehirnregionen und Neurotransmittersystemen. Insbesondere die Positivsymptome wurden lange einer Dysfunktion mesolimbischer Funktionskreise, insbesondere des Nucleus accumbens (Nac), zugeordnet. Der Nucleus accumbens stellt einen Teil des so genannten Belohnungssystems dar, so dass es nicht überrascht, dass Störungen der Motivation und der Genussfähigkeit mit dieser Region in Verbindung gebracht werden.

I.1.2 Neurobiologische Substrate der Schizophrenie: präfrontale Funktionskreise

Der präfrontale Kortex gilt ebenfalls als eine der Schlüsselregionen im Gefüge dysfunktionaler neuronaler Netzwerke, die in erster Linie mit Negativsymptomen der Schizophrenie in Verbindung gebracht werden. Insbesondere der ventromediale präfrontale Kortex (VMPFC) wird mit Negativsymptomen und affektiven Symptomen, der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) hingegen mit kognitiven Defiziten in Beziehung gesetzt (Longe et al., 2009; Shamay-Tsoory et al., 2007). Der orbitofrontale (OFC) Kortex wiederum scheint aufgrund seiner reziproken Verbindung zur Amygdala mit aggressivem, enthemmtem und impulsivem Verhalten in Beziehung zu stehen (zur Übersicht siehe Mega und Cummings, 1994; Tekin und Cummings, 2002). Das anteriore Zingulum (ACC) wird in der Literatur einerseits als dem präfrontalen Kortex zugehörig definiert (Masterman und Cummings, 1997), andererseits explizit von diesem unterschieden (Bush et al., 2000) und dem limbischen Kortex zugeordnet. Unabhängig davon bestehen jedoch enge Wechselwirkungen zwischen dem ACC und dem PFC. Das ACC wird besonders mit motivationalen Defiziten und Störungen der Entscheidungsfindung und Konfliktlösung („Ambivalenz“) im Rahmen schizophrener, aber auch anderer psychiatrischer Erkrankungen (z.B. Zwangserkrankungen) gesetzt (Masterman und Cummings, 1997; Assadi et al., 2009).

Dieses Modell ist sehr vereinfacht, da jede Gehirnregion vielfältige Funktionen hat und weite funktionelle Überschneidungen über die Areale hinweg bestehen. Jedes Areal besitzt wiederum unterschiedliche Transmittersysteme, Rezeptortypen und Enzyme, die in unterschiedlicher Weise durch Gene reguliert werden. Diese Mechanismen zu verstehen, ist eine wichtige Voraussetzung, um das heterogene Symptombild der Schizophrenie angemessen zu behandeln. So werden z.B. (wie bereits erwähnt) Positivsymptome in eine enge Beziehung zu den mesolimbischen Funktionskreisen, Nucleus accumbens, sowie zu dem in diesem System überwiegend vorkommenden Neurotransmitter Dopamin unter möglicher Involvierung von Serotonin, GABA und Glutamat in Beziehung gesetzt. Auf der anderen Seite werden affektive soziale Störungen der Erkrankung den orbitalen, medialen und ventralen Arealen des präfrontalen Kortex zugeordnet. In diesen Arealen kommen neben Dopamin vor allem die Neurotransmitter Glutamat und γ -Amino-Buttersäure (GABA) als besonders zu berücksichtigende Faktoren der Erkrankung in Frage.

I.2 Störungen der dopaminergen Neurotransmission im Kontext schizophrener Erkrankungen

Um die Rolle der dopaminergen Neurotransmission im Kontext schizophrener Erkrankungen zu verstehen, ist es zuerst notwendig, einen Überblick über die Synthese und den Metabolismus des Dopamins und seine wichtigsten Innervationspfade im menschlichen Gehirn zu gewinnen.

I.2.1 Das Dopamin-System und seine Funktionen

Der folgende Abschnitt soll einen Überblick über die dopaminerge Neurotransmission, ihre Rezeptoren und Projektionsbahnen, sowie über die verschiedenen Hypothesen ihres Beitrages zur Pathophysiologie der Schizophrenie geben.

I.2.1.1 Dopaminerge Neurotransmission: Rezeptoren und Metabolismus

Der Prozess der dopaminergen Neurotransmission ist in Abbildung I.1 schematisch dargestellt. In der Präsynapse wird zunächst Dopamin über verschiedene enzymatische Schritte aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert (Carlson, 2004). Dopamin wird dann in Vesikeln gespeichert und – in Reaktion auf ein eintreffendes Aktionspotential – in den

synaptischen Spalt ausgeschüttet. Dort diffundiert es zunächst v.a. in Richtung der postsynaptischen Rezeptoren der nachgeschalteten Nervenzelle.

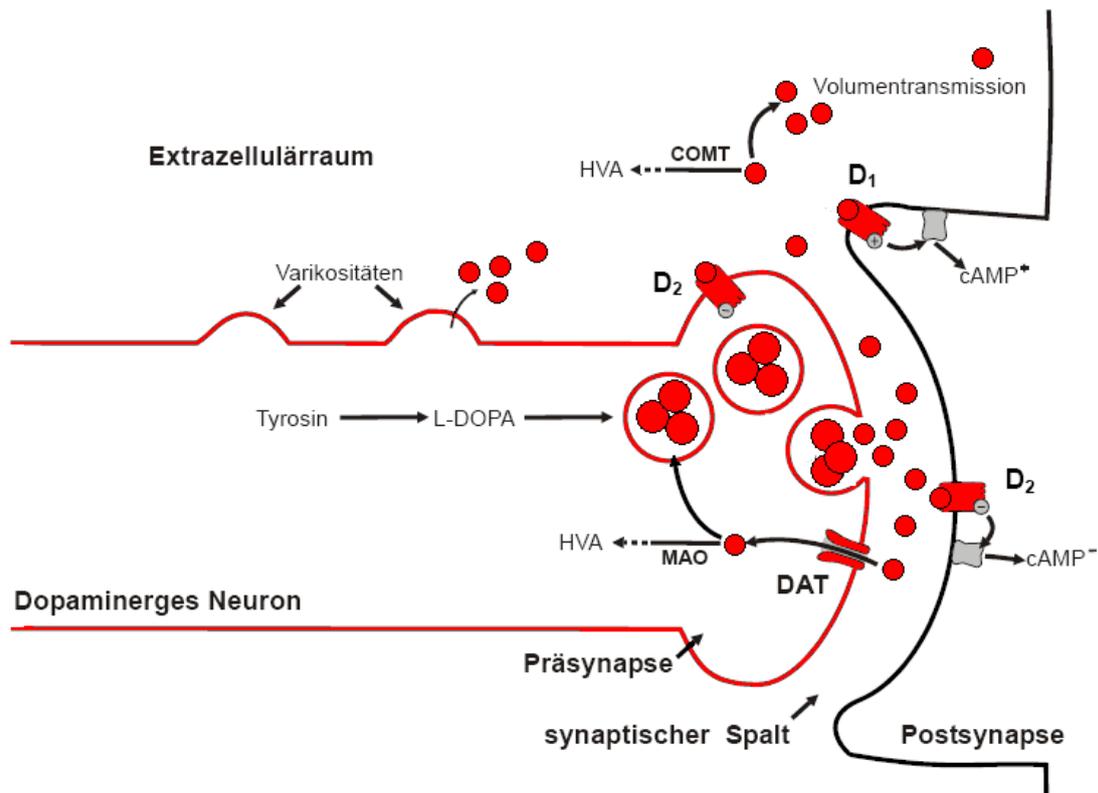


Abb. I.1: Dopamin-Synapse und Prozesse dopaminergen Neurontransmission:

Links ist das präsynaptische Neuron und rechts die Postsynapse zu sehen. Die dargestellten Prozesse der Synthese von Dopamin, der Ausschüttung in den synaptischen Spalt und in den Extrazellulärraum, der Aktivierung von Dopaminrezeptoren und des enzymatischen Abbaus von Dopamin werden im Text näher erläutert. D₁, D₂ sind dabei Dopaminrezeptoren vom Typ 1 und 2, L-DOPA = 3,4-Dihydroxyphenylalanin, cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat, COMT = Catechol-O-Methyltransferase, DAT = Dopamintransporter, MAO = Monoaminoxidase, HVA = Homovanillinsäure (in Anlehnung an an Grace, 2000).

I.2.1.1(a) Dopaminrezeptoren und ihre Wirkung

Bei den Dopaminrezeptoren handelt es sich um sogenannte metabotrope Rezeptoren, die ihre Wirkung indirekt über eine Kaskade intrazellulärer Prozesse entfalten. Die Stimulation eines exzitatorischen Rezeptors aktiviert ein so genanntes G-Protein, das sich an der Innenseite der Zellmembran in der Nähe des Rezeptors befindet. Das G-Protein seinerseits aktiviert ein Enzym, das daraufhin einen sekundären Botenstoff produziert. Dieser „Second-Messenger“ (in diesem Fall das zyklische Adenosinmonophosphat, cAMP) diffundiert zu nahegelegenen

Ionenkanälen und öffnet diese. Die Stimulation eines inhibitorischen Rezeptors führt zu einer Reduktion der Second-Messenger-Produktion (Giertler, 2003). Im Vergleich zu der schnellen ionotropen Weiterleitung eines Signals erfordert die metabotrope Weiterleitung mehr Zeit, erzielt aber eine länger anhaltende Wirkung (Carlson, 2004).

Je nach ihrer Wirkung werden Dopaminrezeptoren in exzitatorische (Typ D₁) und inhibitorische (Typ D₂) Rezeptorfamilien eingeteilt. Wie aus Tabelle I1. ersichtlich, führt die Bindung an D₁-Rezeptoren zu einer Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration und damit zu einer Erregung des Neurons, die Bindung an D₂-Rezeptoren führt dagegen zu einer Reduktion der cAMP-Konzentration und damit zu einer Inhibierung (Giertler, 2003). Zusätzlich zu dieser Unterscheidung können die Dopaminrezeptoren außerdem hinsichtlich ihrer Affinität, also ihrer Bindungsbereitschaft zu Dopamin, unterschieden werden, worauf in dieser Arbeit jedoch nicht ausführlicher eingegangen werden soll.

	Rezeptorfamilie D ₁		Rezeptorfamilie D ₂		
Rezeptor-Subtyp	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Wirkung	exzitatorisch	exzitatorisch	inhibitorisch	inhibitorisch	inhibitorisch
Zelluläre Effekte	cAMP↑	cAMP↑	cAMP↓	cAMP↓	cAMP↓

Tabelle I.1: Dopaminrezeptorfamilien und ihre Wirkung.

D = Dopaminrezeptor, cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat (modifiziert nach Giertler, 2003)

Auf der Ebene der Subtypen wurden bislang zwei Rezeptoren der D₁-Rezeptorfamilie (D₁, D₅) und drei Rezeptoren der D₂-Rezeptorfamilie (D₂, D₃, D₄) unterschieden (Seeman und van Tol, 1994). Die Bezeichnungen D₁ und D₂ beziehen sich im Weiteren, wenn nicht explizit anders angegeben, auf die übergeordneten Rezeptorfamilien. Während Dopamin-D₂-Rezeptoren sowohl post- als auch präsynaptisch lokalisiert sind, sind Rezeptoren vom Typ D₁ offenbar nur postsynaptisch zu finden (Carlson, 2004). Die präsynaptischen Dopamin D₂-Rezeptoren werden als Autorezeptoren bezeichnet, da sie die Entladungsrates ihres eigenen dopaminergen Neurons (in hemmender Weise) beeinflussen. In der englischsprachigen Literatur werden präsynaptische Dopamin-D₂-Rezeptoren daher oft bildlich als „Gatekeepers“ (Stahl, 2008) bezeichnet, da eine Ausschüttung von Dopamin aus der Präsynapse nur möglich

ist, solange diese Rezeptoren nicht durch Dopamin aktiviert sind. Sie stellen also einen negativen Feedback-Mechanismus dopaminerger Neurotransmission dar.

I.2.1.1(b) Metabolismus und Wiederaufnahme des Dopamins

Nach erfolgter Bindung mit einem Rezeptor löst sich das Dopamin-Molekül wieder vom Rezeptor und wird auf verschiedenen Wegen aus dem synaptischen Spalt entfernt. So kann das Dopamin-Molekül einerseits über Dopamin-Transporter-Proteine (DAT) zurück in die Präsynapse transportiert werden, wo es entweder wieder in Vesikeln gespeichert oder von dem Enzym Monoaminoxidase (MAO) zersetzt wird. Im Striatum ist der DAT für 95% der Wiederaufnahme verantwortlich (Seamans und Yang, 2004), wohingegen seine Dichte im präfrontalen Kortex wesentlich geringer ist. Nicht wieder aufgenommenes Dopamin diffundiert aus der Synapse hinaus in den Extrazellulärraum (vgl. Abbildung I.1). Selbst dort kann Dopamin noch an weit von der Synapse entfernt gelagerten Rezeptoren der nachgeschalteten Zelle oder an extrazellulär gelagerten Autorezeptoren der Dopamin ausschüttenden Nervenzelle wirken. Hierbei muss das Dopamin eine verhältnismäßig weite Strecke zurücklegen. Diese Art der Signalübertragung wird daher als „Volumentransmission“ bezeichnet (zur Übersicht siehe Zoli et al., 1998). Im extrazellulären Raum kann Dopamin außerdem durch das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) abgebaut werden. Nicht zersetztes Dopamin diffundiert weiter in den extrazellulären Raum und kann dabei lange Strecken, bis hin zu benachbarten Zellen und deren Rezeptoren, zurücklegen (zur Übersicht siehe Di Chiara, 2002).

I.2.1.2 Dopaminerge Projektionsbahnen

Es bestehen vier umfangreich beschriebene (in Abbildung I.2 in Rot dargestellt) dopaminerge Projektionsbahnen und ein erst in der jüngeren Literatur beschriebener Funktionskreis. Die vier erstgenannten Pfade beinhalten den mesolimbischen, mesokortikalen, nigrostriatalen und tuberoinfundibulären dopaminergen Pfad (Lindvall und Björklund, 1983). Der fünfte Pfad innerviert den Thalamus. Der nigrostriatale und der Tuberoinfundibuläre Pfad sind vor allem für motorische bzw. endokrinologische Prozesse, nicht jedoch für die Pathophysiologie der Schizophrenie oder das Belohnungssystem von Bedeutung. Daher sollen im Folgenden nur der mesolimbische, der mesokortikale und der thalamische Pfad vorgestellt werden.

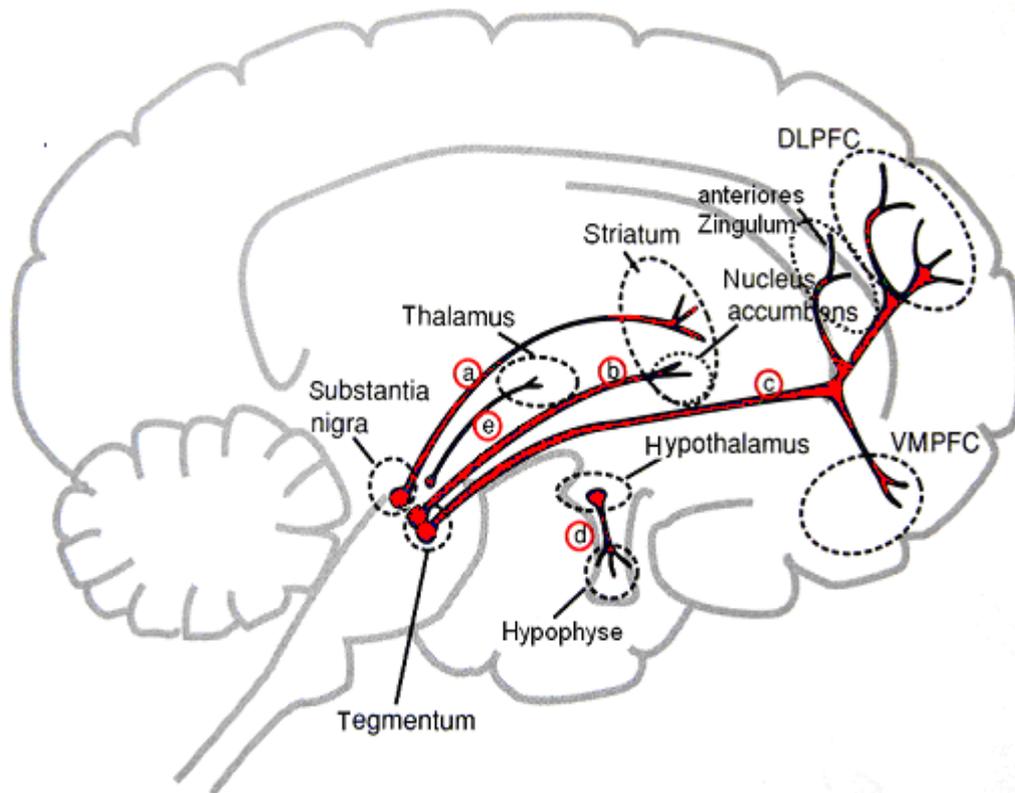


Abb. I.2: Dopaminerge Innervationspfade.

DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex, VMPFC = ventromedialer präfrontaler Kortex (angelehnt an Lindvall und Björklund, 1983)

I.2.1.2(a) Der mesolimbische Pfad

Der mesolimbische Pfad projiziert, ausgehend von dopaminergen Zellkörpern im ventralen Tegmentum (Mesencephalon), zu limbischen Gehirnregionen, insbesondere zum Nucleus accumbens im ventralen Striatum, ventralen Anteilen des Schweifkerns (Nucleus caudatus), und zum Putamen. Weitere limbische Zielregionen des mesolimbischen Systems sind Amygdala und Hippokampus (Carlson, 2004). Dieser Pfad wird vor allem mit Emotionen und Positivsymptomen wie Wahn und Halluzinationen in Zusammenhang gesetzt. Der mesolimbische Pfad ist ferner für Motivation, Genusserleben und Belohnungslernen von entscheidender Bedeutung (Seamans und Yang, 2004; Schultz, 1998; Mogenson et al., 1980).

Die mesolimbische Dopaminhypothese der schizophrenen Positivsymptomatik

Die klassische Dopaminhypothese der Schizophrenie postuliert eine exzessive Freisetzung von Dopamin (in Abbildung I.3 in Rosa dargestellt) in subkortikalen Gehirnregionen als Korrelat der Positivsymptomatik (Carlsson und Lindqvist, 1963). Dies beruht zum einem auf

der Beobachtung, dass hochdosierte Dopamin-D₂-Rezeptor-Agonisten oder Substanzen, welche die Verfügbarkeit von Dopamin im synaptischen Spalt erhöhen, psychotische Symptome auslösen (zur Übersicht siehe Angrist und van Kammen, 1984; Abi-Dargham, 2004). So können z.B. Substanzen wie Amphetamin oder Kokain (auch bei Gesunden) paranoide Symptome auslösen und sie bei schizophrenen Probanden verstärken (zur Übersicht siehe Abi Dargham, 2004). Andererseits können Substanzen, welche die dopaminerge Neurotransmission unterdrücken, Positivsymptome reduzieren oder gänzlich remittieren lassen. Antipsychotisch hochwirksame Substanzen besitzen vor allem eine hohe antagonistische D₂-Rezeptor-Affinität (Creese et al., 1976; Seeman et al, 1976; zur Übersicht siehe Abi Dargham, 2004).

Die Dopamintransmission bei schizophrenen Patienten konnte sehr anschaulich mittels D₂-Rezeptor-affinen Radioliganden und PET-Scans vor und nach der Verabreichung von Amphetamin (eine Substanz, welche die Verfügbarkeit von Dopamin im Striatum erhöht) dargestellt werden (Abi-Dargham et al., 1998; Breier et al., 1997; Laruelle et al., 1996; 1999). Es zeigte sich konsistent, dass schizophrene Probanden infolge der Amphetaminverabreichung deutlich mehr Dopamin im ventralen Striatum freisetzen als dies bei Gesunden der Fall war. Auch korrelierte die Dopaminfreisetzung mit der Schwere der psychotischen Symptomatik (zur Übersicht siehe Abi Dargham, 2004). Ferner ist aus der Suchtforschung bekannt, dass das ventrale Striatum (insbesondere der Nucleus accumbens) maßgeblich am Phänomen „erworbener Motivation“ (Siegel, 1995), worunter auch die Suchtentstehung fällt, beteiligt ist (zur Übersicht siehe Kalivas und Volkow, 2005).

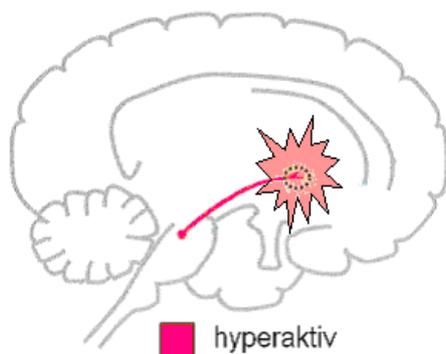


Abb. I.3: Hyperaktivität des mesolimbischen dopaminergen Pfades im Kontext der mesolimbischen Dopaminhypothese schizophrener Erkrankungen (in Anlehnung an Carlsson und Lindqvist, 1963)

I.2.1.2(b) Der mesokortikale Pfad

Der mesokortikale Pfad hat seinen Ursprung ebenfalls im ventralen Tegmentum und projiziert zu kortikalen Regionen, insbesondere dem orbitofrontalen (OFC), ventromedialen und dorsolateralen präfrontalen Kortex (VMPFC, DLPFC), zum anterioren und dorsalen Zingulum, sowie zum parietalen und temporalen Kortex. Kollaterale dieses Pfades zum dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) scheinen an der Regulation kognitiver und exekutiver Funktionen beteiligt zu sein, während Kollaterale zu ventralen Arealen des PFC Affekte regulieren. Das anteriore Zingulum (ACC) wiederum wird mit Motivation, Antrieb, Handlungsüberwachung und Fehlerdetektion in Beziehung gesetzt (Seamans und Yang, 2004; Mogenson et al, 1980).

Die mesokortikale Dopaminhypothese der schizophrenen Negativsymptomatik

Die genaue Rolle des mesokortikalen Pfades im Kontext der schizophrenen Symptomatik ist noch immer Gegenstand lebhafter Debatten, doch geht man inzwischen davon aus, dass kognitive und Negativsymptome der Schizophrenie auf ein Defizit dopaminerger Neurotransmission zurückzuführen sind (Deutch, 1992). Es wird also von einer Hypoaktivität oder gar einem „Ausbrennen“ (z.B. im Sinne neurotoxischer Schädigungen) dieser Areale im Verlauf schizophrener Erkrankungen ausgegangen. Dies kann eventuell auf eine primäre exzitotoxische Schädigung durch glutamaterge Neurotransmission zurückzuführen sein (Olney und Farber, 1995) und wird in der vorliegenden Arbeit noch ausführlich diskutiert. Das Defizit dopaminerger Neurotransmission in mesokortikalen Funktionskreisen kann auch auf neuronale Entwicklungsstörungen glutamatsensitiver N-Methyl-d-Aspartat- (NMDA-) Rezeptoren zurückzuführen sein, was ebenfalls noch ausführlich dargestellt werden wird. Inzwischen wurde die mesolimbische Hypothese der Positivsymptomatik um eine mesokortikale Hypothese kognitiver, affektiver und motivationaler Negativsymptome der Schizophrenie ergänzt.

Der mesolimbische und mesokortikale dopaminerge Pfad in der Gesamtbetrachtung: Belohnung und Negativsymptome

Die Rolle dopaminerger Dysfunktion im Kontext schizophrener Erkrankungen ist jedoch zu komplex, um einfach von mesolimbischer Hyperfunktion und mesokortikaler Hypofunktion zu sprechen. Stattdessen sollte eher von einer Störung der Feinabstimmung („Tuning“)

dopaminergem Neurotransmission gesprochen werden. So können auch innerhalb des mesolimbischen Systems manche dopaminergen Neurotransmissionsmechanismen hyperaktiv sein und Positivsymptome auslösen, andere mesolimbischen Transmissionsmechanismen hingegen hypoaktiv sein und Negativsymptome, z.B. durch Störungen des Belohnungssystems, hervorrufen. Wie bereits erwähnt, stellt das mesolimbische Dopaminsystem das neurobiologische Korrelat des Belohnungssystems dar. Weist ein schizophrener Patient ein Defizit an Motivation, Antrieb oder Genussfähigkeit auf, so kann dies daher auch mit einer Dysfunktion des mesolimbischen Dopaminsystems an Stelle des mesokortikalen Dopaminsystems in Zusammenhang stehen.

Für diese Annahme spricht auch, dass Patienten, die mit klassischen Neuroleptika behandelt werden, oft medikationsinduzierte Negativsymptome aufweisen (zur Übersicht siehe Levander, 1994), was jedoch eine zusätzliche Motivations- und Antriebsstörung auf präfrontaler bzw. zingulärer Ebene nicht ausschließt. Da der präfrontale Kortex jedoch nur eine sehr geringe Dichte an Dopamin-D₂-Rezeptoren aufweist (de Keyser et al., 1988; Takahashi et al., 2006), scheint die antriebs- und hedoniereduzierende Wirkung der klassischen Neuroleptika eher mit einer Störung mesolimbischer Prozesse in Beziehung zu stehen. Ebenfalls für die Annahme mesolimbisch lokalisierter Störungen des Belohnungssystems spricht, dass schizophrene Patienten eine deutlich höhere Prävalenz von Suchterkrankungen aufweisen (zur Übersicht siehe Green et al., 2008). Dies wird häufig dahingehend interpretiert, dass die Patienten durch den Substanzkonsum eine defizitäre mesolimbische Neurotransmission zu stimulieren versuchen („Selbstmedikationshypothese“), wobei dies natürlich zu einer eventuellen Provokation von Positivsymptomen führt. Wie man sich eine hypoaktive und zugleich hyperaktive dopaminerge Neurotransmission innerhalb des mesolimbischen Dopaminsystems vorstellen kann, soll im folgenden Abschnitt dargestellt werden.

Phasische und tonische Dopaminfreisetzung

Inzwischen besteht weitreichende Evidenz für die Hypothese zweier Modi dopaminergem Neurotransmission (Grace, 1991; zur Übersicht siehe Moore et al., 1999). Phasische Freisetzung von Dopamin erfolgt aufgrund von Aktionspotentialen und ist stets von begrenzter Dauer. Ferner ist die Dichte von Wiederaufnahmetransportern im Striatum besonders hoch, so dass phasisch freigesetztes Dopamin innerhalb kürzester Zeit durch

Wiederaufnahme in die Präsynapse inaktiviert wird (wie in Abbildung I.3 dargestellt) und Erhöhungen der Dopaminspiegel nur in der Nähe von Synapsen und für kurze Zeit nachweisbar sind (zur Übersicht siehe Moore et al., 1999).

Im Gegensatz dazu erfolgt die tonische Freisetzung von Dopamin durch Membrandiffusion des Neurotransmitters an längeren Verdickungen („Varikositäten“) des Axons in den Extrazellulärraum („Volumentransmission“) und sorgt in diesem für eine relativ gleichbleibende dopaminerge Plasmakonzentration, die ihrerseits über hochsensible Dopamin-D₂- Autorezeptoren die phasische Dopaminfreisetzung drosselt (zur Übersicht siehe Floresco, 2007). Von besonderem Interesse ist dabei, dass sich die Dopamin ausschüttenden Terminale meist in der Nähe glutamaterger Neuronendigungen befinden und mit diesen interagieren. Darüber hinaus besteht Evidenz dafür, dass glutamaterge Signale aus dem Frontal- und Temporalkortex sowohl die tonische als auch die phasische Dopaminfreisetzung im Striatum regulieren (siehe Abbildung I.4). Dies geschieht sowohl über Signale an limbische Kerne als auch an dopaminerge Zellkörper des Mittelhirns (zur Übersicht siehe Moore et al., 1999). Ferner wurde dargelegt, dass eine Verminderung des frontokortikalen glutamatergen Einflusses auf das Striatum zu einer Abnahme der tonischen Dopaminfreisetzung führt, in dessen Folge es zu einer Veränderung der Reaktion striataler Dopaminrezeptoren auf phasische Ausschüttung dieses Neurotransmitters kommt (Grace, 1991).

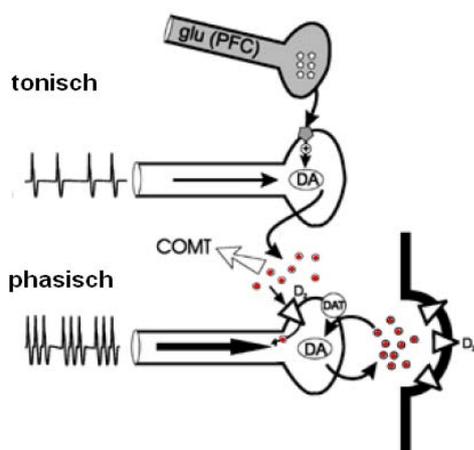


Abb. I.4: Tonische und phasische Dopaminfreisetzung.

COMT = Catechol-O-Methyltransferase, D₂ = Dopamin-D₂-Rezeptoren, DA = Dopamin, DAT = Dopamintransporter, glu = Glutamat; modifiziert nach Moore et al., 1999).

Unter normalen Umständen ist die phasische Ausschüttung von Dopamin von sehr geringer Dauer und Häufigkeit. Voraussetzung für die phasische Dopamintransmission ist eine Depolarisation des Neurons (in Folge eines Aktionspotentials) und ein damit verbundener Kalziumioneneinstrom in die neuronale Endigung. Aufgrund der geringen Häufigkeit dieses Ereignisses verfügen diese Endigungen über einen relativ großen Vorrat an Dopamin, der im Falle einer besonderen Stimulation, z.B. durch bedeutsame (meist belohnungsanzeigende) Reize oder stimulierende Drogen, freigesetzt werden kann (zur Übersicht siehe Moore et al., 1999).

I.2.1.2(c) Der thalamische dopaminerge Pfad

Der thalamische dopaminerge Pfad wird explizit in der Literatur über Primaten- und Menschengehirne erst seit kurzen beschrieben. Seine Ursprungsorte sind vielfältig und befinden sich im ventralen Mesenzephalon, dem periaquäduktalen Grau, in hypothalamischen Kernen und weiteren Regionen. Seine Funktion ist bisher noch nicht hinreichend geklärt, scheint aber in die Regulation des Schlafes und der Filterung von Sinnesinformationen vor Weiterleitung in den Kortex involviert zu sein. Es bestehen zahlreiche Hinweise auf eine Störung dieser thalamischen Filterfunktion im Rahmen schizophrener Erkrankungen (Carlsson und Carlsson, 1999), auf die ebenfalls noch gesondert eingegangen werden wird.

I.2.1.3 Zusammenfassung und Integration der mesolimbischen und mesokortikalen Dopaminthesen

Unter Berücksichtigung all der eben aufgeführten Aspekte versuchen die Dopaminthesen, nahezu die gesamte Bandbreite der schizophrenen Psychopathologie zu erklären. Insbesondere die Positivsymptome werden als Folge eines hyperaktiven mesolimbischen Dopaminsystems betrachtet, während negative, kognitive und affektive Symptome eher einer Unteraktivität des mesokortikalen Systems und seiner Projektionen zum präfrontalen Kortex und anteriorem Zingulum, sowie einer Unteraktivität des mesolimbischen System zugesprochen werden.

Das ventrale Striatum (insbesondere der Nucleus accumbens) repräsentiert eine Region, in der Afferenzen sowohl aus dem Kortex (glutamaterg) als auch aus dem Mittelhirn (dopaminerg) zusammenlaufen. Die Terminale dieser Afferenzen konvergieren im Nucleus accumbens dicht beieinander an so genannten Dornenzellen, den Nervenzellen, die den größten Teil an

Information aus den genannten Gehirnregionen im Striatum integrieren und in andere Gebiete weiterleiten (Reynolds und Wickens, 2002). Hierzu sei noch eine wichtige Anmerkung erlaubt: Bisher konnte der sogenannte Nucleus accumbens nur eindeutig in tierexperimentellen Untersuchungen lokalisiert werden. Ob es beim Menschen eine entsprechende Region tatsächlich gibt, ist bisher rein hypothetischer Natur, so dass korrekterweise nur vom ventralen Striatum als Analogon zum tierischen Nucleus accumbens gesprochen werden sollte. Da in der vorliegenden Arbeit jedoch zahlreiche tier- und humanexperimentelle Arbeiten zitiert werden, die sich explizit auf den Nucleus accumbens beziehen, soll der besseren Verständlichkeit halber auch im Folgenden dieser Begriff neben dem ventralen Striatum verwendet werden. Bevor die Interaktion beider Transmittersysteme genauer dargestellt wird, soll eine kurze Einführung in das Glutamatsystem erfolgen.

I.3 Störungen der glutamatergen Neurotransmission im Kontext schizophrener Erkrankungen

Auf das Glutamatsystem wurde die Schizophrenieforschung vor allem aufgrund des Wirkmechanismus des atypischen Neuroleptikums Clozapin und seiner hohen Affinität zu Glutamatrezeptoren aufmerksam (zur Übersicht siehe Meltzer, 1991). Ferner erregte die psychotomimetische Wirkung von NMDA-Antagonisten wie Ketamin und Phencyklidin das Interesse der Schizophrenieforschung (zur Übersicht siehe Jentsch und Roth, 1999). Um diese Mechanismen zu verstehen, ist es sinnvoll, sich einen Überblick über Synthese, Metabolismus, Neurotransmission und die wichtigsten glutamatergen Projektionen zu verschaffen.

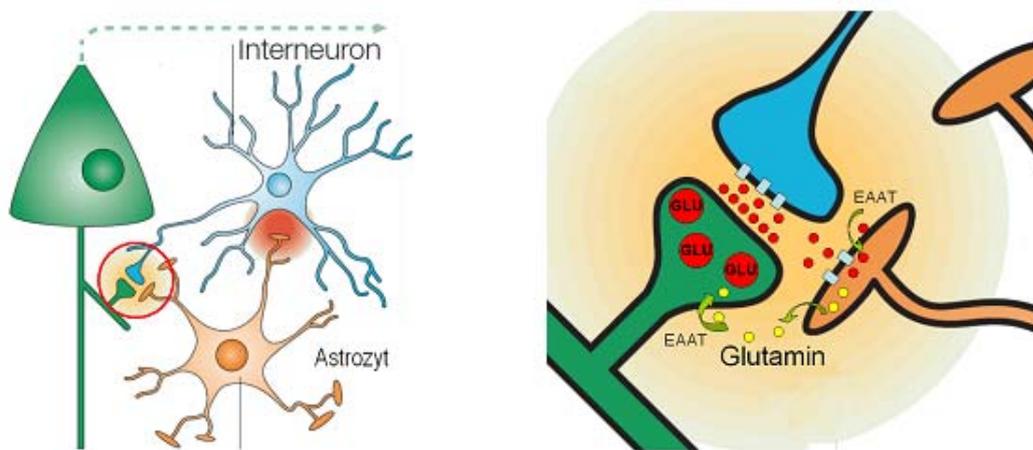
I.3.1 Das Glutamatsystem und seine Funktionen

I.3.1.1 Die glutamaterge Neurotransmission

Innerhalb von Neuronen wird Glutamat (in Abbildung I.5 als kleine Kugeln dargestellt) in Vesikeln gespeichert (große rote Kugeln) und wirkt nach Freisetzung an postsynaptischen NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat-) und AMPA- (α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isioxazol-Propionsäure-), sowie Kainat-Rezeptoren (blaue Rechtecke). Die beiden Letztgenannten werden als non-NMDA-Rezeptoren bezeichnet. Es wurden verschiedene Klassen von Natriumionen- (Na^+ -) abhängigen Transportern (EAAT = „Excitatory Amino Acid Transporter“) von exzitatorischen Aminosäuren (Glutamat, Glyzin D-Serin, Aspartat) an

postsynaptischen Neuronen, an präsynaptischen Endigungen und an Gliazellen (insbesondere Astrozyten) lokalisiert (zur Übersicht siehe Danbolt, 2001).

Glutamat fungiert nicht nur „vorwärts“ gerichtet als exzitatorischer Neurotransmitter, sondern es reguliert auch „rückwärts“ gerichtete hemmende „Feedback“-Prozesse. Dies tut es, indem es an postsynaptischen NMDA-Rezeptoren GABAerger Neurone wirkt. GABA, der wichtigste inhibitorisch Neurotransmitter des Zentralen Nervensystems (ZNS), hemmt wiederum glutamaterge Neurone. Glutamaterge Neurone regulieren also ihre eigene Entladungsrate, indem die Kollaterale zu NMDA-Rezeptoren an GABAergen Neuronen entsenden, die ihrerseits auf das glutamaterge Neuron hemmend zurückwirken.



**Abb.I.5: Glutamaterge Synapse mit Astrozyt (orange) und GABAerger Interneuron (blau).
GLU = Glutamat, EAAT = Exzitatorische-Aminosäuren-Transporter (angelehnt an Danbolt, 2001)**

I.3.1.1(a) NMDA-Rezeptoren: Struktur und Bindungsstellen

NMDA-Rezeptoren sind im ZNS weit verbreitet und konzentrieren sich im Hippokampus, Thalamus, Frontalkortex und anderen Strukturen, die in enge Beziehung zu schizophrenen Erkrankungen gebracht werden (Millan, 2005). Unabhängig von der Zusammensetzung der Untereinheit weisen alle NMDA-Rezeptortypen eine spannungsabhängige Blockade durch Magnesium- (Mg^{2+}) Ionen auf. Diese binden sich an verschiedene Stellen innerhalb des Ionenkanals und restringieren das Eindringen von Kalzium- (Ca^{2+}) Ionen. Depolarisation hebt diese Blockade auf. Eine weitere Gemeinsamkeit aller NMDA-Rezeptoren besteht in einer speziellen Bindungsstelle für so genannte „Open Channel Blocker“ (OCB). Zu diesen gehören psychedelische Substanzen wie Phenylzyklohexylpiperidin (kurz: Phenzyklidin,

PCP), Ketamin, MK 801 und weitere. NMDA-Rezeptoren befinden sich hauptsächlich auf Neuronen, jedoch auch auf Astrozyten (Millan, 2005).

I.3.1.1(b) Metabolismus und Wiederverwertung des Glutamats

Der klassische (in Abbildung I.5 schematisch dargestellte) Wiederverwertungszyklus des Glutamats besteht in der Entfernung des Transmitters aus dem synaptischen Spalt durch Astrozyten, der anschließenden Umwandlung in Glutamin, der Freisetzung des Glutamins durch die Astrozyten, der Wiederaufnahme in die Präsynapse und der dortigen Umwandlung in Glutamat. Ferner kann Glutamat auch direkt über die Astrozyten freigesetzt werden (zur Übersicht siehe Danbold, 2001).

I.3.1.2 Die wichtigsten glutamatergen Pfade im Gehirn

Glutamat kommt nahezu überall im menschlichen Gehirn vor und ist im Stande, beinahe jedes Neuron zu erregen. Dennoch bestehen einzelne Pfade und Kreisläufe (in Abbildung I.6 in Grün dargestellt), die für die Pathophysiologie der Schizophrenie von besonderer Bedeutung sind. All die im Folgenden vorgestellten Pfade entspringen aus glutamatergen Pyramidenneuronen im PFC bzw. ACC.

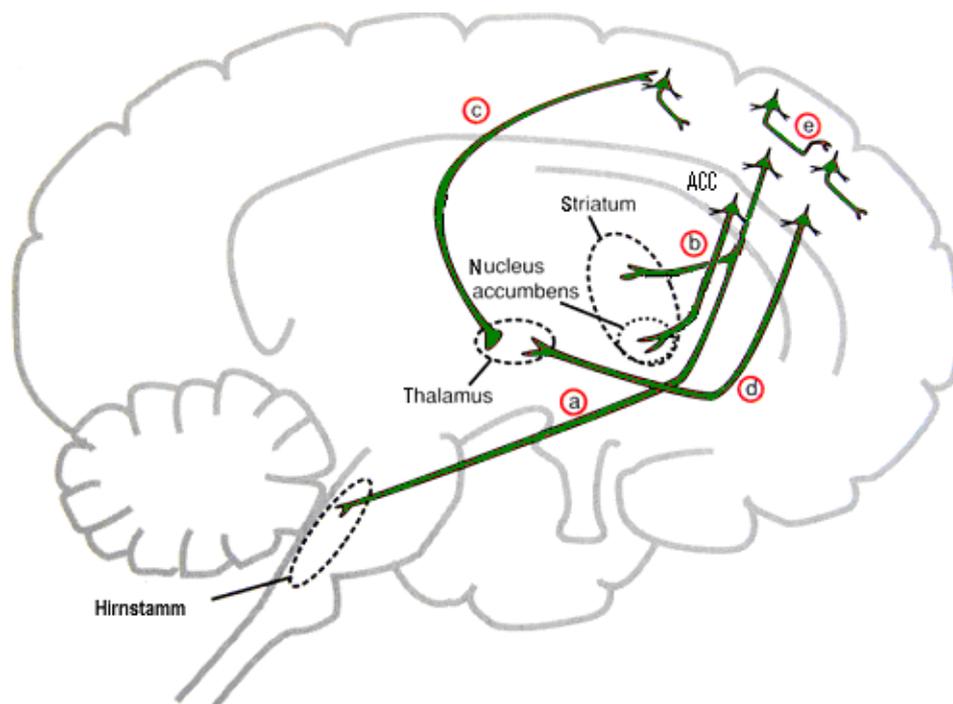


Abb. I.6: Projektionsbahnen des glutamatergen Systems

a:Kortex-Hirnstamm-Pfad, b:kortikostriatale Pfade, c:thalamokortikaler Pfad, d:kortikothalamischer Pfad und e:kortikokortikaler Pfad; (angelehnt an Masterman und Cummings, 1997)

I.3.1.2(a) Der glutamaterge Kortex-Hirnstamm-Pfad

Ein sehr wichtiger absteigender glutamaterger Pfad projiziert, ausgehend von kortikalen Pyramidenneuronen, zu Kernen des Hirnstamms (insbesondere des Mittelhirns), in denen sich die Ursprungsorte verschiedener Neurotransmittersysteme (z.B. Dopamin, Serotonin und Noradrenalin) befinden (Pfad „a“). Diese Projektion nimmt eine Schlüsselposition für die Freisetzung dieser Neurotransmitter ein. Dieses System agiert vor allem herabregulierend auf das dopaminerge mesolimbische System. Diesen hemmenden Einfluss auf die Dopaminfreisetzung im ventralen Striatum entfaltet diese glutamaterge Projektion über GABAerge Interneurone im Hirnstamm (in Abbildung I.7 in Hellblau dargestellt), die infolge glutamaterger Aktivierung GABA an den Dendriten dopaminergener Neurone in der VTA ausschütten (Sesack et al., 1989). Dies führt im Normalfall zu einer tonischen Inhibierung des mesolimbischen dopaminergen Pfades wodurch dessen Aktivität gemindert wird (Sesack und Carr, 2002; Sesack et al., 2003; Laruelle et al., 2003).

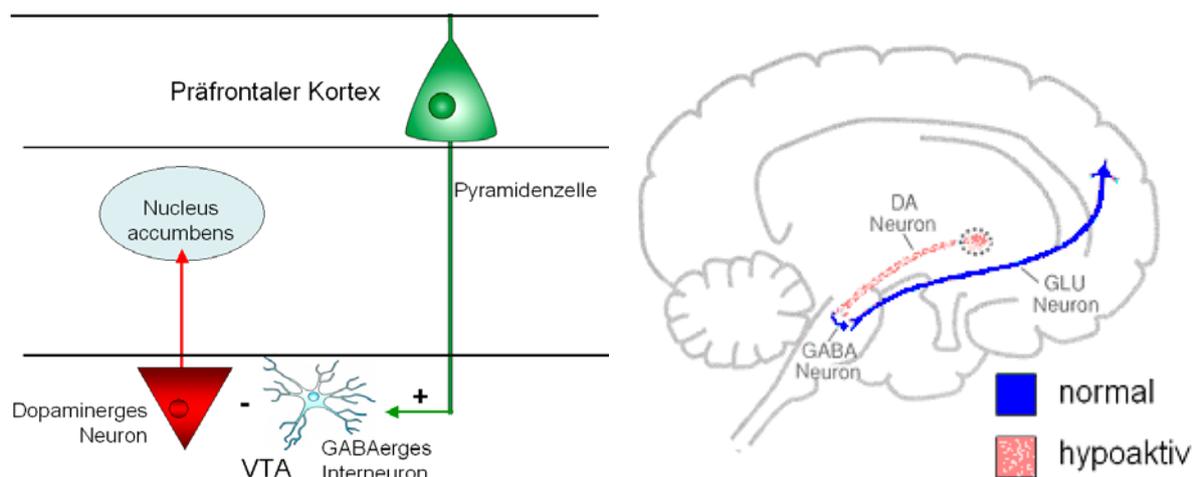


Abb. I.7: Glutamaterge Pyramidenzellen aus dem PFC hemmen über GABAerge Interneurone in der VTA die Aktivität des mesolimbischen dopaminergen Pfades zum Nucleus accumbens (angelehnt an Sesack und Carr, 2002; Sesack et al., 2003; Laruelle et al., 2003).

Auswirkungen von NMDA-Rezeptor-Hypoaktivität im Kortex-Hirnstamm-Pfad

Eine der wichtigsten gegenwärtigen Hypothesen der Pathophysiologie der Schizophrenie bezieht sich auf die NMDA-Rezeptoren innerhalb dieses Pfades. Sind an GABAergen Interneuronen befindliche NMDA-Rezeptoren in diesem Regelkreis blockiert oder aus einem anderen Grunde hypoaktiv (NMDA-R-Hypoaktivität), so entsteht ein komplexes „Disinhibitionssyndrom“ (Olney und Farber, 1995), in welchem die exzitatorischen Bahnen den hemmenden Einflüssen entzogen werden, so dass es zu einer Übererregung dieses Systems kommt (Olnier und Farber, 1995; Olney et al., 1999). Die NMDA-Hypofunktions-Hypothese der Schizophrenie resultiert aus der Beobachtung, dass NMDA-Antagonisten wie PCP und Ketamin ein Symptombild auslösen, das dem der Schizophrenie sehr ähnlich ist.

Ferner konnte gezeigt werden, dass nach mehrjährigem Konsum von PCP die halluzinogene Wirkung gegenüber einer zunehmenden und meist irreversiblen Negativsymptomatik mit schweren kognitiven und affektiven Beeinträchtigungen in den Hintergrund tritt (Jentsch und Roth, 1999), was dem schizophrenen Residuum ähnelt. Es wird daher im Rahmen dieser Hypothese davon ausgegangen, dass bei unmedizierten schizophrenen Patienten aufgrund einer Dysfunktion von NMDA-Rezeptoren (in Abbildung I.8 durch rote Kreuze symbolisiert) innerhalb dieses Pfades eine Enthemmung des mesolimbischen Dopaminsystems mit vermehrter Ausschüttung von Dopamin im Nucleus accumbens vorliegt und zur Induktion von Positivsymptomen führt.

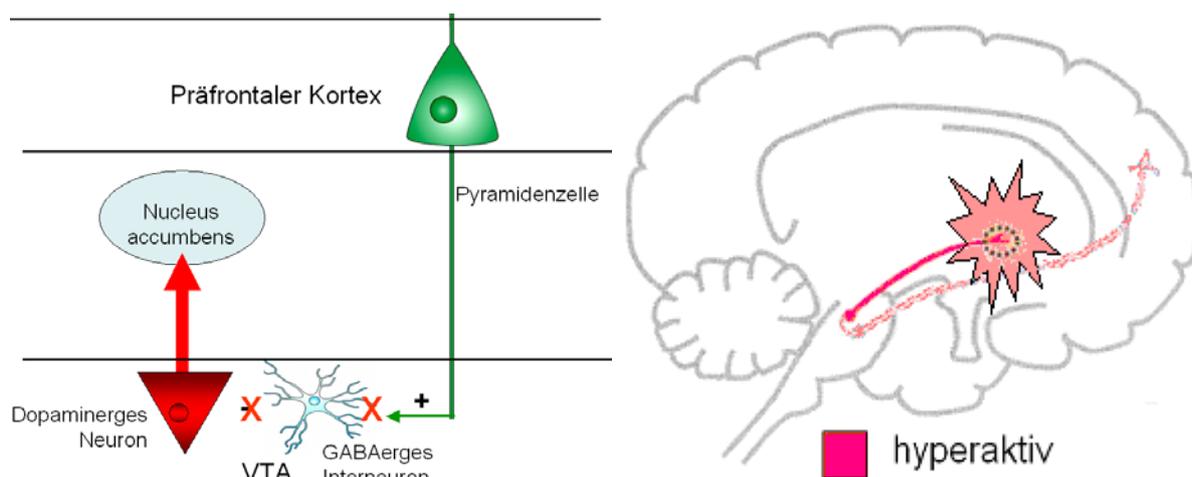


Abb.: I.8 Die NMDA-Hypoaktivität führt zu einer Enthemmung des mesolimbischen Dopaminsystems (angelehnt an Olney und Farber, 1995).

Die Hypothese der NMDA-Hypoaktivität der Schizophrenie bietet ein gutes Modell, weil sie nicht nur die Entstehung der Positivsymptomatik aufgrund einer Enthemmung des mesolimbischen dopaminergen Pfades erklärt. So wie PCP nicht nur Positivsymptome, sondern auch Negativsymptome (Affektverflachung, Antriebslosigkeit, sozialer Rückzug), sowie kognitive und exekutive Störungen induziert, stellt diese NMDA-Hypoaktivitäts-Hypothese ebenfalls ein geeignetes Modell zur Erklärung auch dieser Symptome zur Verfügung. In diesem Fall führt eine Hypoaktivität von NMDA-Rezeptoren zu einer verminderten Aktivität des mesokortikalen dopaminergen Pfades. Wie die NMDA-Hypoaktivität einerseits das mesolimbische Dopaminsystem enthemmen, andererseits das mesokortikale Dopaminsystem inhibieren kann, soll im Folgenden erläutert werden.

Wie bereits im oberen Abschnitt dargestellt, fungiert der glutamaterge Kortex-Hirnstamm-Pfad (durch Wirkung auf zwischengeschaltete GABAerge Interneurone) als „Bremse“ des mesolimbischen Dopaminsystems (Sesack und Carr, 2002). Dies ist jedoch im Falle des mesokortikalen Dopaminsystems nicht der Fall. Hier kontaktieren glutamaterge Terminale direkt NMDA-Rezeptoren dopaminergischer Neurone in der VTA (siehe Abbildung I.9), so dass das glutamaterge System eine aktivierende Wirkung auf den mesokortikalen dopaminergen Pfad hat (Sesack und Carr, 2002;). Die Wirkung des glutamatergen Kortex-Hirnstamm-Pfades ist im Falle des mesokortikalen Systems also derjenigen auf das mesolimbische System entgegengesetzt (Laruelle et al., 2003).

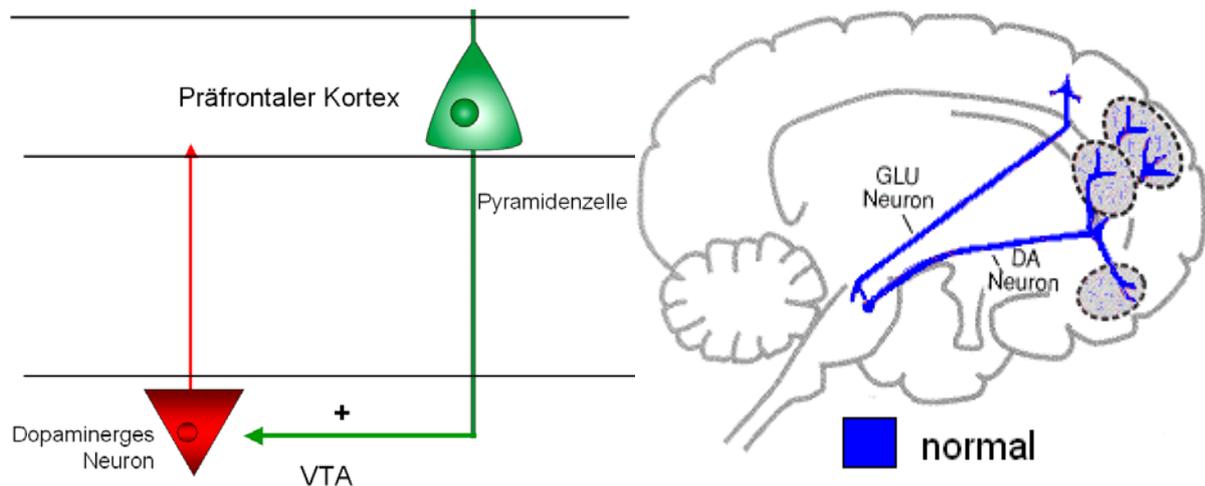


Abb. I.9: Beeinflussung des mesokortikalen Dopaminsystems durch glutamaterge Projektionen (angelehnt an Sesack und Carr, 2002; Laruelle et al., 2003)

Die Konsequenz dieses Zusammenspiels besteht darin, dass es im Falle einer Hypoaktivität der NMDA-Rezeptoren (in Abbildung I.10 durch ein rotes Kreuz symbolisiert) an den Dopaminneuronen zu einer unzureichenden Aktivierung des mesokortikalen Dopaminpfades (getrichelte rote Linie) kommen würde, was zu Störungen des Antriebes, der Motivation und kognitiver Funktionen führen würde.

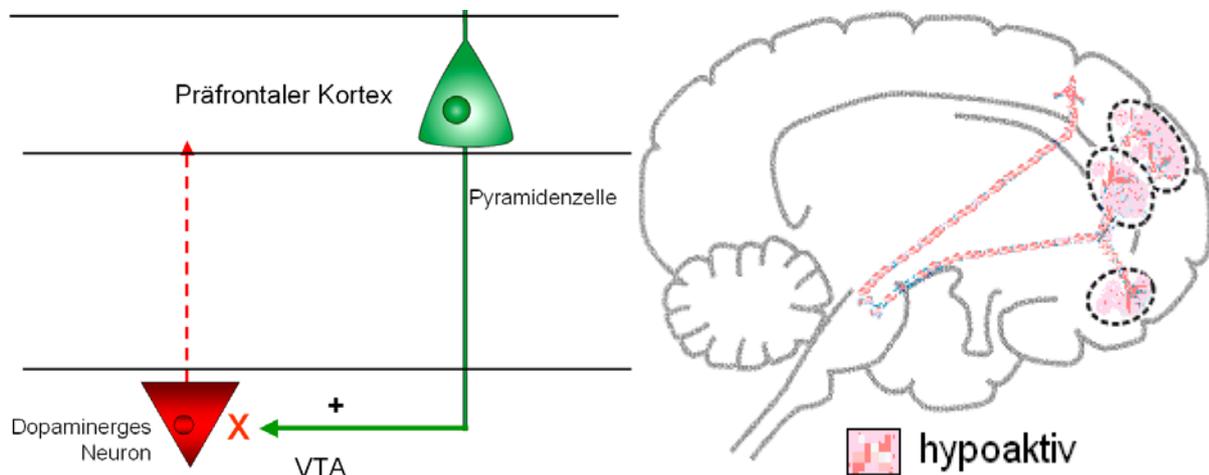


Abb. I.10: Durch ein hypoaktives glutamaterges System kommt es zu einer reduzierten Stimulation des mesokortikalen Dopaminsystems (angelehnt an Sesack und Carr, 2002; Laruelle et al., 2003).

I.3.1.2(b) Kortiko-striatale glutamaterge Pfade

Ein zweite Efferenz glutamaterger Pyramidenzellen projiziert vom PFC bzw. ACC zum Striatum. Dieser Pfad wird im Folgenden als kortikostriataler glutamaterger Pfad bezeichnet,

wenn er zu nicht näher bezeichneten Regionen des Striatums führt, und als Kortiko-accumbens-Pfad, wenn er explizit zum Nucleus accumbens im ventralen Striatum projiziert. Wie in Abbildung I.11 dargestellt, entsenden die Pyramidenzellen aus dem DLPFC und dem OFC Efferenzen zum Nucleus caudatus („Schweifkern“, eine Region des Striatums), während das ACC (der mediale Frontalkortex) direkt zum Nucleus accumbens projiziert und somit den wichtigsten Kortiko-accumbens-Pfad des glutamatergen Systems darstellt (Masterman und Cummings, 1997; Assadi et al., 2008).

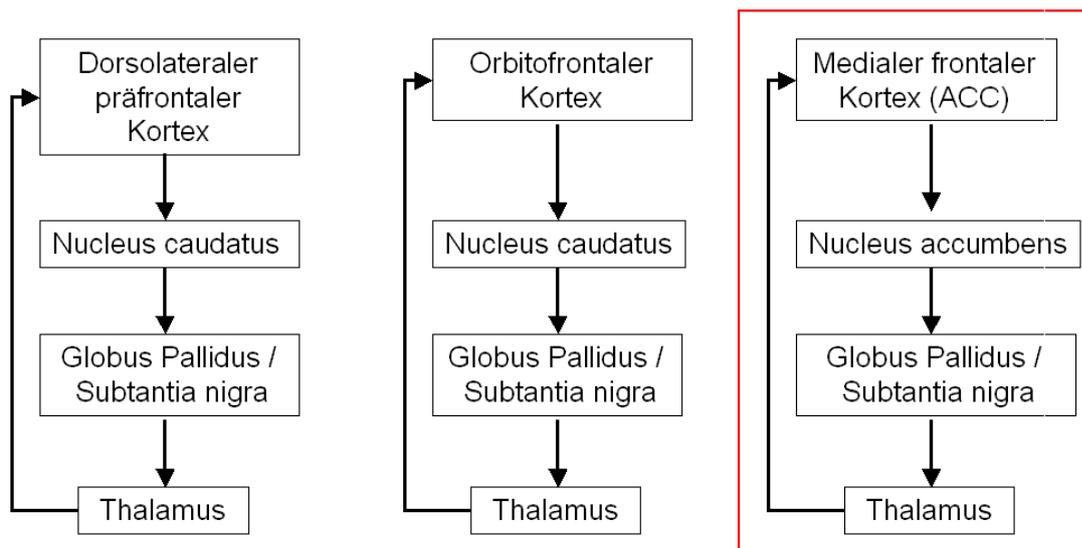


Abb. I.11: Anatomische kortiko-striatale Regelkreise (angelehnt an Masterman und Cummings, 1997)

Wie man Abbildung I.11 entnehmen kann, stellt der kortiko-striatale glutamaterge Pfad das erste Glied einer kortiko-thalamischen Schleife dar, auf die im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit noch ausführlicher eingegangen wird. Sie ist für das Filtern von Informationen vor deren Eingang in den Kortex verantwortlich und spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie. Ebenso steht sie in Zusammenhang mit Störungen der Verarbeitung bedeutsamer (insbesondere belohnungsanzeigender) Reize im Rahmen dieser Erkrankung.

Interaktion glutamaterger und dopaminerger Neurotransmission im Striatum

Die kortikostriatalen Projektionen schütten hauptsächlich Glutamat im Striatum (insbesondere im Nucleus accumbens) aus. Dabei bilden sie synaptische Verbindungen mit den Köpfen dendritischer Dornen GABAerger-Interneurone. Dopaminerge Axone mesenzephalen Ursprungs bilden hingegen ihre synaptischen Terminale sowohl an den Dendriten als auch an

den Somata dieser Dornenzellen. Dabei erhält ein Großteil der striatalen Dornenzellen gleichzeitig kortikale glutamaterge, als auch mesolimbische dopaminerge Eingänge (in Abbildung I.12 in Grün bzw. Rot dargestellt), was die Annahme einer funktionellen Interaktion beider Transmittersysteme stützt (Reynolds und Wickens, 2002).

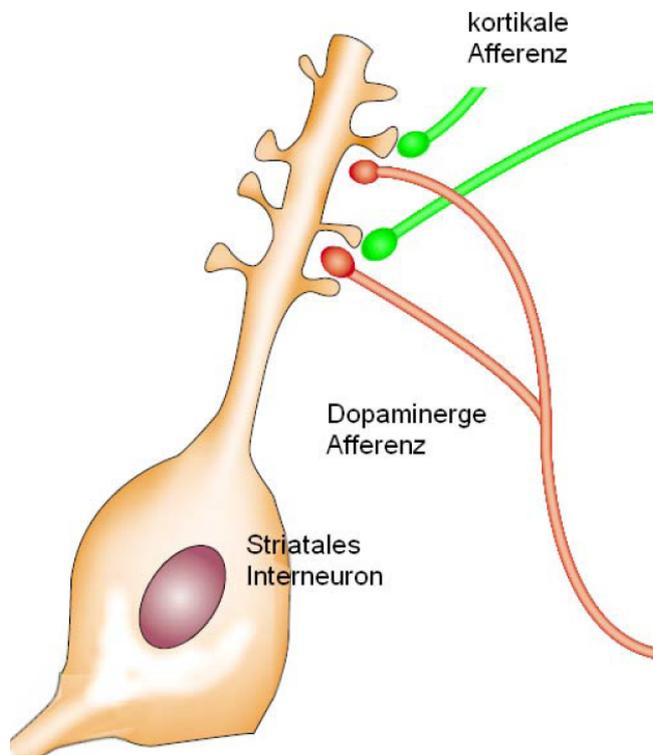


Abb. I.12: Glutamaterge und dopaminerge Neurone projizieren im Striatum zu GABAergen Interneuronen ("Dornenzellen"; angelehnt an Reynolds und Wickens, 2002).

Präsynaptische Interaktion von Glutamat und Dopamin im Striatum

Wechselwirkungen beider Neurotransmitter finden sowohl prä- als auch postsynaptisch statt. Dabei entfalten sie ihre Wirkung an verschiedenen Rezeptortypen. Afferente Terminale aus dem Kortex und der VTA enthalten Glutamatrezeptoren (AMPA-, Kainat- und NMDA-Rezeptoren). Diese befinden sich in enger Nachbarschaft zu Dopaminrezeptoren des Typs D₁ (D₁- und D₅- Untertypen) sowie des Typs D₂ (D₂-, D₃- und D₄- Untertypen). Dabei besteht präsynaptisch ein kompliziertes Arrangement von Auto- und Heterorezeptoren, welche die Ausschüttung beider Neurotransmitter regulieren. Unter anderem finden sich an glutamatergen Terminalen Rezeptoren des D₂-Typs, die die Ausschüttung von Glutamat im Striatum drosseln (zur Übersicht siehe Reynolds und Wickens, 2002, Grace, 2000). Da sie die nachgeschalteten GABAergen Interneurone vor glutamaterger Übererregung schützen,

werden diese Dopamin-D₂-Rezeptoren oft als „Gatekeepers“ bezeichnet, (Cepeda et al., 2001) ähnlich wie die schon erwähnten Dopamin-D₂-Autorezeptoren (siehe Seite 5).

Wie bereits gesagt (und in Abbildung I.13 schematisch dargestellt), drosselt freigesetztes Dopamin durch seine Wirkung an hoch sensiblen Dopamin-D₂-Autorezeptoren die phasische Dopaminfreisetzung im Striatum. Es handelt sich hierbei also um einen sich selbst regulierenden Mechanismus. Gleichzeitig befinden sich an dopaminergen Terminalen verschiedene Glutamaterezeptortypen (z.B. NMDA-Rezeptoren; Verma und Moghaddam, 1998), von denen angenommen wird, dass ihre Aktivierung durch Glutamat die tonische Dopaminfreisetzung sowohl im dorsalen Striatum als auch im Nucleus accumbens fördert (Grace, 1991; 2000, in Abbildung I.13 durch ein rotes „+“ symbolisiert). Auf diese Weise kann die Modulation tonischer Dopaminspiegel über kortikale Signale aus dem PFC die phasische Dopaminfreisetzung als Antwort auf handlungsrelevante Reize regulieren.

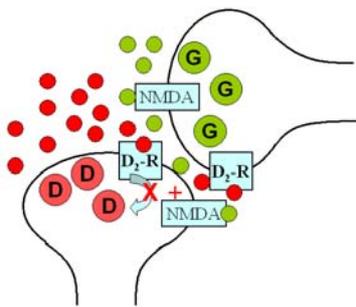


Abb. I.13: Wechselspiel präsynaptischer NMDA- und Dopamin-D₂-Rezeptoren (D₂-R) an den Terminalen kortiko-striataler glutamaterger (grün) und mesolimbischer dopaminerges (rot) Projektionsneurone: Dopamin-D₂-Rezeptoren reduzieren sowohl die Ausschüttung von Dopamin als auch von Glutamat. NMDA-Rezeptoren hingegen fördern die Ausschüttung beider Neurotransmitter (angelehnt an Grace, 1991;2000). D = Dopamin, G = Glutamat.

Zusammengefasst kann also gesagt werden, dass kortikostriatale Afferenzen entscheidend an der Aufrechterhaltung tonischer Dopaminspiegel beteiligt sind (zur Übersicht siehe Moore et al., 1999; Grace, 2000). Aus diesen Erkenntnissen schloss man, dass die in den bereits oben vorgestellten PET-Studien sichtbar gemachte dopaminerge Hypersensitivität schizophrener Patienten (zur Übersicht siehe Laruelle et al., 2005) die Konsequenz einer reduzierten kortikolimbischen Förderung der tonischen Dopamintransmission darstellt, so dass die phasische Dopamintransmission unzureichend durch postsynaptische Dopamin-D₂-Rezeptoren gehemmt wird und unangemessen auf irrelevante Reize reagiert. Dies lässt sich auch gut mit dem Stand der Forschung über kontextbezogene kognitive Defizite und die

bedrohliche Wahrnehmung alltäglicher Reize durch schizophrene Patienten in Einklang bringen (zur Übersicht siehe Grace, 2000).

Postsynaptische Interaktion von Dopamin und Glutamat

Von größerer Bedeutung ist jedoch die postsynaptische Interaktion zwischen Glutamat und Dopamin, welche die Erregbarkeit der jeweiligen Dornenzelle (und in Folge dessen die Ausschüttung von GABA) modulieren. Welchen Einfluss Dopamin auf die Dornenzelle hat, hängt von deren gegenwärtigen Membranpotential ab. Im Ruhezustand hat die Aktivierung von dendritisch lokalisierten D₁-Rezeptoren zur Folge, dass die Leitfähigkeit für Kaliumströme erhöht wird und die Zelle weniger erregbar wird (Schultz, 1998). Wird jedoch die postsynaptische Membran über längere Zeit durch simultane oder eng aufeinanderfolgende glutamaterge Signale über Projektionen aus dem PFC und dem Hippokampus depolarisiert, so erhöht die D₁-Rezeptoraktivität die Erregbarkeit der Dornenzelle (Kegeles et al., 2000; Reynolds und Wickens, 2002).

Es bedarf also eines ausreichenden exzitatorischen kortikalen Einflusses, um die hemmende Wirkung des mesolimbischen Dopamins auf die Dornenzelle zu überwinden und diese in den „Up“-Zustand zu versetzen. Findet keine Depolarisation striataler Interneurone statt, so inhibiert Dopamin die GABAergen Interneurone. Da diese wiederum über das Pallidum zum Thalamus projizieren, wird hierdurch die Effizienz des thalamischen Filters reduziert, was für die Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit noch von besonderer Bedeutung sein wird. Da die wechselseitige Beeinflussung von PFC bzw. ACC und der Aktivität des Nucleus accumbens in Reaktion auf belohnungsanzeigende Reize über den Thalamus läuft (was in der Diskussion ebenfalls Erwähnung finden wird), soll im Folgenden ausführlicher auf den thalamo-kortikalen glutamatergen Pfad eingegangen werden.

I.3.1.2(c) Der thalamo-kortikale glutamaterge Pfad

Der Thalamus spielt eine entscheidende Rolle bei der Informationsweiterleitung von Sinnesinformationen an den Kortex. Der sensorische Eingang gelangt vorerst zum Kortex, wo er mit bereits durch den Hippokampus gespeicherter Information (also impliziten und expliziten Gedächtnisinhalten) abgeglichen wird. Ferner wird im PFC die kontextuelle Relevanz der Information beurteilt (also ob der jeweilige Stimulus in der gegebenen Situation als potentiell bedrohlich, belohnend oder als irrelevant wahrgenommen wird). Kommt es bei

diesem Abgleich zu der Entscheidung, dass die Information bereits bekannt oder im gegenwärtigen Kontext irrelevant ist, so sendet der PFC entsprechende Signale über exzitatorische glutamaterge Neurone zum Striatum. Diese regen wiederum GABAerge Dornenzellen an, die zum ventralen Pallidum projizieren, von wo aus wiederum hemmende GABAerge Interneurone zum anterioren und mediodorsalen Thalamus projizieren (Kitai, 1981; Young et al., 1984).

Eine glutamaterge Aktivierung durch Signaleingänge aus kortikalen und hippocampalen Arealen führt somit über eine „doppelte“ Hemmung (über GABAerge Interneurone im ventralen Striatum und Pallidum; in Abbildung I.14 durch gestrichelte Pfeile gekennzeichnet) zu einer Aktivierung von NMDA-Rezeptoren thalamischer GABAerger Interneurone (Sharp et al., 2001), wodurch diese Sinnesinformationen filtern und nur neue oder handlungsrelevante Informationen in den Kortex (insbesondere den PFC und das anteriore Zingulum) durchdringen lassen. Der Kortex wird somit vor Reizüberflutung geschützt, so dass eine Fokussierung auf relevante Informationen ermöglicht wird (Carlsson et al., 1997; Carlsson und Carlsson, 1999).

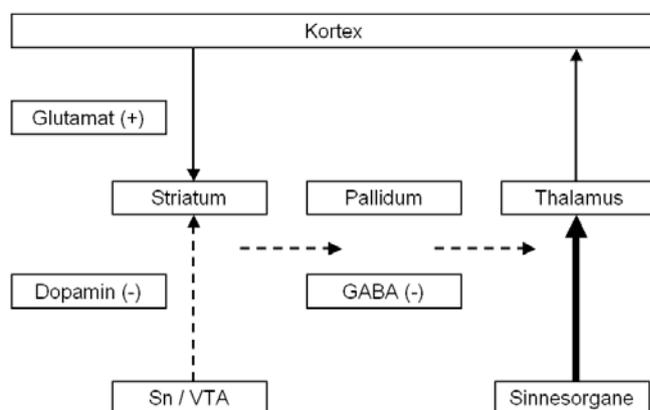


Abb. I.14: Schematische Darstellung des thalamischen Filters

Exzitatorische (glutamaterge) Projektionen sind durchgehend, inhibitorische (dopaminerge und GABAerge) Projektionen gestrichelt dargestellt. Der thalamische Filter ist in diesem Schaubild geschlossen und restringiert den Durchgang sensorischer Information (angelehnt an Laruelle, 2003).

Umgekehrt führt die Aktivierung des mesostriatalen dopaminergen Pfades zum gegenteiligen Effekt, nämlich zu einer Öffnung des Filters durch Hemmung striataler Interneurone und Erhöhung des Flusses an sensorischer Information in den Kortex (in Abbildung I.15 durch

dicke Pfeile gekennzeichnet). Glutamaterges kortikostriatales und dopaminerges mesolimbisches System modulieren also den thalamischen Filter in entgegengesetzter Weise.

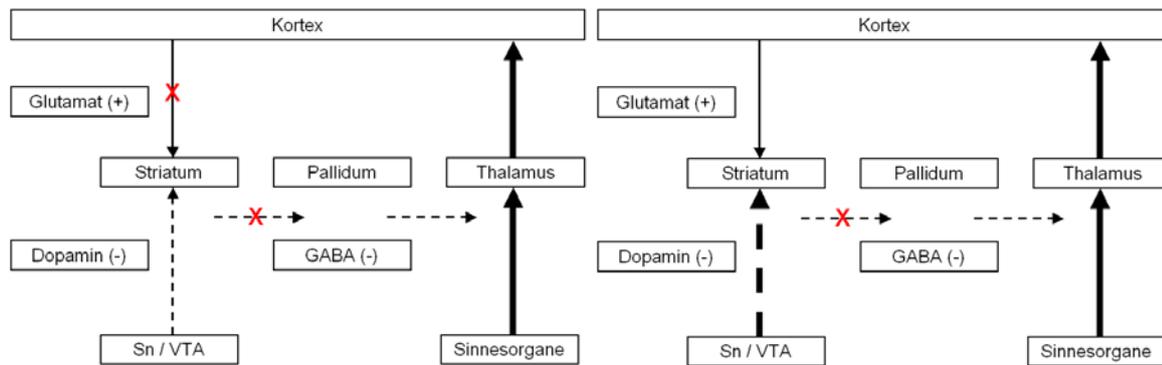


Abb. I.15: Der thalamische Filter wird entweder durch verminderte kortikale glutamaterge Transmission (links) oder durch erhöhte mesolimbische dopaminerge Transmission (rechts) im Striatum geöffnet, so dass mehr Sinnesinformation durch den Thalamus in den Kortex gelangt (angelehnt an Laruelle, 2003).

Darüber hinaus beeinflussen (wie bereits beschrieben) glutamaterge Projektionen vom Kortex zum Mittelhirn direkt (und indirekt über GABAerge Interneurone) die Entladungsraten dopaminergener Neuronen im Striatum (Laruelle et al., 2003) und modulieren über diesen Weg zusätzlich den thalamischen Filter (siehe Abbildung I.16: Störungen der glutamatergen Neurotransmission sind hier durch rote Kreuze symbolisiert). An dieser Stelle soll noch einmal darauf hingewiesen werden, dass diese Prozesse im Rahmen von Belohnungsverarbeitung hauptsächlich im Nucleus accumbens stattfinden, der präferentiell Afferenzen aus dem anterioren Zingulum erhält.

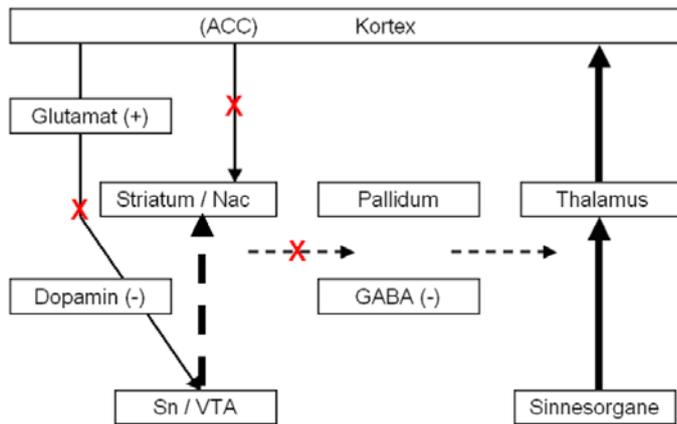


Abb.I.16: Glutamat moduliert über Projektionen zum Mittelhirn die Entladungsrate dopaminerger Neuronen im Striatum, so dass eine glutamaterge Dysfunktion auch über diesen Weg zu einer Störung des thalamischen Filters führt (angelehnt an Laruelle et al., 2003). ACC = anteriores Zingulum; Nac= Nucleus accumbens; Sn = Substantia nigra; VTA = ventrales Tegmentum.

Dysfunktionen des Thalamus und seiner kortikalen Projektionen bei schizophrenen Erkrankungen

Auch Dysfunktionen des Thalamus selbst werden zunehmend mit schizophrenen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Insbesondere der mediodorsale Nucleus (MDN) und seine Projektionsgebiete wie PFC und ACC sind hierbei von zentralem Interesse (zur Übersicht siehe Alelú-Paz und Giménez-Amaya, 2008). Funktionelle und strukturelle Bildgebung erbrachte eine reduzierte thalamische Aktivität und verminderte Volumina einzelner Thalamuskern, insbesondere des MDN bei schizophrenen Probanden (Shimizu et al, 2008). Neurochemische Untersuchungen zeigten eine veränderte Expression metabotroper und ionotroper Glutamatrezeptoren (zur Übersicht siehe Watis et al., 2008). Aus anatomischer Sicht steht der mediodorsale Thalamus in enger Beziehung zum präfrontalen Kortex und zum anterioren Zingulum (Gigg et al., 1992). Dysregulierte glutamaterge Projektionen des Thalamus zum Frontalkortex wurden von unterschiedlichen Forschergruppen als Bestandteil der NMDA-Rezeptor-Hypofunktion bei schizophrenen Patienten diskutiert. In diesem Zusammenhang wurde sogar von einer „metabolischen Diskonnektion“ zwischen MDN und weitverteilten fronto-temporo-kortikalen Arealen berichtet (Mitelman et al., 2005).

I.3.1.3 Ausgangs- und Endpunkt des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreises im Kontext von Motivation und Belohnungslernen: der präfrontale Kortex und das anteriore Zingulum

I.3.1.3(a) Der präfrontale Kortex und das anteriore Zingulum

Der PFC und das ACC weisen, ebenso wie der gesamte Neokortex, eine einheitliche Struktur in Form sechs abgrenzbarer Zellschichten auf (Förstl, 2005). Eingehende Informationen werden über Dendriten glutamaterger Pyramidenzellen und Interneuronen aufgenommen. Die (hauptsächlich GABAergen) Interneurone (in Abbildung I.17 in Blau gekennzeichnet) projizieren innerhalb des Kortex und geben Informationen an Pyramidenzellen (in Abbildung I.17 in Grün gekennzeichnet) weiter (Goldman-Rakic, 1996). Die Pyramidenzellen projizieren sowohl innerhalb des Kortex (90% aller Efferenzen), als auch in nicht-kortikale Kerne (z.B. an den Thalamus und Nucleus accumbens). An allen großen Projektionsbahnen des PFC und ACC befinden sich Synapsen dopaminergener Neurone (kortiko-kortikale, kortikothalamische und kortiko-striatale Projektionsbahnen: Goldman-Rakic, 1996). So sind zum Beispiel an den Dornen apikaler (also vom Zellkörper entfernt) Dendriten der Pyramidenzellen Dopamin-D₁-Rezeptoren lokalisiert, deren Aktivierung wiederum eine zusätzliche glutamaterge Aktivierung der Pyramidenzelle unterstützt (Seamans und Yang, 2004). Die Modulation der Erregbarkeit von Pyramidenneuronen durch Dopamin im PFC bzw. ACC wird für den Diskussionsteil der vorliegenden Arbeit noch von Bedeutung sein. Ähnlich wie im Striatum kann Dopamin über Dopamin-D₁-Rezeptoren die Erregbarkeit bereits aktiver Neurone erhöhen und die Erregbarkeit weniger aktiver Neurone weiter vermindern (siehe auch Abschnitt III.1.3.5 und III.1.3.6). Außerdem kann Dopamin kurz- und langfristig die synaptische Plastizität von Neuronen verändern und somit z.B. die Aktivierbarkeit bestimmter Neuronenverbände dauerhaft erhöhen. Letzteres spielt beim Belohnungslernen eine wichtige Rolle (Seamans und Yang, 2004).

Des Weiteren kann die dopaminerge Modulation der Pyramidenzellaktivität indirekt über eine Beeinflussung hemmender Interneurone ablaufen. Hier kann die Ausschüttung von GABA sowohl über präsynaptische Dopamin-D₁-Rezeptoren begünstigt, als auch über präsynaptische Dopamin-D₂-Rezeptoren gehemmt werden. Dies nimmt wiederum Einfluss auf das Herausfiltern relevanter Informationen und die Aufrechterhaltung zielgerichteten Verhaltens zur Erlangung von Belohnungen (Seamans und Yang, 2004). Ferner scheint

dopaminerge Volumentransmission im Extrazellulärraum (siehe den Diskussionsteil, III.1.3.6) für die Aktivierung präfrontaler Pyramidenzellen, und zwar über deren extrasynaptische Dopamin-D₁-Rezeptoren von besonderer Bedeutung zu sein (in Abbildung I.17 rot dargestellt).

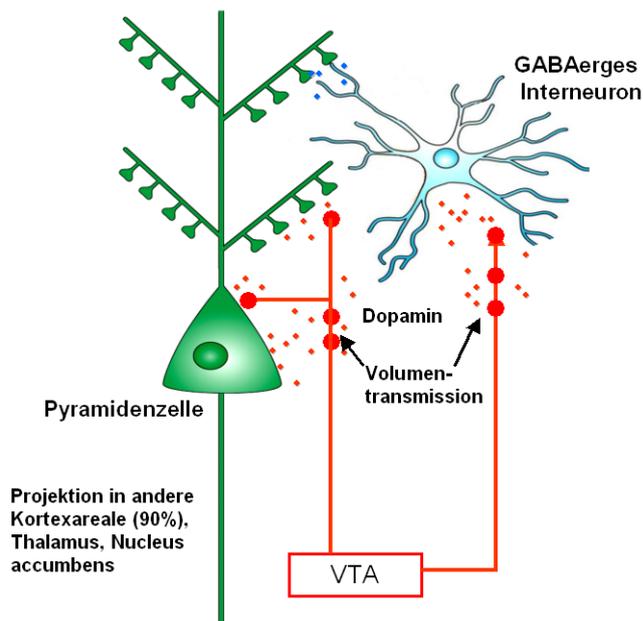


Abb. I.17: Dopaminerge Modulation der Aktivierbarkeit von Pyramidenzellen im präfrontalen Kortex
 Die Beeinflussung funktioniert durch synaptische Ausschüttung und Volumentransmission sowohl direkt an Pyramidenzellen als auch indirekt über GABAerge Interneurone. VTA = ventrales tegmentales Areal, GABA = Gamma-Aminobuttersäure (angelehnt an Goldman-Rakic, 1996).

I.3.1.3(b) Das anteriore Zingulum

Das anteriore Zingulum (in Abbildung I.18 in Dunkelgrün dargestellt) umfasst eine langgestreckte Region um den vorderen Bogen des Corpus callosum. Der Großteil des ACC besteht aus dem Brodmann Areal (BA) 24 („limbisches ACC“). Unterhalb des Bogens befindet sich das kleinere BA 25 („anteriores limbisches ACC“). Das davor liegende BA 32 wird als „prälimbisches ACC“ bezeichnet (Devinski et al., 1995). Manche Autoren ordnen das ACC dem präfrontalen Kortex (in Abbildung I.18 in Zyklam dargestellt) zu (Stahl, 2008; Masterman und Cummings, 1997), andere hingegen bezeichnen es als gesonderte Region, die lediglich in enger Verbindung zum PFC steht (Bush et al., 2000; Devinski et al., 1995).

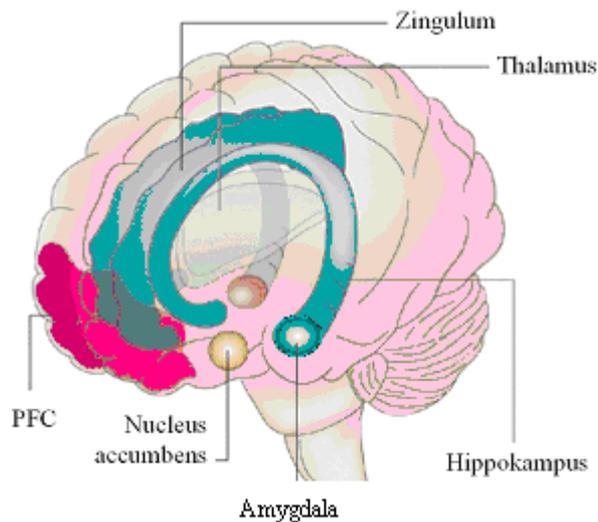


Abb.I.18: Lokalisation des anterioren Zingulums und seiner wichtigsten Projektionsgebiete

Dem ACC kommt die Aufgabe zu, die Kommunikation zwischen dem limbischen System und motorischen Arealen zu steuern. Das ACC integriert verschiedene kognitive und emotionale Informationen zur Vorbereitung auf eine adäquate motorische Antwort des Organismus auf gegebene Umweltbedingungen und zur Erreichung gesetzter Ziele (Bush et al., 2000; Assadi et al., 2009). Lange nahm man an, dass das BA 32 und der posteriore Anteil des BA 24 dabei hauptsächlich kognitive Informationen verarbeiten und skeletomotorische und nozizeptorische Aufgaben wahrnehmen, sowie in die Planung von Handlungen involviert sind. Hingegen wurden anteriore Areale (auch des BA 24) als „affektive Division“ bezeichnet, welche emotionale und motivationale Aspekte von Stimuli verarbeiten, wobei insbesondere die Area 24' mit der Vermeidung aversiver Reize in Zusammenhang steht (Bush et al., 2000). Diese Aufteilung kann wohl nach neueren Erkenntnissen nicht mehr in dieser Form aufrecht erhalten werden. Zielführender erscheint es, das ACC bezüglich seiner Projektionsdichte zum Nucleus accumbens, welche von ventral nach dorsal abnimmt, in drei Areale zu unterteilen (Assadi et al., 2009). Die Lokalisationen der Brodmann-Areale 24 / 24', 25 und 32 / 32' sind in Abbildung I.19 dargestellt, wobei hier bereits die Dreiteilung farblich dargestellt wurde.

Ferner ist das ACC an der Ausrichtung von Aufmerksamkeit beteiligt und hat entscheidenden Anteil am Filtern von Informationen bei der Initiierung zielgerichteten Handelns, sowie motivationaler und neurovegetativer Funktionen. Es spielt, in enger Verbindung mit dem DLPFC, eine wichtige Rolle bei der Entscheidung zwischen konfligierenden Auswahlalternativen, wobei Region 32' mit der Identifikation und Beurteilung von

Reizeigenschaften, Region 24' eher mit der Vorbereitung motorischen oder nichtmotorischen Antwortverhaltens in Beziehung steht (Devinsky et al., 1995).

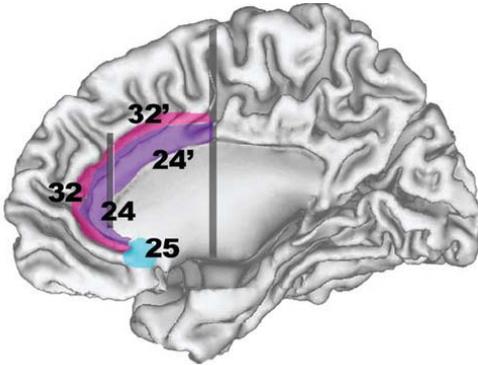


Abb. I.19: Brodmann-Areale des anterioren Zingulums (aus Fornito et al., 2008)

Bussey und Mitarbeiter (1997) brachten das ACC konkret mit Reiz-Belohnungs-Lernen in Beziehung. Läsionen des ACC unterdrücken das Bilden neuer Reiz-Belohnungs-Assoziationen und begünstigen das Entstehen rigider Reiz-Reaktions-Gewohnheiten, wie sie auch von Schizophrenen bekannt und mittels des Wisconsin Card Sorting Tests (WCST) operationalisierbar sind (zur Übersicht, siehe Shad et al., 2006). Hierauf wird im Diskussions teil der vorliegenden Arbeit noch Bezug genommen.

Beziehungen des ACC zu Thalamus und Nucleus accumbens

Eine der einzigartigen Eigenschaften des ACC-kortikalen Funktionskreises sind seine diversen thalamischen Afferenzen und die daraus resultierende Fähigkeit, mehr thalamische Signaleingänge zu integrieren als jede andere kortikale Region. Die Schicht IV des ACC ist Zielregion mediodorsaler thalamischer Efferenzen, die wiederum über das ventrale Pallidum Signaleingänge aus dem Nucleus accumbens erhalten. Ferner bestehen enge Projektionen zum ventralen Striatum (insbesondere dem Nucleus accumbens), sowie dem Putamen (dieser Regelkreis ist in Abbildung I.20 schematisch dargestellt). Dabei scheint der Nucleus accumbens vor allem mit dem BA 25, sowie rostralen und ventralen Regionen des BA 24 des ACC in Verbindung zu stehen. Es wird daher angenommen, dass die Bedeutsamkeit eines Reizes zwar über amygdaloide und hippokampale Signaleingänge im Nucleus accumbens prozessiert wird, Veränderungen neuronaler Responsivität auf neue Umweltreize jedoch dem Einfluss des ACC zugeschrieben werden können (Devinsky et al., 1995).

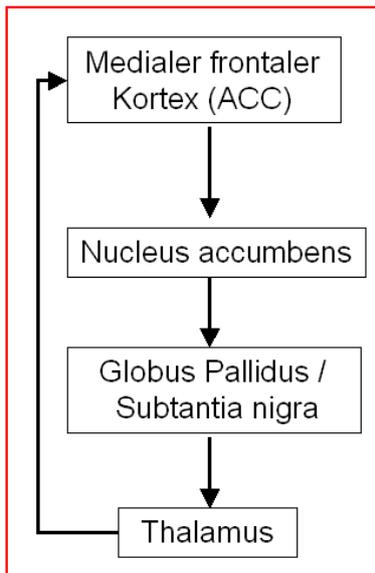


Abb.I.20: Funktionelle Einbindung des ACC in das limbische System (angelehnt an Masterman und Cummings, 1997)

I.3.2 Interaktion des anterioren Zingulums und des Nucleus accumbens innerhalb des Belohnungssystems

Neben seiner Bedeutung für die Entstehung psychotischer Symptome hat das Dopaminsystem noch eine weitere wichtige Funktion: Inzwischen gilt es als nahezu gesichert, dass dopaminerge Projektionen zum Nucleus accumbens und zum präfrontalem Kortex (insbesondere dem ACC) an motivationalen Prozessen maßgeblich beteiligt sind. Diese Regionen scheinen eine essentielle Rolle in der neuronalen Verarbeitung von Belohnungsreizen oder sogar allgemein bedeutungsvoller Reize zu spielen. Diese Sicht wird noch unterstützt durch Ergebnisse der Suchtforschung, die starke Evidenz für eine Beteiligung des Dopaminsystems an der Wirkungsweise verschiedener Drogen mit erheblichem Suchtpotential erbrachte, wie z.B. Kokain, Amphetamin und Opiaten, aber auch Nikotin und Alkohol (zur Übersicht siehe Schultz, 2007).

Das anteriore Zingulum und der Nucleus accumbens stehen hierbei in enger Beziehung (Alexander et al., 1986). Wie bereits beschrieben, projiziert das ACC zum Nucleus accumbens, welcher über den mediodorsalen und anterioventralen Thalamus zum ACC zurückprojiziert (Ongür et al, 2000). Beide Regionen sind ferner eng mit dem ventralen Tegmentum (VTA) verbunden, das dopaminerge Projektionsneurone in beide Regionen

aussendet (O'Donnel und Grace, 1995). Innerhalb des ACC scheint das untere (ventrale) Drittel (in Abbildung I. 19 in Lila dargestellt) die höchste Dichte an Projektionen zum Nucleus accumbens aufzuweisen (Ferry et al., 2000). Nimmt ein Individuum potentiell belohnungsanzeigende Reize wahr, so scheint der ACC-Nac-Funktionskreis an der Evaluation des jeweiligen Reizes und der Ausführung von Annäherungsverhalten und ihnen zugrunde liegender motivationaler Prozesse beteiligt zu sein (Assadi et al., 2009). Zum einem scheint der ACC-Nac-Funktionskreis für die Abschätzung von Aufwand und Ertrag des zielführenden Verhaltens zuständig zu sein (Rushworth et al., 2007), das heißt, wie viel Aufwand in welchen potentiellen Gewinn (bzw. dessen Höhe und Wahrscheinlichkeit) investiert werden sollte. Zum anderen reguliert es die affektive (motivationale) Bewertung des prädiktiven Reizes.

Die Ausschüttung von Dopamin scheint hierbei sowohl die Einschätzung dieses Verhältnisses zu Gunsten der Gewinnerwartung zu verschieben, als auch die Motivation zur Erlangung der Belohnung zu erhöhen. Je mehr Dopamin ausgeschüttet wird, desto mehr ist das Individuum folglich motiviert, hohe Anstrengungen zu Erreichung einer bestimmten Belohnung zu investieren. Die Blockade von Dopaminrezeptoren führt hingegen zum gegenteiligen Effekt (Phillips et al., 2007). So konnte in PET-Studien gezeigt werden, dass der regionale Blutfluss im ACC mit der mentalen Anstrengung korreliert (zur Übersicht siehe Assadi et al., 2009). Ferner spielt das ACC eine entscheidende Rolle nicht nur bei der Initiierung zielgerichteten Verhaltens, sondern auch in dessen Aufrechterhaltung und Abschirmung gegen interferierende Reize (Dosenbach et al., 2006). Zusammengefasst kann also gesagt werden, dass das ACC an den Entscheidungsprozessen, der Initialisierung und der Aufrechterhaltung zielgerichteten Verhaltens beteiligt ist und hierbei der Modulation durch Dopamin unterliegt.

I.3.2.1 Modulierende Einflüsse des Dopamins innerhalb des ACC-Nac-Kreislaufes

Zum besseren Verständnis der dopaminergen Modulation dieses Funktionskreises sei noch einmal auf den in den Abschnitten I.2.1.2(a) und (b) beschriebenen mesolimbischen und mesokortikalen dopaminergen Pfad verwiesen. Beide Pfade fungieren, wie beschrieben, in entgegengesetzter Richtung, wobei der mesokortikale (direkte) Pfad durch glutamaterge kortikale Afferenzen erregt, der mesolimbische Pfad hingegen, indirekt über GABAerge Interneurone in der VTA, durch diese gehemmt wird.

Es wird inzwischen angenommen, dass die jeweilige Aktivierung dieser beiden Pfade über dopaminerge Signale im PFC erfolgt (Lapish et al., 2007), wobei Dopamin über die Aktivierung von Dopamin-D₁-Rezeptoren den direkten (exzitatorischen) mesokortikalen Pfad begünstigt, während es über die Aktivierung von Dopamin-D₂-Rezeptoren den indirekten (inhibitorischen) Pfad hemmt (Alexander et al., 1986). Die Dopaminausschüttung induziert auf diese Weise insgesamt eine Art positive Feedbackschleife und erzielt damit nicht nur die Initiierung, sondern auch die Aufrechterhaltung der Aktivität innerhalb dieses Funktionskreises, was für das zielgerichtete, das heißt auf die Erlangung der Belohnung ausgerichtete, Verhalten auch in Abwesenheit der belohnungsanzeigenden Reize von grundlegender Bedeutung ist.

I.3.2.2 Interaktion von Dopamin und Glutamat im präfrontalen Kortex / ACC

Das eben vorgestellte Modell geht von einer komplexen Wechselwirkung synaptischer Ionenströme an Dopamin-, GABA- und NMDA-Rezeptoren im PFC aus. Werden nach diesem Modell vorwiegend Dopamin-D₂-Rezeptoren aktiviert (im Folgenden als „D₂-dominierter Status“ bezeichnet), so führt dies zu einer Nettoerhöhung der GABAergen Hemmung des präfrontalen Netzwerkes. Als Ergebnis können mehrere Repräsentationen von Reizen gleichzeitig im PFC prozessiert werden. Eine vorwiegende Aktivierung von Dopamin-D₁-Rezeptoren (im Folgenden als „D₁-dominierter Status“ bezeichnet) führt hingegen zu einem Nettoanstieg der Netzwerkhemmung, so dass nur besonders starke oder bereits prozessierte Signale weiterhin im Pyramidenzell-Netzwerk des PFC verarbeitet werden. Das Netzwerk wird gleichsam vor Ablenkung durch interferierende Signaleingänge geschützt (zur Übersicht siehe Seamans und Yang, 2004), und belohnungsanzeigende Prädiktoren werden auch nach deren Verschwinden (z.B. in der Verzögerungsphase im Belohnungsexperiment der vorliegenden Arbeit) weiterhin mental repräsentiert. Man geht davon aus, dass die phasische Ausschüttung von Dopamin (z.B. nach belohnungsanzeigenden Reizen) zu einer kurzfristigen Erhöhung der Dopaminkonzentration ($> 1 \mu\text{M}$) und zu einem vorübergehenden D₂-dominierten Status führt. Durch Diffusion des Dopamins aus dem synaptischen Spalt sinkt die (tonische) Dopaminkonzentration ($< 500 \text{ nM}$), wobei das in den Extrazellulärraum diffundierte Dopamin nun an extrasynaptischen Dopamin-D₁-Rezeptoren wirkt (D₁-dominierter Status; Seamans et al., 2001).

Bimodale Modulation des PFC steuert mentale Flexibilität und Fokussierung

Die Bedeutung der bimodalen Modulation der PFC-Aktivität besteht darin, dass der D₂-dominierte Status durch Hemmung GABAerger Interneurone (also eine Enthemmung der nachgeschalteten Zellen) die simultane Repräsentation mehrerer Reize, und damit eine flexible Hinwendung zu neuen, potentiell belohnungsanzeigenden Reizen, ermöglicht. Hingegen führt der nachfolgende D₁-dominierte Status durch Aktivierung der GABAergen Interneurone dazu, dass nur „starke“ Signale weitergeleitet und interferierende Signale („Rauschen“) durch GABAerge Interneurone an ihrer Weiterleitung gehindert werden. Dies gewährleistet die Aufrechterhaltung der mentalen Repräsentanz des belohnungsanzeigenden Reizes sowie die notwendige Aufmerksamkeit und Motivation zur Erlangung der Belohnung. Dieses Modell wurde bisher hauptsächlich auf den dorsolateralen präfrontalen Kortex und dessen Fähigkeit angewandt, belohnungsanzeigende Reize im Arbeitsgedächtnis solange zu repräsentieren, bis das Ziel erreicht ist (zur Übersicht siehe Seamans und Yang, 2004). In Bezug auf die Initiierung und Aufrechterhaltung motivationaler Zustände ist dieses Modell nach gegenwärtiger Einschätzung auf das anteriore Zingulum übertragbar (zur Übersicht siehe Assadi et al., 2009). Während der DLPFC eher kognitive Aspekte des Arbeitsgedächtnisses prozessiert, scheinen motivationale Aspekte des Arbeitsgedächtnisses durch das ACC gewährleistet zu werden (Knutson et al., 2000; Critchley et al., 2001).

I.3.2.3 Interaktion von Dopamin und glutamatergen Afferenzen des anterioren Zingulums im Nucleus accumbens

Studien haben gezeigt, dass das Modell der biphasischen belohnungsassoziierten Antwort des Belohnungssystems auch auf den Nucleus accumbens übertragbar ist. Phasische Dopaminfreisetzung scheint hier das Auftreten eines belohnungsanzeigenden Reizes zu kodieren (Schultz, 1998), wohingegen die nachfolgende tonische Dopaminfreisetzung die Motivation des Individuums zur Erlangung der prädierten Belohnung aufrechterhält. Die tonische Dopaminaktivität kodiert hierbei offensichtlich, im Zeitraum zwischen Wahrnehmung des belohnungsanzeigenden Prädiktors und dem Eintreffen der Belohnung, das Ausmaß an Unsicherheit, ob die Belohnung überhaupt eintreten oder erlangt wird (Fiorillo et al., 2003). Dies ist auch für das Belohnungsparadigma im Rahmen der vorliegenden Arbeit von Bedeutung, da die Probanden in der Verzögerungsphase zwischen Prädiktorreiz und

Zeitpunkt der Handlungsausführung (Drücken eines Knopfes zur Erlangung der Belohnung von 1 €) einem hohen Maß an Unsicherheit ausgesetzt sind.

Man könnte sagen, dass die phasische Dopaminfreisetzung die Bedeutsamkeit des Reizes und der durch diesen Reiz vorhergesagten Belohnung evaluiert, während die tonische Dopamintransmission das notwendige Maß an Motivation (je nach Unsicherheit der Belohnungserlangung) gewährleistet (Salamone, 1996; Salamone und Correa, 2004). Phasisch ausgeschüttetes Dopamin reduziert also über Dopamin-D₂-Rezeptoren den Einfluss des anterioren Zingulums auf das ventrale Striatum, so dass die Hinwendung auf neue potentiell belohnungsanzeigende Reize und deren Evaluation ermöglicht wird. Andererseits führt die anschließende tonische Transmission von Dopamin zur Aktivierung von extrazellulären Dopamin-D₁-Rezeptoren und zu einer Fokussierung auf den ausgewählten Reiz unter Hemmung interferierender (nicht relevanter) Informationen. Wir haben es hier im ACC-Nac-Funktionskreis folglich mit einer bimodalen Filterfunktion des Dopamins auf zwei Ebenen zu tun: auf der Ebene des anterioren Zingulums und auf der Ebene des Nucleus accumbens.

I.3.2.4 Bildgebende Studien zum anterioren Zingulum und dem Nucleus accumbens im Kontext von Belohnungsparadigmen

Inzwischen existieren viele Studien, welche die Aktivität von kortikalen und subkortikalen Zielregionen des dopaminergen Systems während der Antizipation von Belohnungen untersuchten. Aufgrund ihrer räumlich wie zeitlich zufriedenstellenden Auflösung stellt die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) eine gut geeignete Methode dar, Aktivitätsveränderungen dieser Regionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten (z.B. Darbietung des Reizes, Verzögerungsphase, Handlungsausführung, Rückmeldung über den Gewinn) und unterschiedlichen Bedingungen (z.B. Gewinnbedingung vs. neutrale Bedingung) bildgebend darzustellen. In verschiedenen Untersuchungen mittels fMRT war es möglich, Veränderungen neuronaler Aktivität im Nucleus accumbens, im präfrontalen Kortex und im anterioren Zingulum während belohnungs- und bestrafungsanzeigender Reize zu untersuchen (Knutson et al., 2000; 2001; 2005; zur Übersicht siehe Knutson und Wimmer, 2007). Das von ihnen entwickelte Paradigma bezeichneten sie als „Monetary Incentive Delay (MID) Task“, da die Probanden während der Aufgabe Symbole sahen, die einen möglichen Gewinn oder Verlust von Geldbeträgen vorhersagten, auf diesen jedoch erst nach einer gewissen zeitlichen Verzögerung möglichst schnell mittels eines Tastendrucks reagieren durften.

Sowohl während der Antizipation eines zu erzielenden Geldbetrages, als auch bei Rückmeldung über dessen tatsächlichen Gewinn zeigte sich bei den meisten Probanden eine Aktivierung des BA 32 (mPFC/ACC) und des BA 24 (ACC), des Thalamus und des Putamens, des Nucleus caudatus, sowie des Nucleus accumbens. Nach einer Meta-Analyse dieser Untersuchungen kamen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass eine Aktivierung des Nucleus accumbens enger mit der Antizipationen eines möglichen Gewinns („Gewinnerwartung“) zusammenhängt, während das BA 32 eher aus Prädiktionsfehlern (also aus dem tatsächlichen Gewinn abzüglich des erwarteten Gewinns) Wahrscheinlichkeitserwartungen für weitere gewinnanzeigende Prädiktoren generiert (zur Übersicht siehe Knutson und Wimmer, 2007; siehe auch Abbildung I.21). Dies lässt sich auch gut mit der oben erwähnten Annahme vereinbaren, dass das ACC eine Kosten-Nutzen-Analyse vor dem Hintergrund der Höhe und Wahrscheinlichkeit der zu erzielenden Belohnung vornimmt (Phillips et al, 2007) und eine entsprechende Rückmeldung an den Nucleus accumbens sendet. Dieser adjustiert seine Aktivität sukzessiv infolge prädiktiver Reize, bis der Prädiktionsfehler auf ein Minimum („perfekte Vorhersage“) reduziert wird (Schultz et al., 1998).

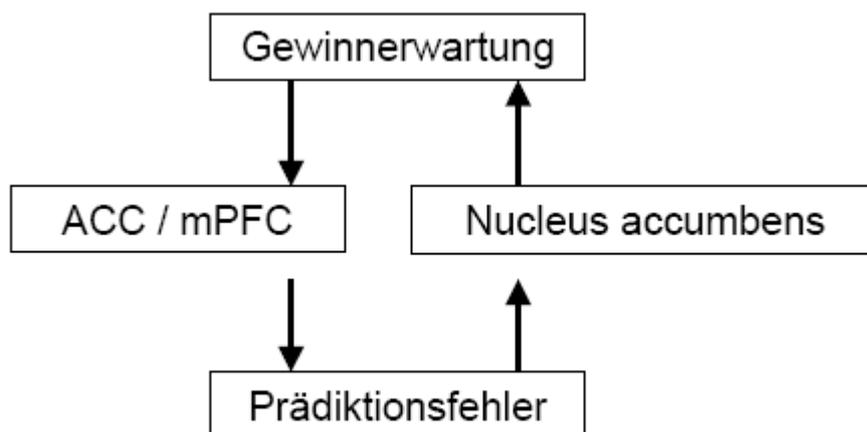


Abb. I.21: Differenzierte Verarbeitung von Belohnungsreizen im ACC/mPFC und Nucleus accumbens: Während der Nucleus accumbens die Erwartung eines potentiellen Gewinnes prozessiert, gibt das anteriore Zingulum eine Rückmeldung über die Differenz zwischen dem erwarteten und dem tatsächlich eingetroffenen Gewinn (= Prädiktionsfehler, angelehnt an Knutson und Wimmer, 2007).

Angewandt auf unmedizierte schizophrene Patienten konnte mit dem soeben beschriebenen Paradigma gezeigt werden, dass diese im Gegensatz zu gesunden Kontrollprobanden während

der Delay-Phase keine signifikante Aktivierung im Nucleus accumbens zeigten und dass selbst dieser geringe BOLD-Kontrast noch mit der Negativsymptomatik (erfasst mittels der PANSS) der Patienten korrelierte (Juckel et al, 2006). In Abbildung I.22 sind links die bei gesunden Kontrollprobanden aktivierten Regionen dargestellt, rechts die Korrelation zwischen der Aktivierung innerhalb einer definierten „Region of Interest“ (ROI) und der Negativsymptomatik.

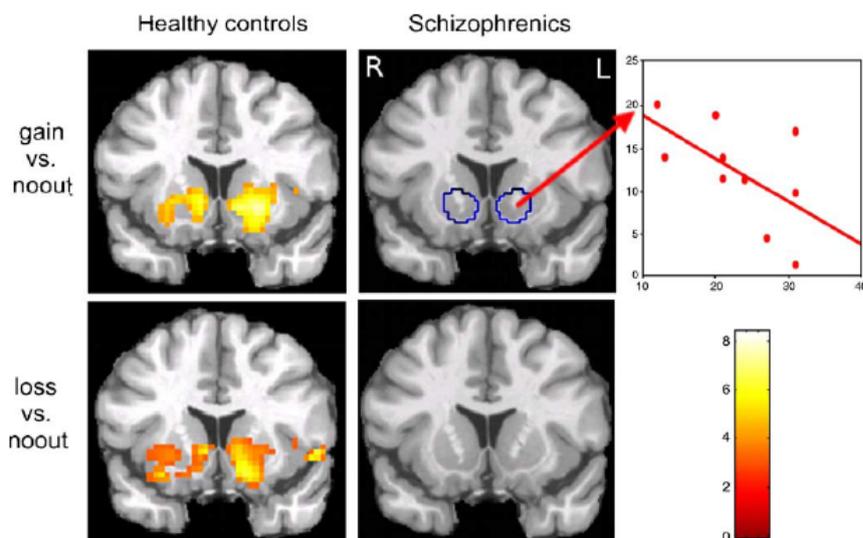


Abb. I.22: BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens während der Antizipation möglicher Geldgewinne oder drohender Verluste im Vergleich zur neutralen Bedingung

Im Gegensatz zu Gesunden zeigen schizophrene Patienten keine signifikante Aktivierung im ventralen Striatum. Selbst diese geringe Aktivierung korreliert signifikant mit der Negativsymptomatik (Juckel et al., 2006).

I.3.3 Zusammenfassung zum ACC-Nac-Funktionskreises

Dem ACC-Nac-Funktionskreis können verschiedene Funktionen innerhalb des Belohnungssystems zugeschrieben werden. Zum einen gewährleistet das komplexe Zusammenspiel dopaminerger, glutamaterger und GABAerger Neurone sowohl im anterioren Zingulum als auch im Nucleus accumbens die flexible Hinwendung zu potentiell belohnungsanzeigenden Reizen („Dopamin-D₂-dominierter Status“). Zum anderen ermöglicht es die anschließende Speicherung von deren mentaler Repräsentanz (im Folgenden als „Signal“ bezeichnet) im Arbeitsgedächtnis („Dopamin-D₁-dominierter Status“) und deren Abschirmung gegen interferierende Reize (im Folgenden als „Rauschen“ bezeichnet). Dieser Filter- und Speichermechanismus ermöglicht es dem Individuum, relevante (insbesondere belohnungsanzeigende) Reize zu fokussieren und die Aufmerksamkeit und Motivation selbst

nach deren Verschwinden bis zur Erlangung der Belohnung aufrecht zu erhalten. Irrelevante Reize werden hingegen herausgefiltert, so dass ein scharfer Kontrast zwischen „Signal“ und „Rauschen“ entsteht. Des Weiteren scheinen innerhalb dieses Funktionskreises unterschiedliche Aspekte der Verarbeitung von Belohnungsreizen geleistet zu werden. Während der Nac überwiegend die Gewinnerwartung (bzw. deren Höhe und Wahrscheinlichkeit) kodiert, findet im ACC ein Abgleich zwischen dieser und der tatsächlichen Höhe bzw. Häufigkeit des Gewinns statt, woraus sich der Prädiktionsfehler berechnet. Dieser wird wiederum an den Nac zurückgemeldet. Die hieraus resultierenden Lernprozesse führen schließlich zu einer stetigen Minimierung des Prädiktionsfehlers.

I.4 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Aus den oben dargestellten Modellen und Untersuchungen ist hervorgegangen, dass glutamaterge und dopaminerge Neurotransmission innerhalb des Belohnungssystems interagieren, und dass dies innerhalb eines Funktionskreises stattfindet, der unter anderem den Nucleus accumbens im ventralen Striatum, das ventrale Pallidum, den mediodorsalen und anterioren Thalamus und den präfrontalen Kortex, sowie das anteriore Zingulum einschließt, welches wiederum zum Nucleus accumbens zurück projiziert. Ferner wurde dargelegt, dass dieser Kreislauf die Ausrichtung auf potentiell bedeutsame Reize und deren mentale (und motivationale) Aufrechterhaltung im Arbeitsgedächtnis über eine balancierte Stimulation von Dopamin-D₁- und -D₂-Rezeptoren, sowie glutamaterge NMDA und non-NMDA-Rezeptoren ermöglicht. Diese Filter- und Speicherprozesse finden auf verschiedenen Ebenen (striatal und kortikal) statt und scheinen bei schizophrenen Erkrankungen gestört zu sein. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird davon ausgegangen, dass diesen Störungen eine gestörte Interaktion zwischen anteriorem Zingulum und dem Nucleus accumbens zu Grunde liegt, und dass sich diese mit Hilfe des vorgestellten Belohnungsparadigmas darstellen lässt. Zu diesem Zweck sollen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie und Protonen-Glutamatspektroskopie mögliche funktionelle Zusammenhänge beider Gehirnregionen bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden im Rahmen eines modifizierten Incentive-Delay-Paradigmas untersucht werden.

I.4.1 Spezifische Fragestellung

1. Besteht bei gesunden Probanden während der Verzögerungsphase (Zeitraum zwischen der Darbietung des gewinnanzeigenden oder neutralen Reizes und der Reaktion) ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Glutamatkonzentration im anterioren Zingulum und der Aktivierung des Nucleus accumbens (Kontrast zwischen der Antizipation möglicher Gewinne und neutraler Ereignisse)?
2. Ist o.g. Zusammenhang bei schizophrenen Patienten verringert (nicht signifikant)?

I.4.1.1 Hypothesen:

I.4.1.1(a) Prüfhypothese (H_0):

Es besteht bei gesunden Probanden kein Zusammenhang zwischen der Glutamatkonzentration im ACC (ACC-GLU) und dem BOLD-Kontrast (BOLD G-N) ($\rho_g = 0$).

Alternativhypothese (H_1):

Es besteht bei gesunden Probanden ein Zusammenhang zwischen der Glutamatkonzentration im ACC (ACC-GLU) und dem BOLD-Kontrast (BOLD G-N) ($\rho_g \neq 0$).

I.4.1.1(b) Prüfhypothese (H_0):

Es besteht bei schizophrenen Probanden kein Zusammenhang zwischen der Glutamatkonzentration im ACC (ACC-GLU) und dem BOLD-Kontrast (BOLD G-N) ($\rho_s = 0$).

Alternativhypothese (H_1):

Es besteht bei schizophrenen Probanden ein Zusammenhang zwischen der Glutamatkonzentration im ACC (ACC-GLU) und dem BOLD-Kontrast (BOLD G-N) ($\rho_s \neq 0$).

Da in der vorliegenden Arbeit keine bedeutsame Korrelation für schizophrene Patienten angenommen wird, also von der Gültigkeit der Prüfhypothese (H_0) ausgegangen wird, muss in

diesem Fall ein α -Fehler-Niveau von mindestens 25% vorausgesetzt werden, um die Alternativhypothese (H_1) zu verwerfen. Ab einem α -Fehler-Niveau von mindestens 25% kann von einem hinreichend kleinen β -Fehler (d.h. einer irrtümlichen Ablehnung der H_1) ausgegangen werden (Bortz, 1999: S 161).

I.4.2 Explorative (nicht hypothesenprüfende) Fragestellungen:

1. Besteht bei schizophrenen Patienten während der Verzögerungsphase eine geringere Aktivierung im Nucleus accumbens als bei den gesunden Probanden?
2. Besteht in einem der drei gemessenen Volumina, insbesondere im ACC, zwischen gesunden und schizophrenen Probanden ein Unterschied in Bezug auf die Glutamatkonzentration?
3. Korreliert die Glutamatkonzentration im ACC und Nac mit der Positiv- oder Negativsymptomatik (Psychopathologie)?
4. Korreliert die Aktivität des Nac während der Verzögerungsphase mit der Psychopathologie?
5. Bestehen zwischen gesunden und schizophrenen Probanden in Bezug auf die Konzentration von N-Azetyl-Aspartat (NAA) in den gemessenen Volumina Unterschiede?

II METHODENTEIL

II.1 Funktionsprinzip der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)

II.1.1 Grundlagen

MRT, auch als Kernspintomographie bezeichnet, macht sich die magnetischen Eigenschaften der im Körper zahlreich vorhandenen Wasserstoffkerne (H^+), im folgenden Protonen genannt, zunutze.

II.1.1.1 Entstehung des MR-Signals

Protonen haben die Eigenschaft, eine stetige Rotation um die eigene Achse auszuführen (in Abbildung II.1 durch den runden Pfeil dargestellt), den so genannten Spin (daher stammt der Begriff „Kernspintomographie“). Da es sich hierbei um eine rotierende elektrische Ladung handelt (Protonen besitzen eine positive elektrische Ladung), verfügt das Proton zugleich über ein magnetisches Moment (in der Abbildung durch „+“ dargestellt).



Abb. II.1: Eine rotierende elektrische Ladung besitzt ein magnetisches Moment (aus Weishaupt et al., 2003).

Werden Protonen (im folgenden zur Vereinfachung als „Spins“ bezeichnet) in ein statisches magnetisches Feld gebracht, z.B. wenn eine Person in einen Kernspintomographen gelegt wird, so richten sich diese aufgrund ihrer magnetischen Eigenschaften parallel zum äußeren Magnetfeld (im rechten Teil der Abbildung II.2 mit „ M_z “ angegeben) aus (zur Übersicht siehe Weishaupt et al., 2003).

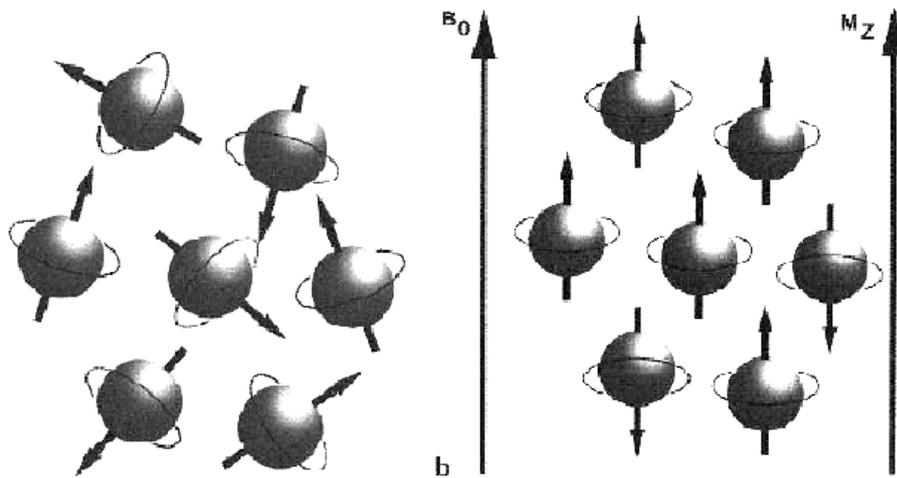


Abb. II.2: Rotierende Protonen („Spins“) richten sich entlang des äußeren Magnetfeldes aus (aus Weishaupt et al., 2003).

Zusätzlich zur Rotation üben die Protonen eine zweite Bewegung aus, die als Präzession bezeichnet wird. Diese Bewegung kann man sich zum besseren Verständnis als Taumelbewegung eines angestoßenen Kegels (siehe Abbildung II.3) vorstellen. Die Präzessionsbewegung erfolgt entlang der Feldlinien des äußeren Magnetfeldes. Die Frequenz der Präzession wird als Larmorfrequenz bezeichnet und ist proportional zum Magnetfeld, in welchem sich das jeweilige Proton befindet.

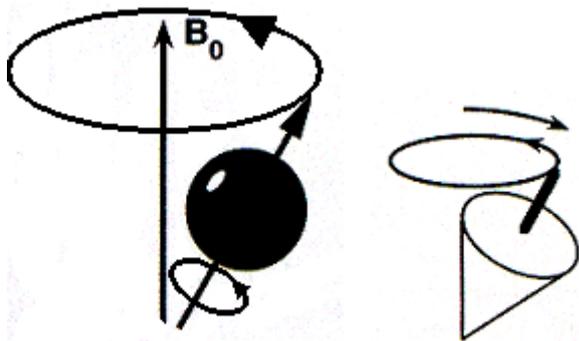


Abb. II.3: Neben dem Spin vollzieht das Proton noch eine zweite Bewegung um die Feldlinien des äußeren Magnetfeldes: die Präzession (modifiziert nach Weishaupt et al., 2003).

Wird nun ein Hochfrequenzimpuls mit einer Frequenz eingestrahlt, die mit der Larmorfrequenz identisch ist, so werden die Spins (also die rotierenden Protonen) gleichsam „gekippt“, bis ihre summierte Magnetisierung (M_z), eine Auslenkung von 90° erreicht. In Folge dessen präzediert sie jetzt orthogonal zum äußeren Magnetfeld (im Folgenden als „ B_0 “ bezeichnet, siehe Abbildung II.4).



Abb. II.4: Durch Einstrahlung eines HF-Impulses „kippen“ die Präzessionsrichtungen der Spins um 90° (aus Weishaupt et al., 2003).

Ferner veranlasst der Hochfrequenzimpuls die Spins, „in Phase“, das heißt synchron, zu präzedieren (dem Leser sei zum besseren Verständnis in Abbildung II.5 die Metapher gleich gehender Uhren angeboten).

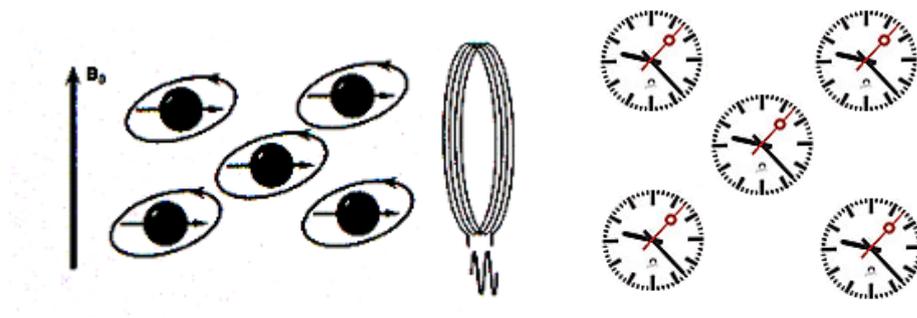


Abb. II.5: Kurz nach Einstrahlung des HF-Impulses präzedieren die Spins „in Phase“ (modifiziert nach Weishaupt et al., 2003).

Die summierte Magnetisierung aller Spins (M_z) bewegt sich also entsprechend der Präzessionsbewegung der Spins. Da ein sich bewegendes Magnetfeld einen elektrischen Strom in einer Empfangsspule erzeugt, erhält man ein elektrisches Signal, dessen Frequenz identisch mit der Präzessionsfrequenz ist (siehe obige Abbildung). Dieses elektromagnetische Signal ist das MR-Signal (zur Übersicht siehe Weishaupt et al., 2003).

II.1.1.2 Abnahme des Signals durch longitudinale Relaxation (T_1 -Relaxation)

Nach Einstrahlen des HF-Impulses bleibt das MR-Signal jedoch nicht endlos lange bestehen, sondern nimmt in Folge verschiedener Einflussfaktoren stetig ab. Ein Faktor besteht darin, dass die Spins nach Abschalten des HF-Impulses wieder in ihre ursprüngliche Präzession zurückkehren (sich wieder „aufrichten“), wodurch immer weniger transversale (um 90° „gekippte“) Magnetisierung zur Verfügung steht, um in der Empfangsspule einen elektrischen

Strom zu induzieren (dies ist in Abbildung II.6 durch die von links nach rechts immer kleiner werdenden Kreise dargestellt). Diesen Prozess bezeichnet man als longitudinale oder T_1 -Relaxation. Da unterschiedliche Gewebearten unterschiedlich schnell relaxieren und zu einem bestimmten Zeitpunkt ein entsprechend unterschiedlich starkes Signal abgeben, kann man sich diesen Umstand in der strukturellen Bildgebung für eine möglichst kontrastreiche Darstellung der unterschiedlichen Gewebearten zu Nutze machen (zur Übersicht siehe Weishaupt et al., 2003). Für die funktionelle MRT ist jedoch ein anderer Faktor von wesentlich wichtigerer Bedeutung und soll daher im folgenden erläutert werden.

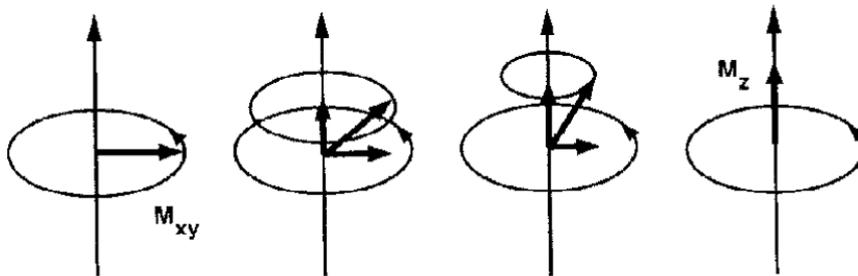


Abb. II.6 Longitudinale Relaxation: Die Zeitkonstante T_1 ist abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes B_0 (aus Weishaupt et al., 2003).

II.1.1.3 Einfluss lokaler magnetischer Inhomogenitäten auf das MR-Signal: die T_2 -Relaxation

Während und für kurze Zeit nach dem Einstrahlen des Hochfrequenzimpulses präzedieren die Spins synchron („in Phase“) und induzieren dadurch in der Empfangsspule ein Signal. Jedoch führen bereits kleinste Unregelmäßigkeiten im lokalen magnetischen Feld zu unterschiedlich hohen Präzessionsgeschwindigkeiten der Spins (die Präzessionsfrequenz ist, wie bereits erwähnt, proportional zum äußeren Magnetfeld). Dies führt dazu, dass die Spins „außer Phase“ geraten (in Abbildung II.7 durch Pfeile in unterschiedlicher Richtung angezeigt), bis das MR-Signal schließlich zerfällt. Je ausgeprägter die lokalen Magnetfeldinhomogenitäten sind, desto schneller zerfällt das Signal. Dieses auf Dephasierung basierende Zerfallen des Signals wird aus Gründen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, als T_2 -Relaxation bezeichnet (zur Übersicht siehe Weishaupt et al., 2003).

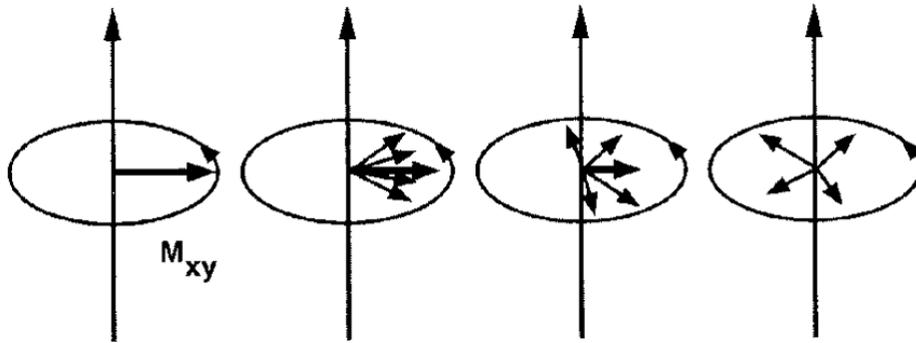


Abb. II.7: T_2 -Relaxation : Verlust der Gleichphasigkeit (Dephasierung) der Spins und Zerfall des Summenmagnetisierungsvektors (aus Weishaupt et al., 2003)

II.1.2 Einfluss der Sauerstoffsättigung des Blutes auf die T_2 -Relaxation: der BOLD-Kontrast

Wenn normalerweise diamagnetisches („magnetisch neutrales“) Oxyhämoglobin seinen Sauerstoff abgibt, verwandelt es sich in paramagnetisches Deoxyhämoglobin. Dieses erzeugt eine magnetisch inhomogene Umgebung, welche wiederum eine schnellere Dephasierung der Spins und in Folge dessen eine Abnahme des MR-Signals bewirkt (Ogawa et al., 1990). Daher zerfällt das Signal auch schneller in Arealen, in denen die Konzentration an Deoxyhämoglobin besonders hoch ist. Diesen Zusammenhang macht sich die funktionelle Magnetresonanztomographie zunutze, um Areale mit momentan hohem Sauerstoffverbrauch von denen mit geringem Verbrauch zu unterscheiden.

II.1.2.1 Magnetische Suszeptibilität als Kontrastgeber

Grundlage dieser Art von Bildgebung ist der so genannte BOLD- (Blood Oxygenation Level Dependent)-Kontrast (Ogawa und Lee, 1990). So stellten die Autoren bei kernspintomographischen Untersuchungen an Ratten in sehr starken Magnetfeldern (7 bzw. 8,4 Tesla) fest, dass unter Anwendung so genannter Gradienten-Echo-Sequenzen (eine bestimmte Abfolge von Hochfrequenzimpulsen) einzelne dunkle Linien unterschiedlicher Dicke auf den Bildern auftauchten, die unter Anwendung normaler Spin-Echo-Sequenzen nicht zu sehen waren. Diese dunklen Linien resultierten aus einer veränderten magnetischen Suszeptibilität der Blutgefäße im Vergleich zum umgebenden Gewebe. Da der BOLD-Kontrast vom Ausmaß der Blut-Oxygenierung abhängt, sollten physiologische Ereignisse, vermittelt über eine Akzentuierung des BOLD-Kontrastes durch Gradienten-Echo-Sequenzen,

sichtbar werden. Dies konnte bereits kurz nach Entdeckung des BOLD-Kontrastes in Tierversuchen bestätigt werden, bei denen Veränderungen der Blut-Oxygenierung mittels Anästhetika und insulinindizierter Hypoglykämie herbeigeführt wurden (Ogawa et al, 1990).

II.1.2.2 BOLD-Kontrast und neuronale Aktivität

Heute geht man davon aus, dass der BOLD-Kontrast nicht nur von der Sauerstoffsättigung des Blutes abhängt, sondern auch vom zerebralen Blutfluss (CBF) und -volumen (zur Übersicht siehe Logothetis, 2003). Um jedoch die Beziehung zwischen neuronaler Aktivität und dem BOLD-Signal zu untersuchen, bedarf es eines umfassenden Verständnisses der zeitlichen und räumlichen hämodynamischen Abläufe während und nach der neuronalen Aktivität. Der Beginn einer hämodynamischen Antwort nach Darbietung eines Reizes hat typischerweise eine Latenz von ca. zwei Sekunden. Dies entspricht der Zeit, die Blut benötigt, um von den Arterien zu den Kapillaren und Venen zu gelangen. Das Signal erreicht sein Plateau nach ca. 6-12 Sekunden und kehrt dann mit gleicher Geschwindigkeit zum Ausgangspunkt zurück oder unterschreitet diesen sogar kurzfristig. Der typischerweise beobachtete Anstieg des BOLD-Signals reflektiert ein Ansteigen des CBFs durch Erweiterung der Blutgefäße mit Folge einer Überkompensation des Sauerstoffverbrauchs, so dass letzten Endes neuronale Prozesse die lokale Konzentration von Oxyhämoglobin erhöhen (zur Übersicht siehe Logothetis und Wandell, 2004; Logothetis und Pfeuffer, 2004).

II.1.2.3 Multi-unit-activity und lokale Feldpotentiale – wodurch wird das BOLD-Signal induziert?

An diesem Punkt stellt sich die Frage nach der Art der zur Blutgefäßerweiterung führenden neuronalen Prozesse. Werden durch eine Mikroelektrode extrazelluläre Feldpotentiale (EFP) aufgezeichnet, so kann mittels entsprechender Hoch- und Tiefpassfilter eine Unterscheidung der Aktivität in zwei Kategorien vorgenommen werden: in hochfrequente „Multi-Unit Activity“ (MUA) und niederfrequente lokale Feldpotentiale (LFP). MUAs repräsentieren hauptsächlich die Aktionspotentiale langer Projektionsneurone und stellen somit die von Nervenzellen ausgehende Information („Output“) dar.

Lokale Feldpotentiale hingegen repräsentieren langsame Wellenformen, einschließlich synaptischer Potentiale, dendritischer Nachpotentiale („Afterpotentials“) und spannungsgesteuerter Membranoszillationen. Sie stehen daher eher für den

Informationseingang („Input“) sowie für deren intrakortikale Verarbeitung durch erregende und hemmende Interneurone (zur Übersicht siehe Logothetis, 2003; Logothetis und Wandell, 2004; Logothetis und Pfeuffer, 2004). Um in kognitiven Untersuchungsdesigns das BOLD-Signal inhaltlich korrekt zu interpretieren, ist es folglich notwendig, die Beziehung beider Potentialarten zur reizinduzierten hämodynamischen Antwort zu klären.

II.1.2.4 Aufschlüsselung des BOLD-Signals in prä- und postsynaptische Anteile

Parallele Aufzeichnungen von BOLD-Signalen und extrazellulären Feldpotentialen konnten darlegen, dass die BOLD-Antwort direkt ein lokales Ansteigen neuronaler Aktivität reflektiert (welcher Natur diese neuronale Aktivität sein könnte, wird im nachfolgenden Abschnitt genauer erläutert). Für die meisten Ableitorte konnte sogar ein linearer, wenn auch nicht zeitlich invarianter, Zusammenhang zwischen BOLD-Signal und LFP bzw. MUA gefunden werden. Um die einzelnen Beiträge beider Potentiale zur hämodynamischen Antwort zu analysieren, werden Reize unterschiedlicher Dauer dargeboten und die jeweiligen Daten einer Frequenzanalyse (zur Aufschlüsselung des Gesamtsignals in MUA und LFP) unterzogen. Nach Präsentation des Reizes kommt es neben einem Anstieg des BOLD-Signals zu einem vorübergehenden Spannungsanstieg sowohl in den niedrigen (LFP) als auch in den hohen Frequenzen (MUA). Die Rate der Aktionspotentiale nimmt jedoch bereits nach 2,5 Sekunden bis zum Ausgangspunkt hin ab, während die der LFP zu Grunde liegende Aktivität für die gesamte Dauer der Reizpräsentation bestehen bleibt. Dies gilt ebenfalls für das BOLD-Signal (zur Übersicht, siehe Logothetis, 2003; Logothetis und Wandell, 2004; Logothetis und Pfeuffer, 2004).

Die Autoren schließen daraus, dass in erster Linie lokale Feldpotentiale mit dem BOLD-Signal assoziiert sind. Die lineare Beziehung der MUA zum BOLD-Signal resultiert lediglich aus der Assoziation von MUA und LFP. Daher reflektiert das BOLD-Signal mit großer Wahrscheinlichkeit synaptische (nicht axonale) Vorgänge, also den Eingang von Information. Diese Annahme konnte durch vorläufige Untersuchungen bestätigt werden, in denen selektive Inhibition von MUA durch Injektion verschiedener Neurotransmitter lediglich minimale Einflüsse auf das BOLD-Signal hatte (Logothetis und Wandell, 2004). Daraus ließe sich folgern, dass das BOLD-Signal, ähnlich wie das Elektroenzephalogramm (EEG, Kirschstein, 2008), sowohl mit exzitatorischen als auch mit inhibitorischen postsynaptischen Potentialen assoziiert ist.

Neuere Studien stellen diesen Zusammenhang jedoch zunehmend in Frage und postulieren, dass der BOLD-Kontrast auf Veränderungen des lokalen Blutflusses zurückzuführen ist, dieser jedoch nicht zwingend mit neuronaler Aktivität in Verbindung stehen oder gar durch diese verursacht sein muss (Leopold, 2009). An dieser Stelle ist insbesondere die Studie von Sirotin und Das (2009) anzuführen, mit der die Autoren zeigen konnten, dass der Blutfluss im primären visuellen Kortex von Rhesus-Affen ansteigen kann, ohne dass dies von lokaler neuronaler Aktivität begleitet werden muss. Nachdem die Tiere eine Belohnungsaufgabe (Fixieren eines Prädiktionsreizes und Belohnung durch Fruchtsaft) erlernt hatten, zeigten sie auch dann noch ein periodischen An- und Absteigen des lokalen Blutflusses (mittels einer speziellen Kamera an der Oberfläche des visuellen Kortex gemessen), wenn sie sich in absoluter Dunkelheit (ohne Darbietung eines solchen Reizes) befanden, jedoch weiterhin nach einer gewissen Zeit mit Fruchtsaft „belohnt“ wurden. Simultane Ableitungen durch Mikroelektroden konnten jedoch keine Veränderungen der neuronalen Aktivität in diesem Areal zeigen, so dass lokaler Blutfluss und neuronale Aktivität hier nicht miteinander in Beziehung standen. Die Autoren schließen hieraus, dass bereits die Antizipation von Reizen zu einer Veränderung des vaskulären Tonus führen kann, um die entsprechende Region auf eine Antwort auf den (möglicherweise eintreffenden) Reiz vorzubereiten. Diese Ergebnisse stellen natürlich die Schlussfolgerungen von fMRT-Studien in Frage, deren Untersuchungsdesigns auf der Annahme einer funktionellen Kopplung von (postsynaptischer) neuronaler Aktivität und lokalem Blutfluss basieren (Leopold, 2009). An dieser Stelle sei bereits aufgrund des engen Bezuges zur vorliegenden Arbeit auf die gefäßerweiternden Eigenschaften des Dopamins hingewiesen (Tan, 2009), das während der Antizipation von Belohnungen in großer Menge im ventralen Striatum ausgeschüttet wird (Schultz et al., 2007). Die enge Beziehung der dopamininduzierten Gefäßerweiterung und deren Abhängigkeit von der Stimulation von Dopamin-D₁-Rezeptoren (Choi et al., 2006) wird im Diskussionsteil noch weitere Berücksichtigung finden (siehe auch Seite 76).

II.2 Funktionsprinzip der Magnetresonanztomographie

II.2.1 Grundlagen

Bei der MR-Spektroskopie wird prinzipiell das folgende Experiment durchgeführt: Die in ein äußeres Magnetfeld B_0 eingebrachten Kerne richten sich, wie bereits bei der fMRT beschrieben, parallel oder antiparallel zu B_0 aus. Es wird hierbei ebenfalls ein

Hochfrequenzimpuls über eine Spule eingestrahlt. Dann wird die Spule auf Empfang umgeschaltet und die von den Kernen wieder abgegebene Energie („Resonanzfrequenz“) gemessen. Da die in der Spule induzierte Spannung nur wenige Nanovolt groß ist, muss das Experiment mehrmals wiederholt und das empfangene Signal aufsummiert und verstärkt werden. Das Signal ist proportional zur Anzahl der untersuchten Kerne und zur Stärke des Magnetfeldes B_0 und setzt sich aus einer Vielzahl von Einzelfrequenzen unterschiedlicher Amplituden zusammen. Eine mathematische Analyse der im Gesamtsignal enthaltenen Frequenzkomponenten erfolgt mittels einer Fourier-Transformation (Lanfermann, 2002).

II.2.1.1 Chemische Verschiebung

Die Resonanzfrequenz der Kerne desselben Isotops, hier speziell des Protons, ist in Abhängigkeit von der chemischen Umgebung des Atomkerns wenig unterschiedlich. Diese Unterschiedlichkeit wird von Wechselwirkungen des Kernspins mit der Elektronenhülle und mit benachbarten Kernen verursacht. Elektronenströme erzeugen zusätzliche kleine magnetische Felder, die das B_0 -Feld überlagern. Die Unterschiede der Resonanzfrequenz im Vergleich zu einer Referenzfrequenz („Nullpunkt“) werden als „Chemische Verschiebung“ oder "Chemical Shift" bezeichnet und in Millionsteln (parts per million, ppm) angegeben. In der Protonenspektroskopie liegt der Nullpunkt der ppm-Skala beim Signal der Substanz Tetramethylsilan. Bei der graphischen Darstellung wird die ppm-Skala von rechts nach links aufgetragen, wobei die Frequenz (in ppm angegeben) Auskunft über die jeweilige Substanz gibt und die Fläche unterhalb des Graphs zu deren Konzentration im gemessenen Volumen proportional ist (Lanfermann et al. 2002).

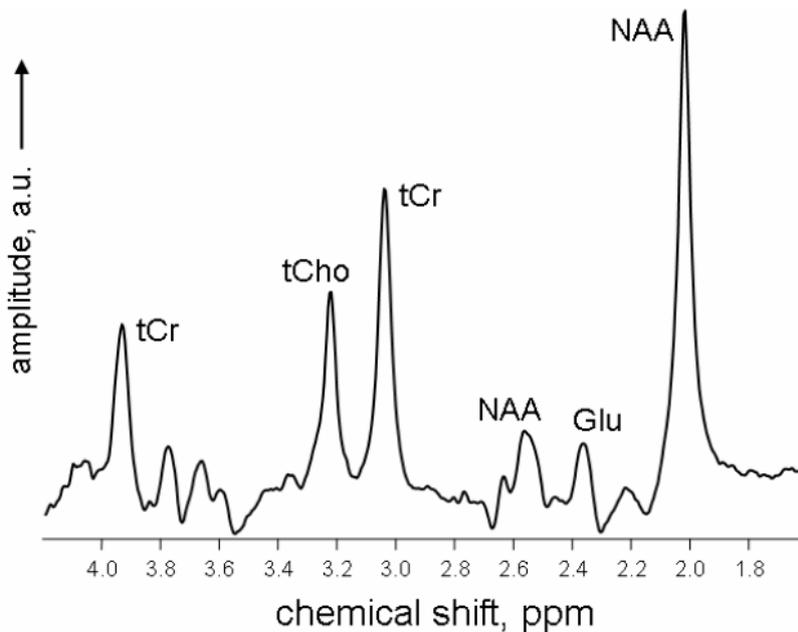


Abb.II.8: Typisches Protonen-Magnetresonanzspektrum, erzeugt mittels eines drei Tesla starken MR-Gerätes aus dem Voxelbereich des anterioren Zingulums (aus der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin)

II.2.1.2 Kopplungsphänomene

Durch die Bindungen im Molekül entstehen Wechselwirkungen zwischen benachbarten Kernen, an denen auch die umgebenden Elektronen beteiligt sind. Sie führen zu charakteristischen Kopplungsmustern ("Spin-Spin-Coupling" oder "J-Coupling") innerhalb bestimmter Moleküle. Die Kopplungskonstante J (Einheit: Hertz) ist molekülspezifisch und unabhängig von der Magnetfeldstärke. Abhängig von der Molekülstruktur ergeben sich hierdurch nach Fourier-Transformation typische Duplett- oder komplexe Multipllettstrukturen im MR-Spektrum. Dies ist z.B. bei Glutamat und Glutamin der Fall. Im Gegensatz zu J ist die Form dieser Strukturen von Parametern wie der für die Spektroskopie verwendeten Pulssequenz, aber auch von der Grundfeldstärke abhängig. Kerne, die keinen Unterschied in der chemischen Verschiebung zeigen (äquivalente Kerne), koppeln nicht miteinander (Gadian, 1995) und zeigen im Spektrum vergleichsweise einfach zu quantifizierende Singulett.

II.3 Studienablauf

II.3.1 Rekrutierung und Auswahl der Probanden

Es wurden alters- und geschlechtsgebundene Stichproben aus 23 unmedizierten schizophrenen und 23 gesunden Probanden untersucht. Die Patienten wurden einerseits über das Früherkennungs- und Therapiezentrum für beginnende Psychosen Berlin / Brandenburg (FETZ) der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Charité Berlin (Campus Mitte), andererseits über die Stationen derselben Klinik sowie der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig-Krankenhaus rekrutiert. Zur Teilnahme an der Studie mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen:

II.3.1.1 Einschlusskriterien:

- Diagnose einer Schizophrenie nach den Kriterien der ICD-10;
- Alter zwischen 18 und 55 Jahren;
- Exazerbation einer akuten schizophrenen Episode oder Vorhandensein einer Residualsymptomatik mit mindestens 20 Punkten auf der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; Overall und Gorham, 1962; deutsche Version: Mombour et al., 1975);
- keine antipsychotische Medikation in der Vergangenheit;
- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung.

II.3.1.2 Ausschlusskriterien:

- schwere klinische Symptome, die zu verminderter Einwilligungsfähigkeit und Kooperationsfähigkeit führen;
- psychiatrische Komorbiditäten oder Entwicklungsstörungen;
- schädlicher Gebrauch oder Abhängigkeit von Alkohol oder psychotropen Substanzen,
- schwere internistische Erkrankungen (kardiovaskulär, hepatisch oder renal); Stoffwechselerkrankungen oder andere schwere körperliche Erkrankungen;
- schwere neurologische Erkrankungen (wie z.B. M. Parkinson, Epilepsie etc.);

- andere schwerwiegende medizinische Auffälligkeiten, z.B. bei Laborparametern;
- vorangegangene Elektrokrampftherapie, Metallimplantate oder Schwangerschaft.

II.3.2 Auswahl der gesunden Kontrollprobanden

Es wurden medikationsfreie psychisch und internistisch gesunde Kontrollprobanden im Alter von 18 bis 55 Jahren über Zeitungsannoncen angeworben. Mittels eines strukturierten Interviews (mini-SCID; Sheehan et al., 1998) und des SKID II –Fragebogens (Wittchen et al., 1997) wurden psychische Achse -I- oder -II- Diagnosen in der Gegenwart oder Vergangenheit ausgeschlossen. Die Probanden wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn sie die Kriterien einer Achse-I-Störung erfüllten oder eine klinisch relevante Achse-II-Störung angenommen werden musste.

II.4 Studiendesign

Die Untersuchung umfasste einen klinischen Untersuchungstermin und einen Tag zur Messung mittels fMRT und MRS. Das Intervall zwischen klinischer Diagnostik und Bildgebung betrug maximal 24 Stunden.

II.4.1 Voruntersuchung

Nach Erhalt der schriftlichen Einverständniserklärung wurde das „SKID I“ (Wittchen et al., 1997) bei Patienten, bei gesunden Probanden das „mini-SCID“ (Sheehan et al., 1998) durchgeführt. Die klinische Einschätzung der Patienten erfolgte mittels der „Positive and Negative Syndroms Scale“ (PANSS; Kay et al, 1987), sowie der deutschen Version der „Brief Psychiatric Rating Scale“ (BPRS; Overall und Gorham, 1962; deutsche Version: Mombour et al., 1975).

II.4.2 Neuropsychologische Testung

Gesunde Kontrollprobanden und Patienten mussten folgende neuropsychologische Tests absolvieren:

- Digit-Span-Test (Gedächtnis-Spanne vorwärts und rückwärts) des Wechsler-Gedächtnis-Tests-R (WMS-R; Härting et al., 2004);

- Deutsche Version des Rivermead Behavioral Memory Tests (Geschichten Nacherzählen, RBMT; Beckers et al., 1992);
- Visuelle Reproduktion: Teil A (nonverbales Gedächtnis): Rey-Osterrieth-Complex Figure Test, freier Abruf (Spreen und Strauss, 1991); Teil B: deutsche Version des WMS-R (Härting et al., 2004); VVW, Untertest 6 (Schelling und Schächtele, 2001);
- Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Helmstaedter et al., 2001);
- Edinburgh Händigkeits-Inventar (Oldfield, 1971).

II.4.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie und MR-Spektroskopie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die MR-Spektroskopie (MRS) wurden an der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) Berlin durchgeführt. Beide Messungen dauerten insgesamt etwa 60 Minuten. Die Messungen fanden an einem Ganzkörper-Kernspintomographen mit einer Magnetfeldstärke von drei Tesla (MEDSPECT 30/100, Bruker Biospin MRI, Ettlingen, Deutschland) unter Verwendung einer zirkulär polarisierten Kopfspule und eines Kopfgradientensystems [Siemens AC44 (maximale Gradientstärke = 46 mT/m, maximal genutzte Gradientstärke = 36 mT/m, maximal genutzte Gradientenanstiegsrate = 267 T/ms)] statt.



Abb.II.9: Bruker Biospin MRT-Gerät an der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin

II.4.3.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie (Monetary Incentive Delay-Paradigma)

Bei diesem Paradigma wurden geometrische Figuren im Sinne abstrakter, für die Probanden neuartiger Reize gezeigt (siehe untere Graphik). Die unterschiedlichen Bildreize kündigten an, dass mit einer hinreichend schnellen Reaktion entweder Geld gewonnen oder ein Geldverlust vermieden werden konnte. Für die Dauer von jeweils 250 ms wurden den

Probanden zunächst drei unterschiedliche geometrische Figuren dargeboten, welche als Hinweisreize fungierten und entweder einen finanziellen Gewinn oder Verlust (jeweils 1 €), oder aber keine finanziellen Folgen prädizierten (neutrale Bedingung). Nach einem kurzen variablen Zeitintervall (2000-2500 ms) erschien ein Zielreiz (ein weiß ausgefülltes Quadrat), auf welches so schnell wie möglich mittels eines Tastendrucks reagiert werden sollte. Der Geldgewinn bzw. die Vermeidung des Verlustes wurde nur dann erzielt, wenn die Reaktion während der Dauer der Zielreizpräsentation (180-280 ms) erfolgte.

Eine Erfolgsmeldung (Dauer 1650 ms) erfolgte nach jeder Reaktion, welche sowohl den jeweils erzielten Gewinn oder Verlust, als auch den bisher erzielten kumulativen Geldbetrag anzeigte. Die Darbietung der Reihenfolge der Hinweisreize, die Dauer der Zielreizpräsentation, und die zeitlichen Intervalle zwischen den Reizen waren randomisiert und für die Versuchsperson nicht vorhersehbar. Eine Sitzung umfasste einen Übungsblock (außerhalb des Tomographen) und zwei Experimentalblöcke. Ein Block bestand aus insgesamt 80 Durchgängen, davon wurden in jeweils 27 Durchgängen gewinn- und verlustanzeigende, sowie 26 neutrale Reize präsentiert.

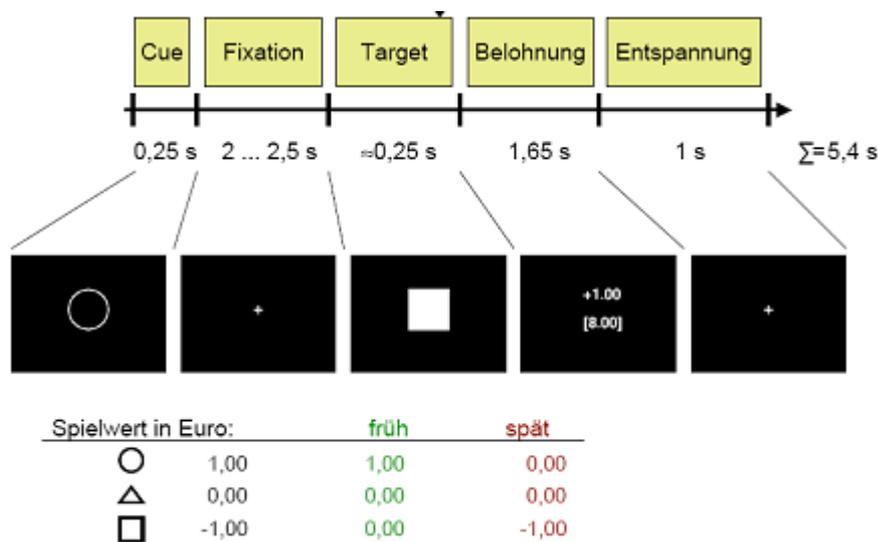


Abb.II.10: Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Reizdarbietungen (Abbildung erstellt von Rüdiger Brühl, Physikalisch-Technische Bundesanstalt Berlin).

Die Schwierigkeit der Aufgabe wurde, auf Basis individueller Reaktionszeitergebnisse, im Experimentalblock individuell angepasst und nach jeder Reaktion neu berechnet und adaptiert. FMRT-Messungen erfolgten lückenlos während des gesamten Blocks.

II.4.3.2 Datenakquise beim MID-Paradigma

Die Datenakquise der fMRT-Experimente erfolgte mittels einer Echo-Planar-Imaging-(EPI-) Sequenz im oben genannten Tomographen. Es wurden 223 Volumina gemessen (inklusive 3 „Dummy“-Volumina), wobei in jeder Messung 36 axiale Schichten orthogonal zur Z-Achse des Tomographen (Körper aufwärts) aufgenommen wurden. Es wurde eine von der PTB entwickelte Sequenz (EPI, Gradientenecho) mit folgenden Parametern verwendet: TR = 2 s, TE = 21,5 ms, Flipwinkel = 70°, Field of View (FoV) = 200 x 196 mm, Schichtdicke = 2 mm ohne Gap, Bildmatrix 80 x 80, Voxelgröße = 2,5 x 2,45 x 2 mm). Das maximale BOLD-Signal wurde zwar bei TE \approx 30 ms erwartet, um Suszeptibilitätsartefakte speziell im Bereich des Nucleus accumbens zu minimieren wurde jedoch die Echozeit verkürzt. Die zeitliche Reihenfolge der Schichten („Slicetiming“) war 1,3,5...35, 2,4,6...36. Schicht 1 war inferior und Schicht 36 superior.

Für jede Schicht wurde die k-Raum-Trajektorie ausgemessen. Dies dauerte insgesamt 16 Sekunden und erfolgte im Anschluss an die fMRI Blöcke. Die Bildrekonstruktion wurde mittels eines an der PTB entwickelten Rekonstruktionsprogrammes unter Nutzung der Trajektorienmessung vorgenommen, um die EPI-Bilder mit weniger geometrischen Verzerrungen zu berechnen („Regridding“).

II.4.3.3 Vorverarbeitung und statistische Auswertung der fMRT-Daten

Die funktionellen Daten wurden mit der fünften Ausgabe des Softwarepaketes „Statistical Parametric Mapping“ ausgewertet (SPM 5; Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, UK: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/>). Um eine vollständige Magnetfeldsättigung voraussetzen zu können, wurden die ersten drei funktionellen „Scans“ von der Datenauswertung ausgeschlossen. Mit Hilfe von SPM 5 wurde die zeitliche Verschiebung der Anregung der ersten bis zur 36. Schicht herausgerechnet („Slice Timing Correction“; Kiebel et al., 2007). Danach wurden die Daten „bewegungskorrigiert“, normiert und mit einem gaußschen Kernel (FWHM = 10 mm x 10 mm x 10 mm) räumlich geglättet.

II.4.3.3(a) Einzelstatistik

Die Daten lagen nach dieser Vorverarbeitung somit sequentiell im dreidimensionalen Raum vor. Die statistische Analyse der somit vorverarbeiteten Daten erfolgte auf zwei Ebenen: Auf

der individuellen Einzelstatistikebene wurde der Einfluss der einzelnen experimentellen Bedingungen im Rahmen des Allgemeinen Linearen Modells (Friston et al., 1995) analysiert, indem die experimentellen Bedingungen nach Faltung mit der kanonischen hämodynamischen Responsefunktion („Canonical HRF“), wie sie in SPM 5 zur Verfügung gestellt wird, als varianzaufklärende Variable für die Zeitverläufe jedes einzelnen Voxels benutzt wurden. Physiologische Artefakte wurden durch eine Bandpassfilterung eliminiert [AR(1) Autokorrelation; Worsley und Friston, 1995]. Um den Effekt residualer Bewegung weitestgehend zu reduzieren, wurden die sechs Bewegungsparameter (Bewegung und Rotation in den drei Raumrichtungen bzw. Raumebenen) in das Modell für jeden einzelnen Probanden als Regressoren mit einbezogen. Für jeden Probanden wurden sogenannte Kontrast-Bilder berechnet, und zwar für jede experimentelle Bedingung einzeln und für die entsprechenden Unterschiede zwischen den Konditionen.

Diese Kontrast-Bilder enthielten somit für jeden Probanden die Parameterschätzungen der Beta-Werte bzw. deren Linearkombination. Die Probanden gingen als zufälliger Faktor („Randomfactor“) in die Analyse mit ein (man spricht daher von einer „Random“ oder „Mixed Effects Analysis“). Daher können die individuellen, nicht durch das Paradigma an sich verursachten Aktivierungen einzelner Probanden (z.B. Artefakte) das Ergebnis der Gruppenanalyse nicht so stark beeinflussen oder verfälschen wie bei der Analyse auf erster Ebene, wo die Varianz der Probanden nicht als zufälliger Faktor in die Analyse einbezogen wird („Fixed-Effects-Analysis“). Die Ergebnisse einer Analyse auf erster Ebene sind demzufolge immer nur für genau die Probanden gültig, die tatsächlich untersucht wurden und eine Generalisierung auf die Grundgesamtheit ist somit nicht zulässig.

II.4.3.3(b) Region-of-Interest-Analyse des Nucleus accumbens

Für die Prüfung unserer Haupthypothese war es erforderlich die Aktivierung im ventralen Striatum für weitere Rechenschritte möglichst genau zu bestimmen und zu quantifizieren. Dazu wurden Region-of-Interest- („ROI“-) Analysen für jeden einzelnen Probanden im ventralen Striatum durchgeführt. Es wurde für beide Nuclei accumbentes das lokale Maximum („Peak Voxel“) innerhalb des Clusters nahe den MNI-Koordinaten $[x\ y\ z] = [-6\ 10\ -6]$ manuell bestimmt (siehe Abbildung II.11) und um dieses eine ROI mit einem Sphärenradius von 6 mm festgelegt (Fox und Lancaster, 2002). Diese Analyseschritte wurden mit dem SPM 5-kompatiblen MarsBaR-Programm (Brett et al, 2002) durchgeführt. Der

Vorteil dieser Peak-Voxel-orientierten gegenüber einer gewöhnlich segmentierten ROI besteht darin, dass in der Ersten nur die Voxel mit den höchsten t-Werten (also den größten streuungsrelativierten Mittelwertsunterschieden zwischen Gewinnbedingung und neutraler Bedingung) in die ROI-Analyse einbezogen werden. Sogenante „Auswascheffekte“ durch Voxel mit geringen oder gar negativen t-Werten werden somit vermieden. Für weitere Rechenschritte wurden die addierten Werte für den rechten und linken Nucleus accumbens verwendet. Es sei an dieser Stelle bereits auf die im Diskussionsteil ausführlich behandelte Problematik des ROI-basierten Vorgehens verwiesen (Vul et al, 2009; Poldrack und Mumford, 2009).

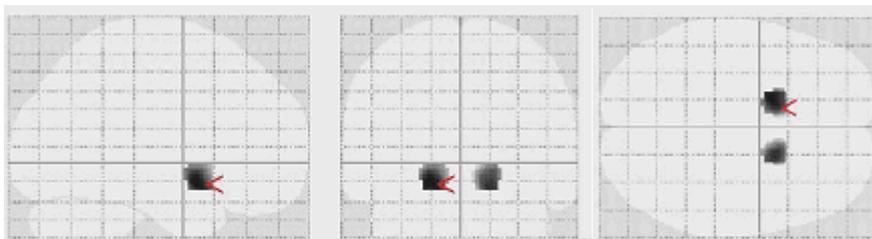


Abb.II.11: Bilaterale ROI im ventralen Striatum mit den MNI Koordinaten $[x\ y\ z] = [-6\ 10\ -6]$

II.4.3.3(c) Vergleiche zwischen der Gewinnbedingung und der neutralen Bedingung

Gruppeneffekte wurden als Analyse auf der zweiten Ebene mit diesen Kontrastbildern berechnet. Diese „Statistik zweiter Ordnung“ (d.h. diejenige Statistik, die auf den statistischen Kontrastbildern beruht) wird bei der Analyse funktionell bildgebender Daten eingesetzt, um die Ergebnisse von den untersuchten Probanden unabhängig zu machen und auf die gesamte Population generalisieren zu können (Holmes und Friston, 1998). Für Vergleiche innerhalb der Gruppen wurden mit den entsprechenden Kontrastbildern t-Tests für Messwiederholungen („One-Sample-t-Tests“) durchgeführt, um diejenigen Regionen zu extrahieren, die innerhalb der jeweiligen Gruppe eine größere Aktivierung in der Gewinnbedingung (im Vergleich zur neutralen Bedingung) zeigen. Die neutrale Bedingung fungiert somit als „Nulllinie“ („Baseline“) für den Vergleich beider Bedingungen innerhalb der Gruppen. Als statistische Schwelle wurde, wie allgemein üblich, ein für multiples Testen nicht korrigierter p-Wert von 0,001, bei einer minimalen Aktivierungsgröße von 10 Voxeln, zugrunde gelegt.

Vergleiche zwischen den Probandengruppen

Bei Vergleichen zwischen den Gruppen wurden mit den entsprechenden Kontrastbildern t-Tests für unabhängige Stichproben („Two-Sample-t-Tests“) durchgeführt, um diejenigen Areale zu extrahieren, die in der einen Probandengruppe eine signifikant größere Aktivierung als in der anderen Gruppe zeigten. Als statistische Schwelle wurde ein unkorrigierter p-Wert von 0,001 bei einer minimalen Aktivierungsgröße von 10 Voxeln zugrunde gelegt. So wurden die beiden Probandengruppen miteinander in jeder experimentellen Bedingung verglichen.

Aktivierte Areale werden üblicherweise in einem dreidimensionalen Koordinatensystem dargestellt. Dieses Koordinatensystem entspricht entweder dem Talairach-Raum oder dem daran angelehnten System des Montreal Neurological Institute (MNI, <http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/>). Der Talairach-Atlas wurde von Talairach und Tournoux anhand der genauen Vermessung eines Gehirns erstellt (Talairach und Tournoux, 1988). Aus der mathematischen Überlagerung von 152 Einzelhirnen entstand das sogenannte „Standardgehirn“ (oder „Template“) des MNI-Systems und steht seit 1999 in SPM zur Verfügung. Beide, der Talairach- und der MNI-Raum, sind ineinander transformierbar (<http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/>) und werden von fast allen bildgebenden Untersuchungen als Referenz verwendet. Sie dienen somit der Vergleichbarkeit der Lokalisation der Aktivierungen zwischen verschiedenen Probanden und Studien. Der Nullpunkt ($x = 0, y = 0, z = 0$) dieses Koordinatensystems liegt auf der anterioren Kommissur (AC), über welche die beiden Hemisphären miteinander verbunden sind. Die x-Richtung entspricht der horizontalen Ausrichtung von der linken (-) zur rechten (+) Seite des Gehirns; die y-Richtung ist die horizontale Ausrichtung von vorne (anterior: +) nach hinten (posterior: -), und die z-Richtung entspricht der vertikalen Ausrichtung von oben (superior: +) nach unten (inferior: -). Das Koordinatensystem ist in Abbildung II.12 schematisch dargestellt:

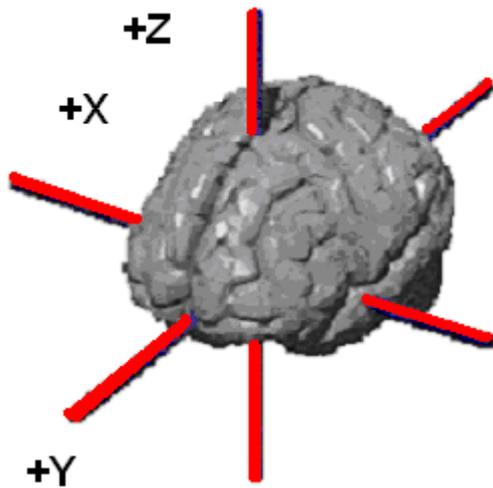
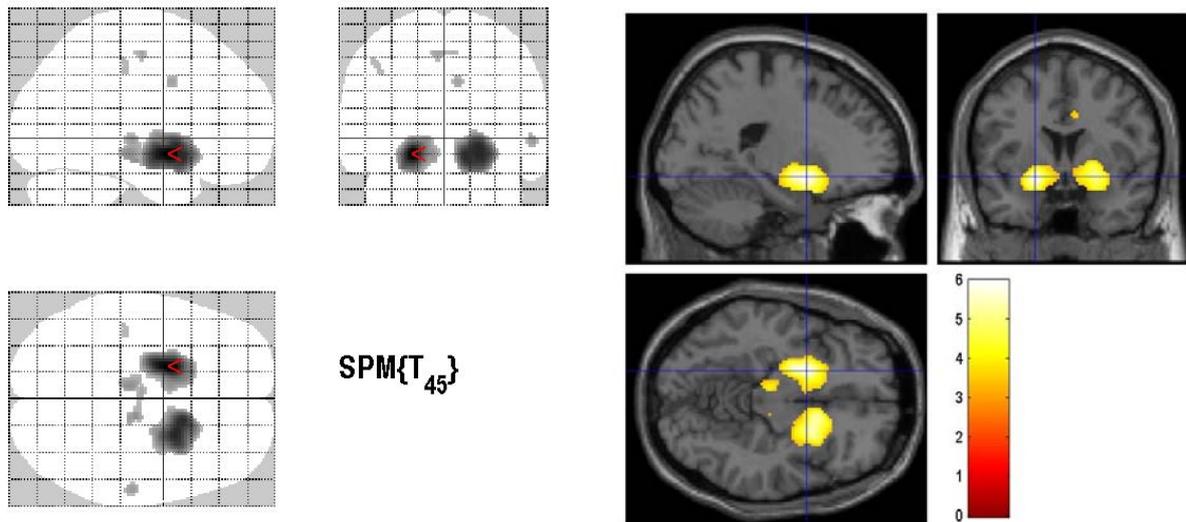


Abb.II.12 : Schematische Darstellung des räumlichen Koordinatensystems

II.4.3.4 Aktivierungen in der Antizipationsphase (BOLD-Kontrast zwischen Gewinnbedingung und neutraler Bedingung)

In Abbildung II.13 sind diejenigen Gehirnregionen gekennzeichnet, in denen sich ein signifikanter BOLD-Kontrast in der Antizipationsphase zwischen der Gewinnbedingung und der neutralen Bedingung zeigte. In dieser Analyse sind die Gruppen noch nicht getrennt. Die höchsten t-Werte wurden beidseitig für den Nucleus accumbens berechnet.

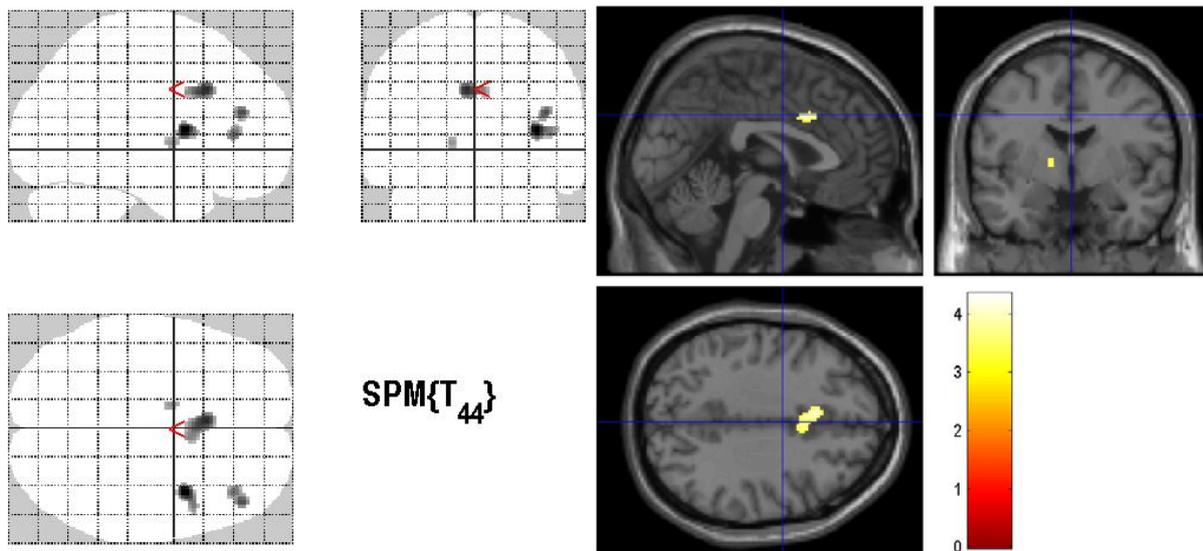


Gehirnregion	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (in mm)			Größe	t-Wert	p
		x	y	z			
Putamen	links	-20	4	-10	1215	5,97	<0,000
Putamen	rechts	22	8	- 8	1222	5,35	<0,000
Superiorer Temporaler Gyrus	links	- 8	-22	-10	89	3,88	<0,000
Medialer Frontaler Gyrus	rechts	12	-18	-14	18	3,85	<0,000
Superiorer Temporaler Gyrus	rechts	58	-20	- 2	25	3,69	<0,000
Medialer Frontaler Gyrus	links	- 4	-14	54	23	3,61	<0,000
Anteriores Zingulum	rechts	8	4	36	18	3,33	<0,000
Postzentraler Gyrus	links	-42	-24	44	11	3,15	<0,001

Abb. II.13 und Tab. II.1: BOLD-Kontrast in der Antizipationsphase (Gewinn vs. neutrale Bedingung) und statistische Angaben zu den signifikanten Voxeln. Die Bildorientierung ist neurologisch (rechts = rechts).

II.4.3.5 Gruppenunterschiede im BOLD-Kontrast zwischen Gesunden und schizophrenen Probanden

Es zeigten sich deutliche Gruppenunterschiede zwischen gesunden und schizophrenen Probanden im beidseitigen, besonders ausgeprägt im linken, ventralen Striatum. Die gesunden Probanden zeigten hier einen deutlich höheren BOLD-Kontrast in der Antizipationsphase (siehe folgende Abbildung II.14 und Abschnitt 5.1.3). Interessanterweise zeigte sich bei den gesunden Probanden ebenfalls eine signifikant höherer BOLD-Kontrast im anterioren Zingulum. Dies wird ebenfalls im Diskussionsteil vor dem Hintergrund der dopaminerg induzierten Gefäßerweiterung (Tan, 2009; Chen et al., 2008) durch Stimulation von Dopamin-D₁-Rezeptoren (Choi et al., 2006) diskutiert.



Gehirnregion	BA	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (in mm)			Größe	t-Wert	p
			x	y	z			
Insula		rechts	38	8	12	78	4,35	<0,000
Anteriores Zingulum		links	- 4	20	36	123	4,06	<0,000
Medialer Frontaler Gyrus		rechts	44	40	22	89	3,88	<0,000
Inferiorer Frontaler Gyrus		rechts	38	36	10	30	3,87	<0,000
Superiorer Temporaler Gyrus		rechts	58	-20	- 2	23	3,69	<0,000
laterales Pallidum*		links	- 14	- 2	4	15	3,49	<0,001

Abb.II.14: Gruppenunterschiede im BOLD-Kontrast zwischen gesunden und schizophrenen Probanden.

*Das Voxel innerhalb des lateralen Pallidums befindet sich in unmittelbarer Nachbarschaft zum ventralen Striatum. Tab. II.2 gibt die Koordinaten der signifikanten Voxel (Clustergröße mindestens 10 Voxel) an.

II.4.3.6 Magnetresonanztomographie zur quantitativen Erfassung der Metabolite

Nach wiederholtem automatisiertem globalem Ausgleich von Feldinhomogenitäten („Automatic Shimming“) wurden T₁-gewichtete Bilder mittels der MDEFT- („Modified Driven Equilibrium Fourier Transform“-) Sequenz (TR = 20,53 ms, TE = 3,8 ms, 128 aufeinander folgende Schichten von 1,5 mm Dicke und 1 mm Auflösung in der x-y-Ebene) zur Lokalisierung und Positionierung der Zielvolumina („Voxel“), sowie für die Segmentierung des Parenchyms aufgenommen. Für die MRS wurde die PRESS (Point Resolved Spectroscopy) –Sequenz des Scanner- Softwarepakets durch Implementierung eines Shinnar-LeRoux-optimierten 90°-Impulses sowie zweier refokussierender Mao-Impulse optimiert. Die verwendete Repetitionszeit lag bei 3 s und die Echozeit bei 80 ms. Aufgrund

der deutlich höheren Konzentration der Wassermoleküle im Vergleich zu jener der Metabolite wurde eine Unterdrückung des Wassersignals vorgenommen. Nach Bestimmung der für den 90°-Impuls erforderlichen Hochfrequenz-(HF-) Leistung wurden acht Blöcke von 16 gemittelten phasencodierten Scans mit wasserunterdrückenden gaussförmigen CHESS- (Chemical Shift Selective-) Impulsen aufgenommen. Danach folgten (für die spätere Wirbelstromkorrektur) acht gemittelte Aufnahmen ohne wasserunterdrückende Impulse.

Die Spektren wurden aus einem 2,5 cm x 4 cm x 2 cm großen Voxel im anterioren Zingulum (ACC, siehe Abbildung II.15), einem 2 cm x 2 cm x 1,2 cm großen Voxel im linken Hippokampus (HC, siehe Abbildung II.16) und einem 2 cm x 2 cm x 2 cm großen Voxel im linken Nucleus accumbens (NAc, siehe Abbildung II.16) bestimmt. Die folgenden Abbildungen sind radiologisch (rechts = links) orientiert.

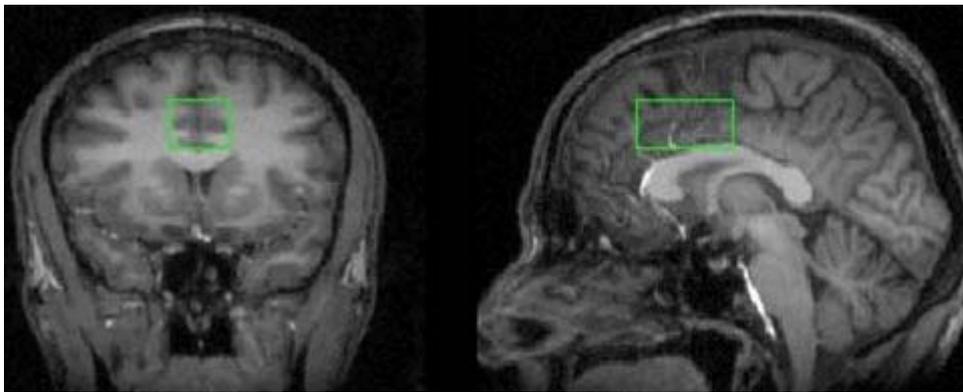


Abb. II.15: Position des ACC-Voxels (radiologische Orientierung)

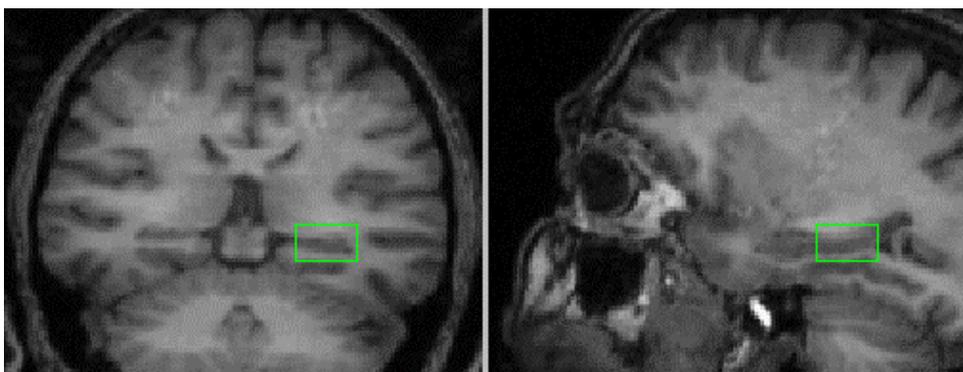


Abb.II.16: Position des HC-Voxels (radiologische Orientierung)

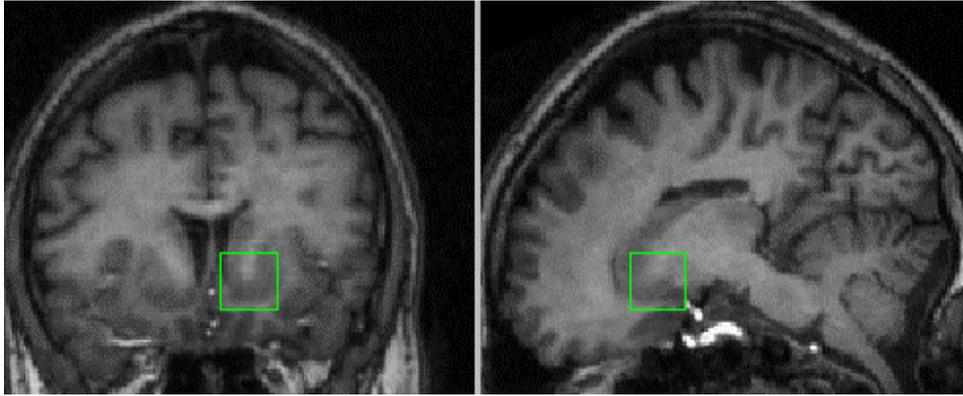


Abb. II.17: Position des Nac-Voxels (radiologische Orientierung)

Für die Spektrenauswertung wurden wasserunterdrückte Phantomspektren in Voxeln derselben Größe im Zentrum von so genannten „Phantomen“ gemessen. Hierbei handelte es sich um sphärische Glaskolben mit 0,1 Mol des jeweiligen Metaboliten in 0,1 Mol Phosphatpuffer (pH-Wert bei 37°C: 7,2; Sigma-Aldrich, München), welche in einem weiteren ringförmigen Phantom lagen, das die typische Spulenbeladung durch einen menschlichen Kopf simulierte. Unmittelbar vor bzw. nach der in-vivo-Messung wurde der Scanner für die Spektroskopie kalibriert. Zu diesem Zweck wurde für ein zentrales Voxel (Geometrie wie oben) in einem sphärischen Glaskolben mit 500 ml Wasser (mit 0,5 g/l Kupfersulfat, $T_1 = 620$ ms, $T_2 = 510$ ms) die für den 90°-Impuls erforderliche HF-Leistung gemessen und ein Spektrum aufgenommen.

II.4.3.7 Auswertung der magnetspektroskopischen Daten

Die Spektren der Metabolite wurden unter Zuhilfenahme eines Programmpaketes für semiparametrische quantitative Auswertungen von MR-Spektren analysiert (Elster et al., 2005; Schubert et al., 2002). Dieses greift zum Anpassen („Fitting“) der Daten auf ein spezielles Zeit-Frequenz-Verfahren zurück. Vor dem Fitting wurden die Spektren automatisch für Wirbelströme korrigiert. Bewegungs- und Frequenzdrift-Artefakte wurden durch eine phasenkohärente Frequenz-Shift-Korrektur minimiert (Schubert et al., 2002). Für den Fit der vorliegenden Spektren wurde ein Frequenzbereich von -150 Hz bis -400 Hz gewählt. Er enthielt neben den relevanten Glutamatesonanzen die Singulettts von N-Azetyl-Aspartat (NAA), Kreatin (tCR) und Cholin (tCHO). Das Fitting wurde unter Berücksichtigung folgender Vorannahmen („Prior Knowledge“; Schubert et al., 2004) ausgeführt:

- Phantomspektren für NAA, Glu und Gln;
- konstante Frequenzabstände für Glutamat (GLU), Glutamin (GLN) und NAA, gleiche Linienbreite, gleiche Phase;
- Anpassung der Signallinien an eine Lorentzkurve.

Für die Bestimmung der absoluten Metabolitenkonzentrationen (in mM/l) des Voxels wurden die Amplituden von GLU, GLN und NAA auf die der entsprechenden Metabolitenphantome bezogen und mit der ermittelten HF-Leistung korrigiert (Prinzip der Reziprozität; Danielsen und Henriksen, 1994). Dagegen wurden die Amplituden von tCHO und tCR auf jene des Wasserspektrums bezogen und mit der hierfür erforderlichen HF-Leistung korrigiert. Die für die weitere Quantifizierung benötigten longitudinalen und transversalen Relaxationszeiten der Metaboliten sind der Literatur entnommen (Schubert et al., 2004). Dabei wurde von einer molaren Wasserkonzentration innerhalb des Phantoms von 55,5 M ausgegangen. Eine Korrektur der In-vivo-Konzentrationen um den Anteil des in den gemessenen Voxeln enthaltenen Liquors erfolgte mittels Segmentierung der T₁-gewichteten Bilder unter Zuhilfenahme des Programmpaketes SPM 2 (Ashburner und Friston, 2003).

II.5 Deskriptive Statistik

Im folgenden sollen die demographischen und klinischen Daten der Probanden und deren Verteilung dargestellt werden.

Tab. II.3: Demographische und klinische Auswertung der Probandenstichproben. ACC = anteriores Zingulum, HIP = Hippokampus, Nac = Nucleus accumbens

	Schizophrene Probanden	Gesunde Probanden
Geschlecht	♂ 20 ♀ 3	♂ 15 ♀ 8
Alter: Mittelwert und Streuung	27,3 ± 6,8	30,0 ± 6,8
Minimum und Maximum	(19,3 – 46,2)	(22,0 – 46,7)
Nac-BOLD-Kontrast (Gewinn vs. neutral)	-0,27 ± 4,69	5,64 ± 6,11

Glutamatkonzentration ACC in mM/l	14,72 ± 1,70 (n = 23)	14,06 ± 1,65 (n = 23)
Glutamatkonzentration HIP in mM/l	10,79 ± 1,79 (n = 18)	9,87 ± 2,04 (n = 22)
Glutamatkonzentration Nac in mM/l	12,53 ± 2,72 (n = 13)	12,40 ± 2,56 (n = 15)
PANSS Total Minimum und Maximum	72,63 ± 14,6 (49,8-101,0)	/
PANSS Positiv Minimum und Maximum	18,07 ± 3,35 (11,0-24,0)	/
PANSS Negativ Minimum und Maximum	19,43 ± 5,69 (13,0-29,0)	/

II.5.1 Tests auf Normalverteilung

Im ersten Schritt wurden die Variablen Alter, BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens (Gewinnbedingung vs. neutrale Bedingung), sowie die Glutamatkonzentrationen im anterioren Zingulum, Hippokampus und Nucleus accumbens über alle Versuchspersonen (jedoch nach Gruppen getrennt) mittels des Kolmogorov-Smirnov-Z-Tests auf Normalverteilung überprüft.

Ergebnis:

Es bestand für keine der oben genannten Variablen eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung.

II.6 Inferenzstatistische Auswertung

II.6.1 Analyse potentieller Kontrollvariablen (Geschlecht, Alter und Glutamatkonzentrationen)

In einem weiteren Schritt wurden Gruppenunterschiede bezüglich des Alters mittels eines t-Tests für unabhängige Stichproben, und bezüglich der Geschlechterverteilung mittels eines gerichteten Exakten Fisher-Tests untersucht. Auf die Anwendung eines χ^2 -Verfahrens wurde aufgrund der geringen Anzahl weiblicher schizophrener Probanden (n=3) verzichtet. Ferner wurden Produkt-Moment-Korrelationen zwischen dem Alter und dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens (Gewinn- vs. neutrale Bedingung), sowie den Glutamatkonzentrationen im ACC, Hippokampus und Nucleus accumbens, getrennt für schizophrene und gesunde Probanden, gerechnet. Mittels t-Tests für unabhängige Stichproben wurden Gruppenunterschiede bezüglich der Glutamatkonzentrationen der drei gemessenen Volumina gerechnet.

II.6.2 Korrelationsanalysen zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens und den Glutamatkonzentrationen im ACC, Hippokampus und Nucleus accumbens

Die jeweiligen Zusammenhänge zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens (Gewinn- vs. neutrale Bedingung) und der Glutamatkonzentration im ACC, im Hippokampus und im Nucleus accumbens wurden, getrennt für schizophrene und gesunde Probanden, mittels der Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson untersucht. In einem weiteren Schritt wurden die Korrelationen zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens (Gewinn- vs. neutrale Bedingung) und den jeweiligen Glutamatkonzentrationen im ACC, im Hippokampus und im Nucleus accumbens mittels Partialkorrelationen um den Beitrag der Variable „Alter“ zu dieser Korrelation, ebenfalls getrennt für schizophrene und gesunde Probanden, bereinigt.

II.7 Ergebnisse

II.7.1 Analyse potentieller Kontrollvariablen

II.7.1.1 Geschlechterverteilung

Der Exakte Fisher-Test ergab keinen signifikanten Gruppenunterschied in Hinblick auf die proportionierte Geschlechterverteilung ($p = 0,083$; einseitiger Test).

Tab. II.4: Geschlechterverteilung der beiden Probandengruppen

	Gruppenzugehörigkeit		
	Schizophrene Probanden	Gesunde Probanden	Gesamt
♂	20	15	35
♀	3	8	11
Gesamt	23	23	46

II.7.1.2 Altersunterschied zwischen schizophrenen und gesunden Probanden

Der t-Test für unabhängige Stichproben ergab keinen signifikanten Altersunterschied zwischen schizophrenen und gesunden Probanden. Der Levene-Test auf Varianzgleichheit erbrachte keinen signifikanten Unterschied der Fehlervarianzen ($F = 0,051$; $p = 0,822$).

Tab. II.5: t-Test des Altersunterschiedes zwischen den Gruppen

	Gruppenzugehörigkeit	Mittelwert	Streuung	t-Wert	Signifikanz	Effektgröße
Alter	Schizophrene Probanden	27,26	6,81	- 1,388	0,172	0,042
	Gesunde Probanden	30,03	6,77			

II.7.1.3 Gruppenunterschiede bezüglich des BOLD-Kontrasts im Nucleus accumbens

Der t-Test für unabhängige Stichproben ergab einen signifikanten Unterschied bezüglich des BOLD-Kontrastes im Nucleus accumbens (Gewinn- vs. neutrale Bedingung) zwischen schizophrenen und gesunden Probanden (siehe auch Abschnitt II.4.3.5). Der Levene-Test auf Varianzgleichheit erbrachte keinen signifikanten Unterschied der Fehlervarianzen ($F = 0,662$; $p = 0,420$).

Tab. II.6: t-Test des Gruppenunterschiedes bzgl. des BOLD-Kontrastes im Nucleus accumbens [Gewinn vs. neutrale Bedingung, BOLD (G-N)]

	Gruppenzugehörigkeit	Mittelwert	Streuung	t-Wert	Signifikanz	Effektgröße
BOLD (G-N)	Schizophrene Probanden	-0,270	4,688	- 3,6798	0,001	0,235
	Gesunde Probanden	-5,637	6,107			

II.7.1.4 Korrelation zwischen Alter und BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens

Die für beide Gruppen getrennt gerechnete Produkt-Moment-Korrelation ergab sowohl für schizophrene als auch für gesunde Probanden signifikante positive Korrelationen zwischen den Variablen „Alter“ und „BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens“ (Gewinn- vs. neutrale Bedingung). Signifikante Korrelationen sind in Tabelle II.7 mit einem „*“ gekennzeichnet. Die Regressionsgeraden beider Variablen sind in Abbildung II.18 für die schizophrenen, in Abbildung II.19 für die gesunden Probanden dargestellt. Die Korrelationen und Signifikanzen nach Herauspartialisieren des Geschlechtseffektes sind in Tabelle II.7 hinter dem Solidus angegeben.

Tab. II.7: Korrelation zwischen Alter und BOLD-Kontrast (Gewinn- vs. neutrale Bedingung) im Nucleus accumbens, getrennt für schizophrene und gesunde Probanden

Gruppenzugehörigkeit		BOLD-Kontrast Gewinn- vs. neutrale Bedingung
Schizophrene Probanden (n=23)	Alter	$r = 0,439^* / 0,400$
	Signifikanz (zweiseitig)	$p = 0,036 / 0,065$
Gesunde Probanden (n=23)	Alter	$r = 0,572^* / 0,581$
	Signifikanz (zweiseitig)	$p = 0,004 / 0,005$

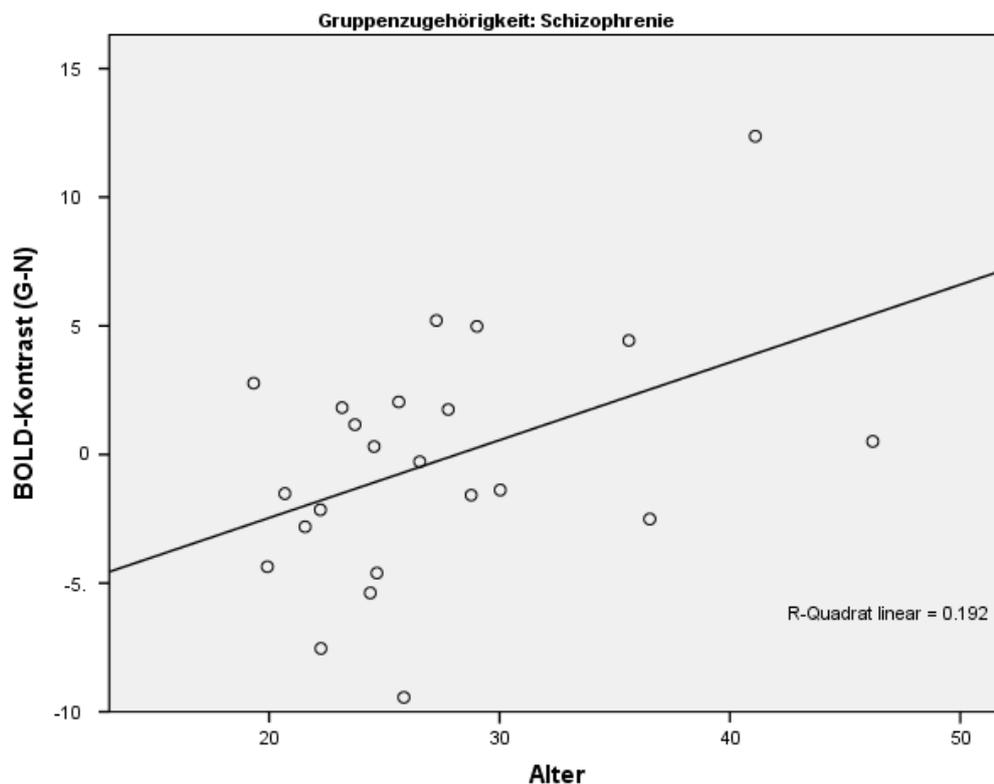


Abb. II.18: Regressionsgerade der Variablen „Alter“ und „BOLD-Kontrast (Gewinn- vs. neutrale Bedingung)“ bei den schizophrenen Probanden.

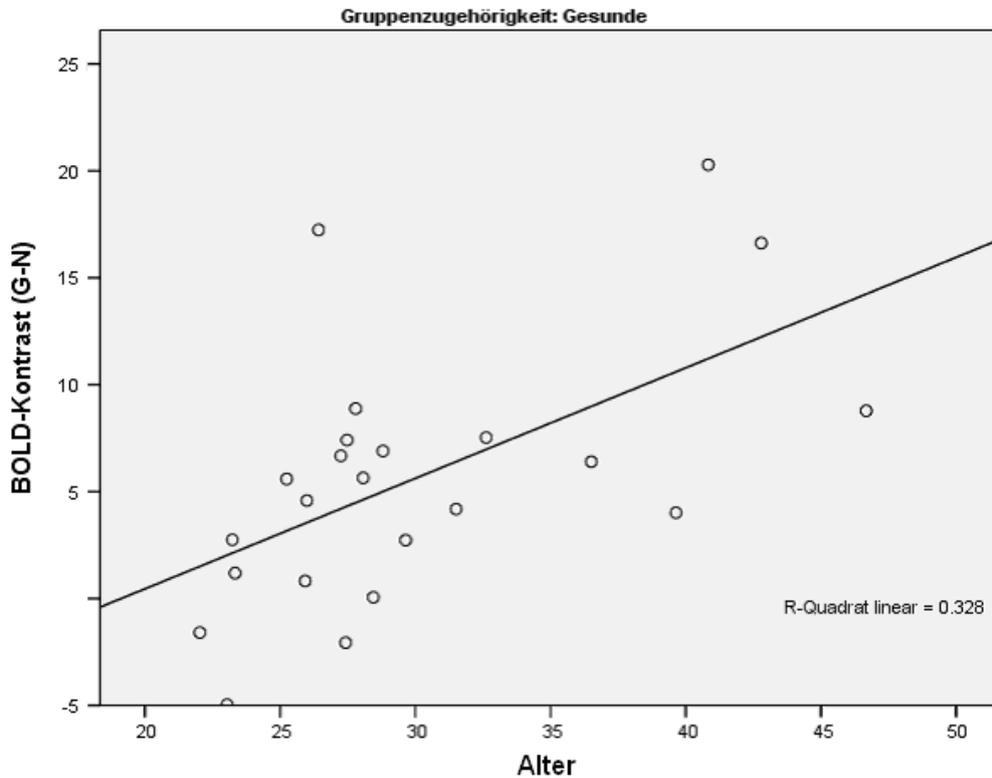


Abb. II.19: Regressionsgerade der Variablen „Alter“ und „BOLD-Kontrast (Gewinn- vs. neutrale Bedingung)“ bei den gesunden Probanden

II.7.1.5 Korrelation zwischen Alter und den jeweiligen Glutamatkonzentrationen

Zwischen dem Alter und der Glutamatkonzentration zeigte sich keine signifikanten Korrelationen, weder für das ACC, noch für den Hippokampus oder den Nucleus accumbens.

Tab. II.8: Korrelationen zwischen dem Alter und den jeweiligen Glutamatkonzentrationen im anterioren Zingulum, im Hippokampus und im Nucleus accumbens

Glutamatkonzentration	Alter			
	Schizophrene Probanden		Gesunde Probanden	
Anteriore Zingulum	$r = -0,180$	$p = 0,411$	$r = -0,302$	$p = 0,162$
Hippokampus	$r = -0,425$	$p = 0,079$	$r = -0,279$	$p = 0,209$
Nucleus accumbens	$r = -0,226$	$p = 0,457$	$r = -0,106$	$p = 0,707$

II.7.1.6 Gruppenunterschiede in Bezug auf die Glutamatkonzentration in den drei gemessenen Volumina

Die t-Tests für unabhängige Stichproben ergaben keine signifikanten Gruppenunterschiede in Bezug auf die Glutamatkonzentration in den drei gemessenen Volumina (ACC, Hippokampus und Nucleus accumbens).

Tab. II.9: t-Tests hinsichtlich der Gruppenunterschiede hinsichtlich der Glutamatkonzentrationen in den drei gemessenen Volumina (GLU ACC, GLU HIP bzw. GLU Nac = Glutamatkonzentration im anterioren Zingulum, Hippokampus und Nucleus accumbens)

Volumen	Gruppenzugehörigkeit	Mittelwert	Streuung	t-Wert	Signifikanz	Effektgröße
GLU ACC	Schizophrene Probanden	14,72	1,70	1,35	0,186	0,039
	Gesunde Probanden	14,06	1,64			
GLU HIP	Schizophrene Probanden	10,79	1,79	1,49	0,145	0,055
	Gesunde Probanden	9,87	2,04			
GLU Nac	Schizophrene Probanden	12,53	2,71	0,13	0,901	0,001
	Gesunde Probanden	12,40	2,56			

II.7.2 Korrelationen zwischen den Glutamatkonzentrationen und dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens (Gewinnbedingung vs. neutrale Bedingung)

II.7.2.1 BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens und Glutamatkonzentration im ACC

Es ergab sich für die schizophrenen Probanden keine signifikante, hingegen für die gesunden Probanden eine signifikante negative Korrelation (in Tabelle II.10 durch ein „**“ gekennzeichnet) zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens (Gewinn- vs.

neutrale Bedingung) und der Glutamatkonzentration im anterioren Zingulum (ACC). Der Unterschied zwischen den Korrelationen blieb nach Fishers-Z-Standardisierung signifikant.

Tab. II.10: Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens [Gewinn vs. neutrale Bedingung = BOLD (G-N)] und der Konzentration von Glutamat im ACC (GLU ACC), getrennt für schizophrene und gesunde Probanden

Gruppenzugehörigkeit		GLU ACC	Fishers Z-Werte	Testgröße Z
Schizophrene Probanden (n=23)	BOLD (G-N)	r = 0,171	$Z_F(r_1) = 0,173$	2,26
	Signifikanz (zweiseitig)	p = 0,434		
Gesunde Probanden (n=23)	BOLD (G-N)	r = - 0,494*	$Z_F(r_2) = -0,541$	p = 0,024
	Signifikanz (zweiseitig)	p = 0,017		

II.7.2.2 BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens und Glutamatkonzentration im Hippokampus

Ferner ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens (Gewinn- vs. neutrale Bedingung) und der Glutamatkonzentration im Hippokampus sowohl für schizophrene als auch für gesunde Probanden.

Tab. II.11: Korrelation zwischen BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens [Gewinn-neutrale Bedingung (BOLD G-N)] und der Konzentration von Glutamat im Hippokampus (GLU HIP), getrennt für schizophrene und gesunde Probanden.

Gruppenzugehörigkeit		GLU HIP
Schizophrene Probanden (n=18)	BOLD G-N	$r = - 0,180$
	Signifikanz (zweiseitig)	$p = 0,476$
Gesunde Probanden (n=22)	BOLD G-N	$r = - 0,046$
	Signifikanz (zweiseitig)	$p = 0,839$

II.7.2.3 BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens und Glutamatkonzentration im Nucleus accumbens

Für den Nucleus accumbens sich ebenfalls nicht signifikante negative Korrelationen zwischen dem BOLD-Kontrast und der Glutamatkonzentration sowohl für Schizophreniepatienten als auch für Gesunde.

Tab. II.12: Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens [Gewinn- vs. neutrale Bedingung (BOLD G-N)] und der Konzentration von Glutamat im Hippokampus (GLU Nac), getrennt für schizophrene und gesunde Probanden

Gruppenzugehörigkeit		GLU Nac
Schizophrene Probanden (n=13)	BOLD G-N	$r = - 0,368$
	Signifikanz (zweiseitig)	$p = 0,217$
Gesunde Probanden (n=15)	BOLD G-N	$r = - 0,060$
	Signifikanz (zweiseitig)	$p = 0,832$

II.7.3 Korrelationen zwischen Glutamatkonzentrationen und dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens (Gewinnbedingung – neutrale Bedingung) unter Berücksichtigung des Alters und des Geschlechts (Partialkorrelationen)

II.7.3.1 BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens und Glutamatkonzentration im ACC

Nach Herauspartialisieren der Variablen „Alter“ und „Geschlecht“ blieb die Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens und der Glutamatkonzentration im ACC bei den schizophrenen Probanden nicht signifikant. Bei den gesunden Probanden führte das Herauspartialisieren des Alterseffektes dazu, dass die ursprünglich signifikante Korrelation ($r = -0,494$; $p = 0,017$, siehe Abschnitt III.5.1) jetzt keine Signifikanz mehr erreichte, wohl aber eine statistische Tendenz (siehe Tabelle II.13), ebenso nach Herauspartialisieren des Geschlechtseffektes verblieb. Die Transformation der Korrelationen in Fishers Z-Werte ergab jedoch weiterhin signifikante Unterschiede zwischen schizophrenen und gesunden Probanden.

Tab. II.13: Korrelation zwischen BOLD-Kontrast (Gewinn-vs. neutrale Bedingung) im Nucleus accumbens (BOLD G-N) und der Konzentration von Glutamat im ACC (GLU ACC), getrennt für schizophrene und gesunde Probanden nach Herauspartialisieren des Alters- und Geschlechtseffektes. Die Korrelationen und Signifikanzen vor dem Solidus sind nur um die Variable „Alter“, hinter dem Solidus um die Variablen „Alter“ und „Geschlecht“ bereinigt.

Gruppenzugehörigkeit	Kovariaten		GLU ACC	Fishers Z-Werte
Schizophrene Probanden (n=23)	Alter und Geschlecht	BOLD G-N	$r = 0,283 / 0,266$	$Z_F(r_1) = 0,291 / 0,273$
		Signifikanz (zweiseitig)	$p = 0,202 / 0,243$	$Z_F(r_2) = -0,437 / -0,425$
BOLD G-N		$r = -0,411 / -0,401$	$Z = 2,3 / 2,21$	
Signifikanz (zweiseitig)		$p = 0,057 / 0,065$	$p = 0,021 / 0,027$	
Gesunde Probanden (n=23)				

II.7.3.2 BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens (G-N) und Glutamatkonzentration im Hippokampus

Nach Herausparsialisieren der Variable „Alter“, sowie der Variable „Geschlecht“ blieb die Korrelation zwischen BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens und der Glutamatkonzentration im Hippokampus sowohl bei Schizophreniepatienten als auch bei gesunden Kontrollen nicht signifikant.

Tab. II.14 Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast (Gewinn- vs. neutrale Bedingung) im Nucleus accumbens (BOLD G-N) und der Konzentration von Glutamat im Hippokampus (GLU HIP), getrennt für schizophrene und gesunde Probanden nach Herausparsialisieren des Alters- und Geschlechtseffektes. Die Korrelationen und Signifikanzen vor dem Solidus sind nur um die Variable „Alter“, hinter dem Solidus um die Variablen „Alter“ und „Geschlecht“ bereinigt.

Gruppenzugehörigkeit	Kontrollvariablen		GLU HIP
Schizophrene Probanden (n=18)	Alter und Geschlecht	BOLD G-N	r = 0,016 / 0,010
		Signifikanz (zweiseitig)	p = 0,953 / 0,969
Gesunde Probanden (n=22)		BOLD G-N	r = 0,145 / 0,130
		Signifikanz (zweiseitig)	p = 0,531 / 0,584

II.7.3.3 BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens und Glutamatkonzentration im Nucleus accumbens

Nach Herausparsialisieren der Variablen „Alter“ und „Geschlecht“ blieb die Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast und der Glutamatkonzentration im Nucleus accumbens sowohl bei schizophrenen als auch bei gesunden Probanden nicht signifikant.

Tab. II.15: Korrelation zwischen BOLD-Kontrast Gewinn- vs. neutrale Bedingung im Nucleus accumbens (BOLD G-N) und der Konzentration von Glutamat im Nucleus accumbens (GLU Nac), getrennt für schizophrene und gesunde Probanden nach Herausspartialisieren des Alterseffektes. Die Korrelationen und Signifikanzen vor dem Solidus sind nur um die Variable „Alter“, hinter dem Solidus um die Variablen „Alter“ und „Geschlecht“ bereinigt.

Gruppenzugehörigkeit	Kontrollvariablen		GLU Nac
Schizophrene Probanden (n=13)	Alter und Geschlecht	BOLD G-N	$r = - 0,298 / - 0,311$
		Signifikanz (zweiseitig)	$p = 0,347 / 0,337$
Gesunde Probanden (n=15)		BOLD G-N	$r = - 0,006 / - 0,008$
		Signifikanz (zweiseitig)	$p = 0,983 / 0,979$

II.7.4 Explorative Analysen klinischer Daten

II.7.4.1 Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens und der Psychopathologie (PANSS Positiv- und Negativskala)

Eine Produkt-Moment-Korrelation mit den Variablen BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens (BOLD G-N) und PANSS positiv ($r = 0,467$; $p = 0,079$, zweiseitiger Test), sowie PANSS negativ ergab keine signifikante Korrelation ($r = 0,047$; $p = 0,869$, zweiseitiger Test).

II.7.4.2 Korrelation zwischen der Glutamatkonzentration im anterioren Zingulum und der Psychopathologie (PANSS Positiv- und Negativskala)

Es ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen der Glutamatkonzentration im ACC und der Positivsymptomatik (PANSS positiv: $r = 0,355$; $p = 0,194$, zweiseitig), oder Negativsymptomatik (PANSS negativ: $r = 0,242$; $p = 0,384$, zweiseitig).

II.7.4.3 Korrelation zwischen der Glutamatkonzentration und Dauer des Cannabiskonsums und Alter bei Konsumbeginn

Es bestand für keines der drei Volumina eine signifikante Korrelation zwischen der Glutamatkonzentration und der Dauer des Cannabiskonsums oder dem Alter bei Beginn des Konsums, weder für schizophrene noch für gesunde Probanden (siehe Tabelle II.16).

Tab. II.16: Korrelationen zwischen den Glutamatkonzentrationen und Dauer, sowie Beginn des Cannabiskonsums. * Die Korrelation von 1,000 zwischen Konsumdauer und GLU Nac bei den gesunden Probanden ist auf die Stichprobengröße von n = 2 zurückzuführen.

Volumen		Dauer des Konsums	Alter bei Konsumbeginn
Schizophrene Probanden	GLU ACC (n = 13 / 13)	r = 0,125 p = 0,684	r = 0,070 p = 0,811
	GLU HIP (n = 11 / 11)	r = 0,261 p = 0,438	r = 0,392 p = 0,233
	GLU Nac (n = 8 / 8)	r = - 0,481 p = 0,228	r = - 0,083 p = 0,846
Gesunde Probanden	GLU ACC (n = 3 / 14)	r = - 0,560 p = 0,622	r = 0,070 p = 0,811
	GLU HIP (n = 3 / 14)	r = - 0,890 p = 0,302	r = - 0,215 p = 0,461
	GLU Nac (n = 2 / 9)	r = 1,000* p = 0	r = - 0,023 p = 0,954

II.7.4.4 Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens und Dauer des Cannabiskonsums und Alter bei Konsumbeginn

Tab. II.17: Korrelationen zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens (G-N) und Dauer, sowie Beginn des Cannabiskonsums

Gruppe		Dauer des Konsums	Alter bei Konsumbeginn
Schizophrene Probanden	BOLD (G-N) (n = 16 / 13)	r = 0,142 p = 0,643	r = - 0,209 p = 0,494
Gesunde Probanden	BOLD (G-N) (n = 6 / 14)	r = - 0,532 p = 0,277	r = 0,586* p = 0,028

II.7.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es bestand bei den gesunden Probanden eine signifikante negative Korrelation zwischen der Glutamatkonzentration im anterioren Zingulum und dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens (Gewinn- vs. neutrale Bedingung), nicht hingegen bei den schizophrenen Patienten. Dieser Unterschied konnte durch Fishers Z-Standardisierung abgesichert werden. Für den Hippokampus und den Nucleus accumbens konnte hingegen weder für gesunde noch für schizophrene Probanden eine signifikante Korrelation zwischen der Glutamatkonzentration und dem BOLD-Kontrast gefunden werden. Darüber hinaus bestand bei den Gesunden ein signifikant höherer BOLD-Kontrast während der Antizipationsphase. Ferner bestand für beide Gruppen eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Alter und dem BOLD-Kontrast. Es bestand hingegen keine Korrelation zwischen dem Alter und der Glutamatkonzentration in irgendeinem der gemessenen Volumina. Ebenso bestand in allen drei Volumina kein Gruppenunterschied in Bezug auf die Glutamatkonzentration. Nach Herauspartialisieren des Alters- und Geschlechtseffektes verblieb von der signifikanten Korrelation zwischen der Glutamatkonzentration im ACC und dem BOLD-Kontrast bei den Gesunden nur noch eine statistische Tendenz, die jedoch mit einer Korrelation von - 0,409 (bei einem Stichprobenumfang von n = 23) noch immer einen starken Effekt aufwies (Bortz, 1999). Darüber hinaus bestand keine signifikante Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast und der Psychopathologie. Ebenfalls bestanden keine signifikanten Korrelationen zwischen dem BOLD-Kontrast oder den Glutamatkonzentrationen und der Dauer des Cannabiskonsums

bzw. dem Alter bei Konsumbeginn. Zu beachten ist bei diesen Ergebnissen die geringe Stichprobengröße, insbesondere bei der Konsumdauer der gesunden Probanden.

III DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Im folgenden sollen die Ergebnisse der Daten noch einmal zusammengefasst und vor dem in den vorangegangenen Kapiteln dargestellten theoretischen Hintergrund interpretiert und diskutiert werden. Zuerst sollen die Hauptergebnisse, anschließend die Resultate der Subanalysen interpretiert und anhand theoretischer Modelle diskutiert werden. Im letzten Teil soll ein Ausblick über mögliche klinische Indikationen und zukünftig zu klärende Fragen gegeben werden.

III.1 Interpretation der Ergebnisse

III.1.1 Glutamatkonzentrationen im ACC und Nucleus accumbens

Ein interessantes Ergebnis der vorliegenden Untersuchung besteht darin, dass in keinem der gemessenen Volumina ein Gruppenunterschied in Bezug auf die Glutamatkonzentration besteht. Die Studienlage hierzu ist ausgesprochen heterogen und scheint zum einen von der Erkrankungsdauer der schizophrenen Patienten und zum anderen von deren Geschlecht abhängig zu sein. Eine der jüngsten MRS-Untersuchungen mittels eines 3-Tesla-Tomographen (Tayoshi et al., 2009) erbrachte signifikant reduzierte Glutamatkonzentrationen im ACC im Vergleich zu Gesunden und deutlich höhere Glutamatkonzentrationen bei Männern im Vergleich zu Frauen. Zu beachten ist hierbei, dass es sich in dieser Stichprobe um chronisch erkrankte (genaue Angaben zur Erkrankungsdauer wurden nicht gemacht) und medizierte Patienten mit einem Durchschnittsalter von 33,8 Jahren und einem ausgewogenen Geschlechterverhältnis (14 ♂ und 16 ♀) handelte.

Die Ergebnisse stimmen insofern mit denen einer älteren MRS-Untersuchung (Théberge et al., 2003) an chronisch erkrankten medizierten Patienten überein, die ebenfalls signifikant geringere Glutamat-Konzentrationen im ACC innerhalb der Patientengruppe erbrachte. Die Stichprobe der vorliegenden Untersuchung setzt sich jedoch aus unmedizierten und wesentlich jüngeren Patienten (durchschnittliches Alter 27,3 Jahre) zusammen. Die genaue Erkrankungsdauer ließ sich auch bei unseren Patienten retrospektiv nicht immer genau bestimmen (bei zwei Patienten kann von einer Erkrankungsdauer von über 10-15 Jahren ausgegangen werden, ohne dass diese vor dem Kontakt mit uns diagnostiziert worden ist), so dass nur für einen Großteil, nicht jedoch für alle Patienten von einer Erstmanifestation ausgegangen werden kann. Ferner reichte die Altersspanne unserer Patienten von 19 bis zu 46

Jahren, jedoch mit einer deutlich linkssteilen Verteilung. Dies ist insofern entscheidend, als dass von einer erhöhten glutamatergen Aktivität im ACC im akuten Frühstadium (d.h. Prodromalstadium und Erstmanifestation) ausgegangen wird (Théberge et al, 2002; Tayoshi et al., 2009), wohingegen, vermutlich durch exzitotoxische Prozesse (Olney und Farber, 1995; Olney et al., 1999), im weiteren Verlauf der Erkrankung glutamaterge Synapsen im PFC und ACC zugrunde gehen, wodurch die Glutamatkonzentration abnimmt. Da in der vorliegenden Untersuchung keine Korrelation zwischen dem Alter und der Glutamatkonzentration im ACC gefunden werden konnte, ist anzunehmen, dass eher die heterogene Erkrankungsdauer unserer Patienten für den fehlenden Gruppenunterschied bezüglich der Glutamatkonzentration im ACC verantwortlich ist.

Ferner ist zu beachten, dass die Medikation einen entscheidenden Einflussfaktor darstellt, da von Neuroleptika wie z.B. Haloperidol und Clozapin bekannt ist, dass sie korrigierend in die glutamaterge Neurotransmission schizophrener Patienten eingreifen (zur Übersicht siehe Millan, 2005). Ferner konnten Tayoshi und Mitarbeiter (2009) einen signifikanten Geschlechtsunterschied (bei einer geschlechtlich ausgewogenen Stichprobe) finden, wobei Männer deutlich höhere Glutamatkonzentrationen im ACC aufwiesen als Frauen. Hierzu ist zu sagen, dass unsere Stichprobe wesentlich heterogener ist, wobei das Verhältnis in der Patientengruppe deutlich zu Gunsten der Männer (20 ♂ / 3 ♀) im Vergleich zur Kontrollgruppe (15 ♂ / 8 ♀) verschoben ist.

Aufgrund deutlich unterschiedlicher Geschlechtsstichproben wäre die Untersuchung eines Mittelwertsunterschiedes („t-Test“) der Glutamatkonzentration jedoch nur wenig aussagefähig und wurde daher unterlassen. Ferner ergab der Exakte Fisher-Test keine signifikante Abweichung der geschlechtlich „geschichteten“ Stichproben zwischen unseren schizophrenen und gesunden Probanden (es ergab sich also kein signifikanter Unterschied im Geschlechterverhältnis zwischen den beiden Probandengruppen), so dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Tayoshi und Mitarbeitern (2009) auf unsere Stichprobe problematisch erscheint. Ferner übte das Geschlecht nur einen marginalen Einfluss auf die, für die vorliegende Arbeit zentrale, Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens und der Glutamatkonzentration im ACC (und der anderen beiden Volumina) aus, so dass Geschlechtseffekte für die Diskussion dieser Ergebnisse nicht relevant sind. Auf den Einfluss des Geschlechts wird erst wieder im Abschnitt zur Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens und dem Alter Bezug genommen (siehe Seite 90).

Unsere Resultate stimmen mit denen weiterer MRS-Untersuchungen überein, die ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Glutamatkonzentration des ACC zwischen Gesunden und Schizophrenen gefunden haben. So konnten auch Théberge und Mitarbeiter (2002) bei unmedizierten Erstmanifestierten lediglich einen Unterschied in der Glutaminkonzentration finden, die bei der Patientengruppe deutlich erhöht war. Dies lässt eher auf einen erhöhten Metabolismus des Glutamats, z.B. im Rahmen der Aufnahme und Transformation von Glutamat zu Glutamin durch die Astrozyten schließen (siehe hierzu auch Nanitsos et al., 2005), nicht jedoch auf eine veränderte Speicherung und Freisetzung von Glutamat in bzw. aus glutamatergen Synapsen. Ferner stimmen unsere Ergebnisse mit denen von Wood und Mitarbeitern (2007) überein, die bei ausschließlich männlichen Probanden und einem Durchschnittsalter von 31 Jahren bei den (medizierten) Patienten (33 Jahre bei den Gesunden) keinen Gruppen-Unterschied bezüglich der Glx-Konzentration (Kombination aus Glutamat und Glutamin) aufzeigen konnten, wofür die Autoren zum einen die Medikation der Patienten, zum anderen mögliche funktionelle Unterschiede zwischen dorsalem und ventralem ACC (beide wurden gemessen) zur Diskussion stellten.

Zum letzten Punkt ist zu sagen, dass unser ACC-Volumen im Überschneidungsbereich beider von Wood und Mitarbeitern (2007) gemessenen Volumina lag und somit dorsale wie ventrale, sowie in geringem Maße extrazinguläre Anteile beinhaltet, so dass auch diese Ergebnisse bis zu einem gewissen Grade vergleichbar erscheinen. Insgesamt kann also davon ausgegangen werden, dass unser Ergebnis gleicher Glutamatkonzentrationen im ACC mit dem bisherigen Stand der Forschung gut zu vereinbaren ist.

III.1.2 BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens

Die schizophrenen Probanden der vorliegenden Untersuchung wiesen einen signifikant geringeren BOLD-Kontrast (Gewinnbedingung vs. neutrale Bedingung) als die gesunden Kontrollen im Nucleus accumbens auf. Dieses Ergebnis kann in unterschiedlicher Weise erklärt werden. Eine Erklärung könnte darin bestehen, dass die schizophrenen Probanden auf gewinnanzeigende Reize weniger als die Gesunden mit verstärkter Dopamintransmission im Nucleus accumbens reagierten (z.B. im Sinne des Anhedoniekonzeptes; Wise, 2008). Vor dem Hintergrund der mesolimbischen dopaminergen Hypothese schizophrener Positivsymptomatik und Carlssons Theorie des thalamischen Filters (Carlsson und Carlsson, 1999; siehe Abschnitt I.3.1.2) ist jedoch davon auszugehen, dass hier eher ein geringeres

Signal-zu-Rauschen-Verhältnis besteht, so dass schizophrene Patienten weniger zwischen gewinnanzeigenden und neutralen Reizen unterscheiden.

An dieser Stelle sei jedoch noch erwähnt, dass Dopamin selbst sowohl vasodilatatorische als auch vasokonstriktive Eigenschaften besitzt, je nachdem, an welchen postsynaptischen (an Blutgefäßen und Astrozyten befindlichen) Rezeptoren es wirkt (Tan, 2009; Choi et al., 2006). Die Erhöhung des regionalen Blutflusses wird anscheinend durch arterielle Dopamin-D₁-Rezeptoren hervorgerufen, ohne dass dies mit einem erhöhtem Glukoseverbrauch „aktivierter“ postsynaptischer Neurone einhergehen muss (Choi et al, 2006). Dies könnte auch die Ergebnisse der bereits erwähnten Studie von Sirotin (2009, siehe auch Seite 46) erklären, in der gezeigt wurde, dass bereits die Antizipation einer Belohnung zu einer Erhöhung des regionalen Blutflusses führte, ohne dass dies mit erhöhter neuronaler Aktivität in dem entsprechenden Areal einherging. Die Stimulation von Dopamin-D₂-Rezeptoren hingegen (welche sich ebenfalls an Astrozyten befinden) führt zu einer Vasokonstriktion und folglich zu einer Abnahme des regionalen Blutflusses. Der Nettoeffekt von Vasodilatation und Vasokonstriktion hängt von der Menge des ausgeschütteten Dopamins ab, da beide Rezeptorfamilien eine unterschiedliche Affinität zu Dopamin haben (Cooper et al., 2003). Übertragen auf die vorliegende Untersuchung könnte der Unterschied im BOLD-Kontrast zwischen gesunden und schizophrenen Patienten auf die unterschiedliche Menge striatal ausgeschütteten Dopamins und dessen Auswirkung auf die Blutgefäße zurückzuführen sein, ohne dass postsynaptische neuronale Prozesse einen nennenswerten Beitrag zum BOLD-Kontrast leisten. Dies könnte ebenfalls für den gefundenen Gruppenunterschied im ACC-BOLD-Kontrast verantwortlich sein, da sich durch die Gabe von Dopamin-D₁-Rezeptoragonisten auch der Blutfluss im Frontalkortex erhöhen ließ (Choi et al, 2006). Wie groß der Varianzanteil dopaminerg induzierter vaskulärer und neuronaler Prozesse am BOLD-Kontrast ist, bedarf jedoch noch weiterer Untersuchungen.

Eine Kombination aus vermehrter phasischer Dopamintransmission im Nucleus accumbens und reduzierter glutamaterger Hemmung durch das ACC, wie sie auch durch die bei den schizophrenen Patienten nicht gefundene Korrelation zwischen der Glutamatkonzentration im ACC und dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens nahegelegt wird, könnte dazu führen, dass der Nucleus accumbens sowohl auf relevante (gewinnanzeigende) als auch auf irrelevante (neutrale) Reize gleichermaßen mit Aktivität reagiert. Ferner könnte die nicht vorhandene Korrelation zwischen der ACC-Glutamatkonzentration und dem Nac-BOLD-

Kontrast das Resultat einer gestörten Hemmung dopaminerger, zum Striatum projizierender, VTA-Neurone sein (siehe Abbildung I.16), so dass diese unabhängig von der Relevanz des auf dem Bildschirm angezeigten Symbols phasisch Dopamin im Nucleus accumbens freisetzen. Wir hätten es hier bei unseren Schizophreniepatienten folglich mit einer gestörten Interaktion auf zwei Ebenen zu tun: zum einem direkt zwischen dem ACC und dem Nucleus accumbens, zum anderen zwischen dem ACC und der VTA, die wiederum die (dopaminerg induzierte) Aktivität des Nucleus accumbens moduliert (Somers et al., 2009; Sesack und Carr, 2002).

III.1.3 Mögliche neurophysiologische Korrelate einer gestörten ACC-Nac-Interaktion

Die vorliegende Untersuchung ist die erste, die den Zusammenhang zwischen der Glutamatkonzentration im ACC und der BOLD-Aktivität im Nucleus accumbens während der Antizipation gewinnanzeigender Reize untersucht. Dass hier eine signifikante Korrelation bei gesunden, nicht jedoch bei schizophrenen Probanden gefunden werden konnte, obgleich sich beide Probandengruppen weder bezüglich der Glutamatkonzentration im ACC noch im Nucleus accumbens unterscheiden, ist mit viel Vorsicht zu interpretieren, zum einen daher, weil mit dem BOLD-Kontrast und der Glutamatkonzentration lediglich Surrogatparameter für möglicherweise dahinter stehende Aktivitäten von Dopamin und Glutamat gemessen wurden. Zum anderen wurde hierbei ein dynamischer Parameter (der BOLD-Kontrast) mit einem relativ statischen Parameter (der Glutamatkonzentration, Pouwels et al, 1999) in Beziehung gesetzt, so dass Interpretationen, die Interaktionen zwischen beiden Parametern annehmen, spekulativer Natur sind.

Es wurde in der vorliegenden Untersuchung ein Gruppenunterschied bezüglich des BOLD-Kontrastes in der Antizipationsphase (Gewinn- vs. neutrale Bedingung) festgestellt, nicht jedoch in Bezug auf die Glutamatkonzentrationen. Daraus könnte auf eine (noch nicht näher konkretisierte) Dysfunktion des Nucleus accumbens bei den schizophrenen Probanden geschlossen werden, nicht jedoch des anterioren Zingulums. Vorstellbar wäre hier allenfalls eine Störung auf der (NMDA-) Rezeptorebene, die unabhängig von der Glutamatkonzentration im jeweiligen Volumen bestehen könnte und inzwischen von zahlreichen Autoren als Korrelat schizophrener Erkrankungen diskutiert wird (Javitt und Zukin, 1991; Olney und Farber, 1995; Olney et al., 1999; zur Übersicht siehe Millan, 2005;

Lisman et al, 2008). Im Rahmen dieser Modelle wird hauptsächlich von einer reduzierten Sensibilität von NMDA-Rezeptoren in unterschiedlichen Regionen des Gehirns ausgegangen (Olney und Farber, 1995), wofür die vorliegende Untersuchung jedoch aufgrund ihrer methodischen Limitationen keine direkten Belege erbringen konnte.

Da in der vorliegenden Arbeit bei den gesunden Probanden eine Korrelation zwischen der zingulären Glutamatkonzentration und dem striatalen BOLD-Kontrast, nicht aber bei den schizophrenen Probanden gefunden werden konnte, ferner die Annahme einer funktionellen Interaktion zwischen dem ACC und dem Nucleus accumbens der Fragestellung der Arbeit zugrunde lag, sollen im folgenden mögliche Störungen dieser Interaktion im Rahmen schizophrener Erkrankungen diskutiert werden. Dabei sollen unter der Voraussetzung komplexer mesolimbischer und striato-thalamo-kortikaler Funktionskreise nicht nur Rezeptorstörungen im ACC, sondern auch in der VTA und im Nucleus accumbens (eventuell auch im Pallidum und Thalamus) betrachtet werden. Ferner sollen mögliche Modelle eines dysregulierten Verhältnisses von Dopamin-D₁-dominiertem und Dopamin-D₂-dominiertem Status (zur Übersicht siehe Seamans und Yang, 2004; sowie Durstewitz und Seamans, 2008) im ACC und Nucleus accumbens (siehe Abschnitte I.3.1.2 und I.3.2.2) betrachtet und in ein gemeinsames Modell integriert werden.

III.1.3.1 Mögliche Mechanismen der NMDA-Rezeptor-Hypofunktion

Da Phencyclidin (PCP) und Ketamin, beides nicht-kompetitive NMDA-Antagonisten, sowohl die Negativ- als auch die Positivsymptomatik schizophrener Erkrankungen bei Gesunden simulieren können (Vollenweider et al, 1997), gelangte man zu der Annahme, dass der Pathophysiologie der Schizophrenie eine Hypofunktion des NMDA-Rezeptors (NMDA-R-Hypofunktion) zugrunde liegt (Javitt und Zukin, 1991). Zwar sind die genauen Mechanismen dieser NMDA-R-Hypofunktion größtenteils ungeklärt, doch besteht die Annahme, dass vor allem NMDA-Rezeptoren an GABAergen Interneuronen von dieser Dysfunktion betroffen seien. Innerhalb des Kortex haben diese Interneurone unter anderem die Aufgabe, die Aktivität von glutamatergen Pyramidenneuronen im Sinne einer Feedback-Hemmung zu drosseln und ebenso die Aktivität benachbarter Pyramidenneurone durch Feed-forward-Hemmung zu reduzieren, so dass diese keine interferierenden Informationen an die entladende Pyramidenzelle senden können (siehe Abbildung III.1; zur Übersicht siehe Seamans und Yang, 2004).

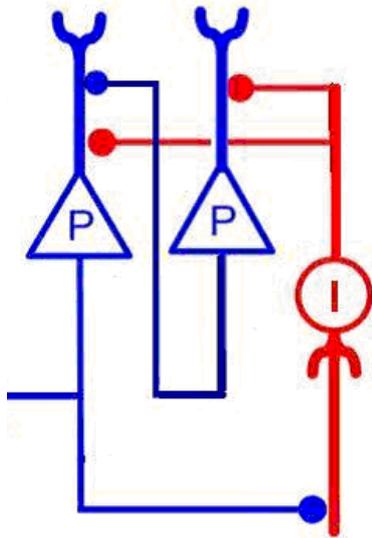


Abb.III.1: Feedback- und Feed-forward-Hemmung von Pyramidenzellen durch GABAerge Interneurone

Eine reduzierte Aktivierung dieser GABAergen Interneurone würde zu einem komplexen „Disinhibitionssyndrom“ (Olney und Farber, 1995) führen, wodurch große Mengen an Glutamat von den Pyramidenzellen ausgeschüttet und über die AMPA- und Kainat-Rezeptoren der nachgeschalteten Zellen deren Überstimulation und exzitotoxische Zerstörung induzieren würden. Derartige Prozesse konnten auch für das ACC im Rahmen schizophrener Erkrankungen vielfach beschrieben werden (zur Übersicht siehe Benes 1995; 2000; Benes et al., 1987; 1991).

III.1.3.2 Auswirkungen der NMDA-R-Hypoaktivität in der VTA auf die Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens

Die subchronische Verabreichung von PCP führt weiterhin zu einer erhöhten Antwort dopaminerger Neurone im Nucleus accumbens auf Stress und Amphetaminapplikation (Jentsch et al., 1998), was von den Autoren als ein mögliches Modell psychotischer Positivsymptomatik diskutiert wird (Jentsch und Roth, 1999; siehe hierzu auch den Abschnitt zur mesolimbischen Dopaminhypothese schizophrener Positivsymptomatik, Seite 8). Ausgangspunkt dieses erhöhten Antwortverhaltens dopaminerger Neurone könnte eine Dysfunktion von NMDA-Rezeptoren innerhalb der VTA sein. Wie bereits in Abbildung I.8 dargestellt, projizieren glutamaterge Pyramidenneurone zu GABAergen Interneuronen in der VTA, die ihrerseits die Zellkörper dopaminerger Neurone in der VTA kontaktieren, jedoch nur jene, die über den mesolimbischen Pfad zum ventralen Striatum / Nucleus accumbens projizieren. Es konnte gezeigt werden, dass die Applikation von NMDA-Antagonisten in die

VTA zu einer erhöhten Freisetzung von Dopamin im Nucleus accumbens von Nagetieren führt und dopaminerge Neurone unter dem Einfluss induzierter NMDA-R-Hypoaktivität erhöhte Mengen an Dopamin infolge von Kokain-Applikation ausschütteten (Sompers et al., 2009).

Vergleichbare Ergebnisse konnten mittels PET auch an nicht-menschlichen Primaten unter dem Einfluss von Ketamin erzielt werden (Tsukada et al., 2000). Ebenso konnten einige PET-Untersuchungen an gesunden Menschen messbare Veränderungen der Dopamin-D₂-Rezeptor-Verfügbarkeit im ventralen Striatum nach Gabe von Ketamin feststellen, andere wiederum nicht (zur Übersicht siehe Kegeles et al., 2002). Eine experimentell erzeugte Blockade der glutamatergen NMDA-Rezeptoren durch Ketamin könnte daher bei gesunden Kontrollpersonen die hemmende Wirkung GABAerger Interneurone auf die striatale dopaminerge Neurotransmission abschwächen und so zu einer striatalen Dopaminfreisetzung führen, die dem Ausmaß derjenigen schizophrener Patienten entspricht. Dieses könnte ein Hinweis sein, dass die bei Schizophrenen vermutete Funktionsstörung der glutamatergen Neurotransmission tatsächlich zu einer verstärkten striatalen Dopaminfreisetzung führt. Gleichzeitig wäre die glutamaterge Stimulation der frontalen Dopaminfreisetzung vermindert, was den frontalen Dopaminmangel verstärken könnte (zur Übersicht siehe Heinz et al., 2004).

Eine bei schizophrenen Patienten vorliegende NMDA-R-Hypoaktivität innerhalb der VTA könnte somit einerseits den im Vergleich zu Gesunden reduzierten BOLD-Kontrast im Sinne eines Deckeneffektes erklären. Mesolimbische Dopaminneurone würden in diesem Modell auch bei nicht belohnungsanzeigenden Reizen bereits maximale Mengen an Dopamin ausschütten, so dass der Kontrast zwischen der Gewinn- und der neutralen Bedingung verschwindet. Andererseits könnten der PFC und das ACC über die VTA keinen Einfluss mehr auf die dopaminerge Neurotransmission ausüben, da die NMDA-R-Hypoaktivität zu einer gestörten Interaktion beider Regionen (PFC/ACC und Nac) führen würde. Dies würde auch die nicht-signifikante Korrelation zwischen der ACC-Glutamatkonzentration und dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens auf der Ebene einer NMDA-R-Hypoaktivität innerhalb der VTA erklären.

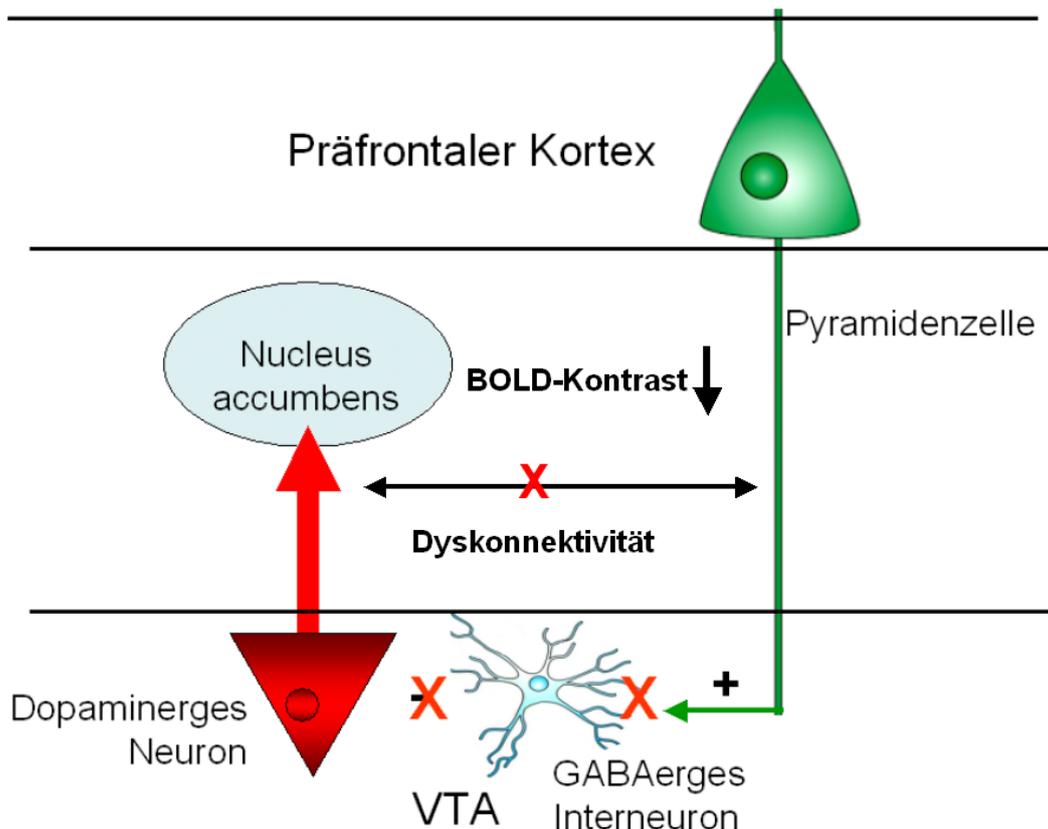


Abb. III.2: NMDA-R-Hypoaktivität GABAerger Interneurone innerhalb der VTA reduziert den BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens und die Interaktion zwischen dem PFC und der VTA (und indirekt zum Nucleus accumbens).

III.1.3.3 Interaktion von NMDA und Dopamin-Rezeptoren im Nucleus accumbens

Um das Ergebnis eines bei schizophrenen Patienten reduzierten BOLD-Kontrastes und einer nicht vorhandenen Korrelation zwischen diesem und der ACC-Glutamatkonzentration auf der Ebene des Nucleus accumbens zu diskutieren, soll an dieser Stelle noch einmal das Zusammenspiel dopaminergischer und glutamaterger Neurotransmission in dieser Gehirnregion betrachtet werden. Durch unterschiedliche neurophysiologische Untersuchungsverfahren konnten Cepeda und Levine (1998) darlegen, dass Dopamin- D₁- und -D₂-Rezeptoren unterschiedliche Funktionen in der Modulation der striatalen glutamatergen Neurotransmission wahrnehmen und dass die Rolle der Dopamintransmission von den aktuell involvierten Glutamatrezeptortypen abhängt (siehe hierzu auch Seite 22).

Rezeptoren sowohl inhibitorischen als auch exzitatorischen Einfluss auf postsynaptische Dornenzellen ausüben, je nach gegenwärtigem Membranpotential der Dornenzelle (Reynolds und Wickens, 2002).

So konnten Cepeda und Levine (1998) darlegen, dass die Stimulation von Dopamin-D₁-Rezeptoren zu einer Potenzierung der Aktivität von NMDA-Rezeptoren striataler GABAerger Dornenzellen (Interneuronen) führt, jedoch nur dann, wenn sich die Zelle in einem aktivierten („Up-“) Zustand befindet. Dies ist darauf zurückzuführen, dass NMDA-Rezeptoren spannungsabhängig sind. Die Aktivierbarkeit spannungsunabhängiger AMPA-Rezeptoren wird hingegen nicht durch Dopamin-D₁-Rezeptoraktivität erhöht. Um die GABAergen Dornenzellen im Nucleus accumbens jedoch in diesen aktivierten Zustand zu versetzen, bedarf es einer hinreichenden simultanen glutamatergen Aktivierung von AMPA- und NMDA-Rezeptoren an denselben Zellen durch den PFC (bzw. das ACC) und anderer kortikaler Areale, insbesondere des Hippokampus (Belujon und Grace, 2008).

III.1.3.4 Beeinflussung des Membranpotentials durch den Hippokampus

Studienergebnisse legen nahe, dass der Hippokampus eine Art Filterfunktion für die Weiterleitung präfrontaler Information zum Nucleus accumbens ausübt, indem er Accumbensneuronen in einen depolarisierten („Up-“) Zustand versetzt. Nur derart aktivierte Accumbensneuronen können auf nachfolgende Signaleingänge aus dem PFC mit Aktionspotentialen reagieren. Auf diese Weise kann kontextabhängige Information aus dem Hippokampus selektiv Accumbensneuronen veranlassen, auf präfrontale Information je nach deren Relevanz im gegenwärtigen Zusammenhang zu reagieren.

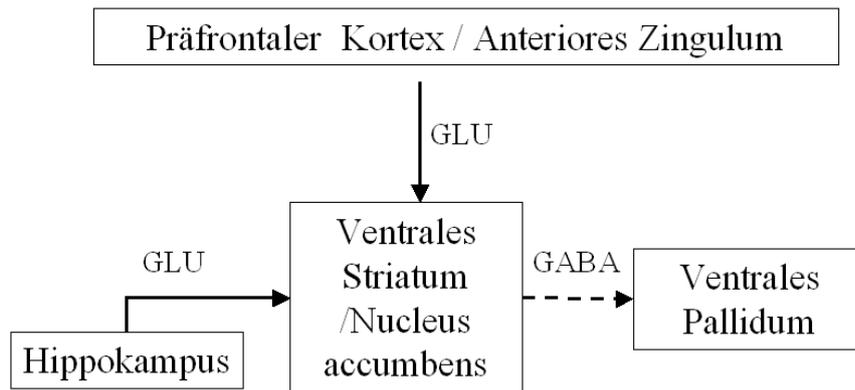


Abb. III.4: Das ventrale Striatum erhält glutamaterge Afferenzen sowohl aus dem Hippokampus als auch aus dem präfrontalen Kortex (angelehnt an Kegeles et al., 2000).

Dieses Zusammenspiel befähigt dazu, aufgabenrelevante Reize zu fokussieren, hingegen Irrelevantes auszublenden. Eine Dysfunktion hippokampaler Neurone, wie sie bei schizophrenen Patienten in vielfältiger Weise belegt wurde (zur Übersicht siehe Kegeles et al., 2000), würde folglich zu einer Störung dieser Filterfunktion führen. Eine Dysfunktion hippokampaler Stimulation des Nucleus accumbens könnte auch bei den Schizophreniepatienten der vorliegenden Untersuchung in Erwägung gezogen werden. Zwar unterscheiden sie sich nicht bezüglich ihrer hippokampalen Glutamatkonzentration von den gesunden Kontrollprobanden, weisen in dieser Region jedoch signifikant geringere Konzentrationen von N-Azetyl-Aspartat (NAA; $t = 2,39$, $p = 0,021$), einem Marker neuronaler Integrität, auf, der bei Schizophreniepatienten häufig reduziert ist (zur Übersicht siehe Marenco et al., 2006; Steen et al., 2005; Kegeles et al., 2000).

Es ist also zu überdenken, ob auch in der vorliegenden Schizophreniestichprobe eine hippokampale Pathophysiologie in Form reduzierter neuronaler Integrität (d.h. gestörter Proliferation und Arborisation) vorliegen könnte. Erstaunlicherweise bestand nur in der Schizophreniegruppe eine signifikante negative Korrelation zwischen der hippokampalen NAA-Konzentration und dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens ($r = -0,5$; $p = 0,017$). Je niedriger die NAA-Konzentration im Hippokampus war, desto höher war also der BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens. Dieses Ergebnis verdient eine umfassendere Diskussion, welche jedoch den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen würde, so dass es hier nur als Anregung für weitere Analysen und als Erklärungsmöglichkeit des oben diskutierten Ergebnisses zum BOLD-Kontrast herangezogen wird.

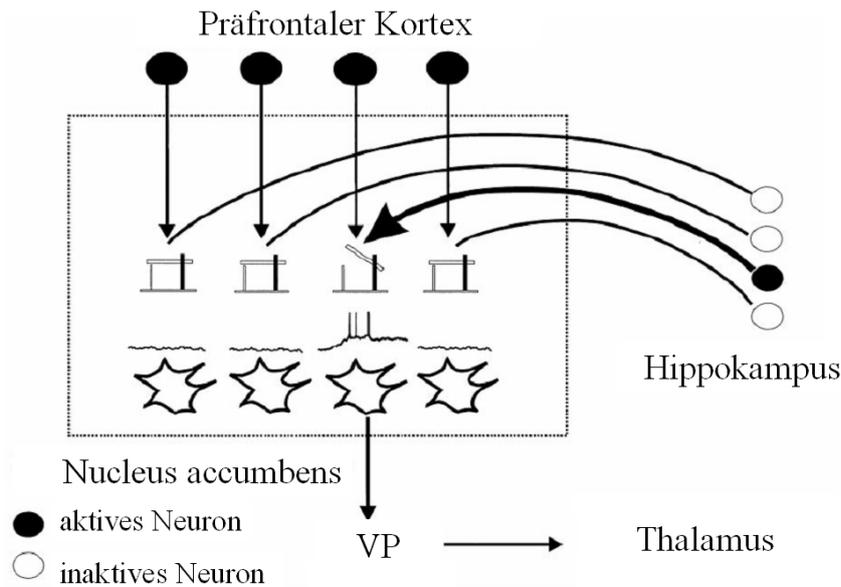


Abb. III.5: Filterfunktion des Hippokampus für die Weiterleitung präfrontaler kortikaler Signale durch den Nucleus accumbens: Das Membranpotential von Accumbensneuronen variiert zwischen einem hyperpolarisierten (inaktivierbaren) und einem depolarisierten Zustand (in welchem Aktionspotentiale infolge von PFC-Signalen induziert werden können), je nach Beeinflussung des Membranpotentials durch den Hippokampus (modifiziert nach Grace, 2000).

III.1.3.5 Filterstörung und gestörte Interaktion durch Dopamin-D₁- und D₂-Dysbalance im Nucleus accumbens

Interessanterweise können sowohl Dopaminagonisten als auch Phencyclidin die Versetzung von Accumbensneuronen in den depolarisierten Zustand und somit deren Reaktion auf präfrontale Signaleingänge reduzieren (zur Übersicht siehe Grace, 2000). Die Wirkung von Dopaminagonisten ist darauf zurückzuführen, dass bei sehr hohen Dopaminkonzentrationen im synaptischen Spalt die Aktivierung von Dopamin-D₂-Rezeptoren diejenige der extrasynaptischen Dopamin-D₁-Rezeptoren überwiegt, wodurch die Aktivität von NMDA-Rezeptoren mittelbar über intrazelluläre Kaskaden gehemmt wird. Eine enthemmte phasische Dopamintransmission, wie sie z.B. durch eine NMDA-Hypofunktion GABAerger Interneuronen in der VTA (siehe oben) induziert werden könnte, würde im Nucleus accumbens ebenfalls zu einer stark erhöhten synaptischen Dopaminkonzentration und einem D₂-dominierten Zustand führen und die Aktivität von NMDA-Rezeptoren an striatalen Dornenzellen hemmen. Wie bereits beschrieben, würde dies in der Verzögerungs-Periode des Experimentes der vorliegenden Untersuchung zu einer mangelnden Fokussierung auf den

belohnungsanzeigenden Reiz führen und könnte somit den reduzierten BOLD-Kontrast bei den schizophrenen Patienten erklären.

Die Wirkung des Phencyclidins ist hingegen auf eine unmittelbare Blockade der NMDA-Rezeptoren zurückzuführen und stellt daher ein gut geeignetes pharmakologisches Modell der bereits postulierten NMDA-R-Hypoaktivität im Rahmen schizophrener Erkrankungen dar. Selbst eine hinreichende Stimulation extrasynaptischer Dopamin-D₁-Rezeptoren (also ein D₁-dominierter Zustand) bei mittlerer Dopaminkonzentration könnte unter diesen Umständen nicht effektiv die Aktivität von NMDA-Rezeptoren unterstützen. Auf diese Weise könnte während der Verzögerungs-Periode ebenfalls keine Fokussierung auf belohnungsanzeigende Reize bzw. deren Diskriminierung von unbedeutenden (neutralen) Reizen stattfinden, was den geringen BOLD-Kontrast der schizophrenen Patienten ebenfalls erklären würde. Ferner bestünde aufgrund der NMDA-R-Hypoaktivität eine gestörte „Kommunikation“ zwischen ACC und Nucleus accumbens, so dass das ACC zwar seine Funktion als „motivationales Arbeitsgedächtnis“ wahrnehmen, jedoch keine Rückmeldung an den Nucleus accumbens geben, bzw. Informationen von diesem erhalten könnte (siehe hierzu auch Seite 35). Dies wäre eine mögliche Erklärung für die fehlende Korrelation zwischen der ACC-Glutamatkonzentration und der BOLD-Aktivität des Nucleus accumbens auf der Ebene desselben.

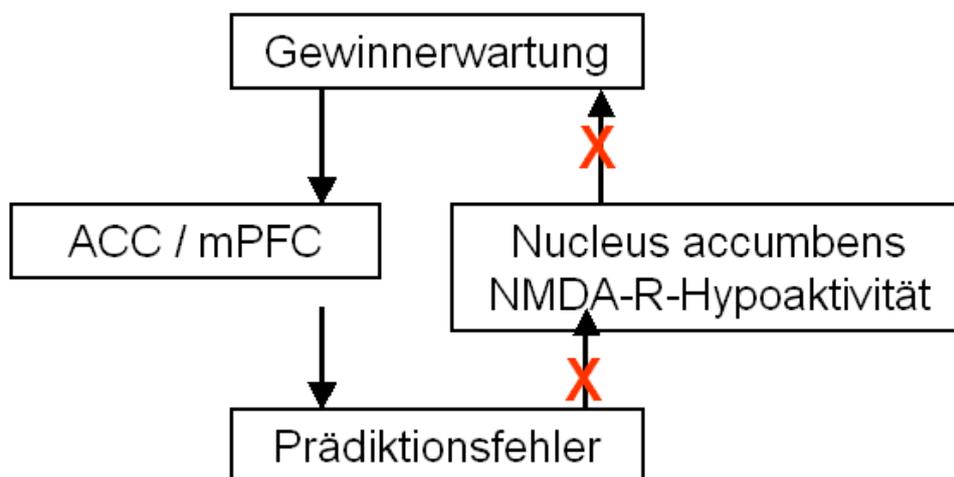


Abb. III.6: Gestörte „Kommunikation“ zwischen ACC und Nucleus accumbens in Bezug auf Gewinnerwartung und Prädiktionsfehler (angelehnt an Knutson und Wimmer, 2007)

III.1.3.6 Filterstörung und gestörte Interaktion durch Dopamin-D₁- und D₂-Dysbalance im ACC

Ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Dopamin-D₁- und -D₂-Rezeptorstimulation spielt auch im präfrontalen Kortex eine entscheidende Rolle bei der Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf bedeutsame Reize und deren Speicherung im Arbeitsgedächtnis bis zur Vollendung der zielgerichteten Handlung (Goldman-Rakic, 1996). Diese Balance zwischen D₁- und D₂-dominierten Zustand scheint im PFC schizophrener Patienten häufig zu Gunsten des letzteren gestört zu sein, was mit Störungen des Arbeitsgedächtnisses und des zielgerichteten Handelns einher geht (Goldman-Rakic et al., 2004; Abi-Dargham et al., 2002). Auch im PFC konnte gezeigt werden, dass die Stimulation von Dopamin-D₁-Rezeptoren die Erregbarkeit von GABAergen Interneuronen über eine Erhöhung der NMDA-Leitfähigkeit begünstigt, wohingegen die Stimulation von Dopamin-D₂-Rezeptoren zur Verminderung der Erregbarkeit GABAerger Interneurone führt (Del Arco et al., 2000).

Da GABAerge Interneurone eine wichtige Filterfunktion innerhalb präfrontaler kortikaler Schaltkreise einnehmen, stellt eine Herabsetzung der NMDA-Leitfähigkeit durch verminderte Dopamin-D₁-Rezeptorstimulation eine Beeinträchtigung dieses Filters dar. Dem liegt vor allem die Funktion GABAerger Interneurone zu Grunde, mit ihnen interagierende Pyramidenzellen gegen interferierende Signale (Distraktoren) anderer Pyramidenzellen abzuschirmen und nur starke Impulse (z.B. einen belohnungsanzeigenden Reiz) innerhalb der jeweiligen Pyramidenzellen hindurchzulassen und diese in Form ständig wiederkehrender Information in neuronalen Schaltkreisen vorübergehend zu speichern (Durstewitz et al., 2000a; b; Goldman-Rakic et al., 1990). Zielgerichtete Netzwerk-Aktivität („Signal“) wird also stabilisiert und Hintergrundaktivität („Rauschen“) reduziert (Winterer, 2006).

Dopamin spielt im PFC also eine wichtige Rolle zur Verbesserung des Signal/Rauschen-Verhältnisses und der Stabilisierung kortikaler Netzwerkaktivität. Da hier, ähnlich wie im Nucleus accumbens, Dopamin-D₂-Rezeptoren innerhalb der Synapse, Dopamin-D₁-Rezeptoren jedoch extrasynaptisch gelagert sind, hängt es wieder von der jeweiligen Dopamin-Konzentration ab, welche Rezeptoren vorwiegend stimuliert werden. Es liegt im Grunde eine umgekehrt U-förmige Beziehung (siehe Abbildung III.7) zwischen der Dopaminkonzentration und dem Verhältnis von D₁- zu D₂- Rezeptorstimulation vor (Durstewitz et al., 2000a; b). Bei niedriger Dopaminkonzentration, wie sie auch im Rahmen

der mesokortikalen Hypothese schizophrener Negativsymptomatik (Seite 9) angenommen wird, werden nahezu ausschließlich Dopamin-D₂-Rezeptoren an GABAergen Interneuronen stimuliert und deren NMDA-Leitfähigkeit herabgesetzt (Wang und Goldman-Rakic et al., 2004). Erst bei mittleren Konzentrationen kann genügend Dopamin aus dem synaptischen Spalt diffundieren und extrasynaptische Dopamin-D₁-Rezeptoren erreichen, so dass das Verhältnis ausgeglichen ist. Bei stark erhöhter Dopamin-Konzentration verändert sich dieses Verhältnis wieder zu Gunsten der Dopamin-D₂-Rezeptoren, was jedoch (im Gegensatz zum Nucleus accumbens) im PFC weniger von Bedeutung sein dürfte als eine Minderversorgung an dopaminergem Neurotransmission (zur Übersicht siehe Winterer, 2006).

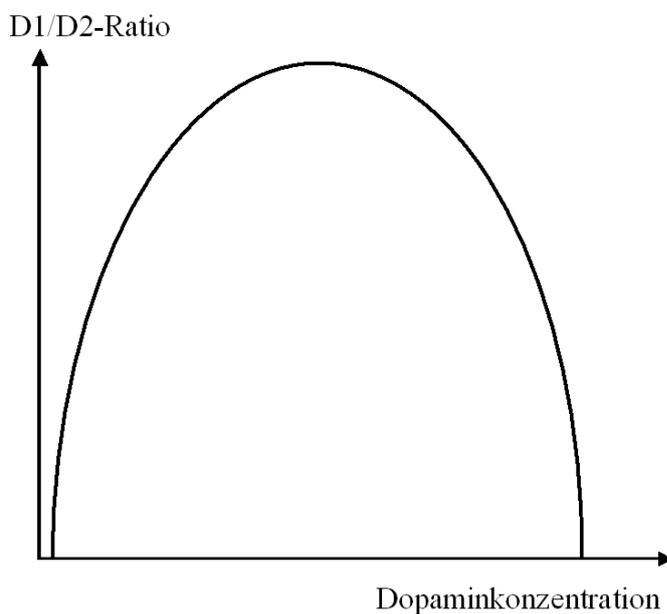


Abb. III.7: Umgekehrt U-förmige Beziehung zwischen präfrontaler Dopaminkonzentration und dem Verhältnis aus D₁- zu D₂-Rezeptorstimulation (nach Durstewitz et al., 2000a; b)

Unter der zusätzlichen Annahme einer präfrontalen NMDA-R-Hypoaktivität (Olney und Farber, 1995) könnte selbst bei hinreichender Dopamin-D₁-Rezeptoraktivität keine Unterstützung der NMDA-Rezeptor-induzierten Aktivierung GABAerger Interneurone erfolgen, so dass der PFC aufgrund der hieraus resultierenden Filterstörung einerseits nicht hinreichend zwischen relevanten und irrelevanten Reizen unterscheiden könnte, andererseits mentale Repräsentationen relevanter Stimuli nicht hinreichend in den Pyramidenzellnetzwerken aufrechterhalten könnte.

In der Tat konnten Homayoun und Moghaddam (2007) nachweisen, dass NMDA-Rezeptoren im „wachen“ präfrontalen Kortex die Entladungsrate so genannter „Fast Spiking Interneurons“ (FSI) regulieren, und deren Blockade indirekt über diese GABAergen Interneurone zu einem Nettoanstieg durch Disinhibition der Pyramidenzellaktivität führt. Insbesondere von parvalbuminhaltigen GABAergen Interneuronen ist bekannt, dass sie aufgrund ihrer weitverzweigten Kollaterale die Aktivität einer Vielzahl von Pyramidenzellen regulieren und daher weitreichende Filter- und Arbeitsgedächtnisfunktionen wahrnehmen können (Cobb et al., 1995). Gerade diese Interneurone sind besonders anfällig für die neurotoxischen Effekte von NMDA-Antagonisten während der Gehirnentwicklung (Cochran et al., 2003).

Zwar wurde das Modell einer präfrontalen Dysbalance von Dopamin D_1/D_2 -Rezeptorstimulation und NMDA-R-Hypofunktion bisher hauptsächlich auf den DLPFC angewandt (Goldman-Rakic et al., 2004; Durstewitz et al., 2000a; b; Olney und Farber, 1995), betrachtet man jedoch nicht die kognitiven (z.B. handlungsplanenden) sondern die motivationalen Aspekte des Arbeitsgedächtnisses, so könnte man dieses Modell auf das ACC übertragen. So konnte man z.B. im ACC schizophrener Patienten eine reduzierte Produktion von NR_{2A} - (einer Untereinheit des NMDA-Rezeptors) Messenger-RNS (Woo et al., 2004), sowie eine erhöhte Dichte von NR_{2A} -exprimierenden GABAergen Interneuronen finden (Woo et al., 2008), was von den Autoren im Rahmen der eben beschriebenen Modelle diskutiert wurde.

Die Verabreichung des NMDA-Antagonisten Ketamin führte bei Schizophreniepatienten zu einem höheren Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) im ACC als bei Gesunden, was wiederum mit der Positiv- und Negativsymptomatik der Patienten korrelierte (Holcomb et al., 2005). Dies wird von den Autoren zum einen auf eine Enthemmung zingulärer Pyramidenzellen durch dysfunktionale NMDA-Rezeptoren an GABAergen Interneuronen zurückgeführt, andererseits auf eine NMDA-R-Hypoaktivität auf der Ebene des anterioren Thalamus, der Signale aus dem Nucleus accumbens an das ACC weiterleitet.

III.1.3.7 NMDA-R-Hypoaktivität auf der Ebene des anterioren Thalamus

Sowohl Störungen der Glutamattransmission als auch Störungen der thalamischer Filterfunktion im Kontext schizophrener Erkrankungen wurden bisher separat untersucht. Untersuchungen gestörter glutamaterger thalamischer Neurotransmission sind jedoch ausgesprochen selten. Durch genetische Studien und Rezeptorautoradiographie konnte jedoch

gezeigt werden, dass die Expression von NMDA- und non-NMDA-Rezeptoren in den limbischen Kernen des Thalamus schizophrener Patienten im Vergleich zu Gesunden reduziert ist (Ibrahim et al., 2001). Eine umfangreiche Metaanalyse glutamaterger thalamischer Störungen bei schizophrenen Patienten erbrachte nicht nur Abweichungen in der Rezeptorexpression, sondern auch in der Expression von glutamatergen Enzymen (z.B. zur Umwandlung von Glutamat in Glutamin und zurück) sowie von Glutamattransportern (Watis et al., 2008). Eine umfangreiche Diskussion dieser Ergebnisse würde vom Gegenstand der vorliegenden Arbeit zu weit wegführen. Ausgesagt sei hiermit lediglich, dass der fehlenden Korrelation zwischen der BOLD-Aktivität im Nucleus accumbens und der Glutamatkonzentration im ACC eine gestörte Interaktion durch NMDA-R-Hypofunktion auch auf Ebene des Thalamus zu Grunde liegen könnte.

III.1.4 Korrelation zwischen Nac-Glutamat-Konzentration und BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens

Ein weiteres interessantes Ergebnis besteht darin, dass die Glutamatkonzentration im Nucleus accumbens und der BOLD-Kontrast ebendort nicht miteinander korrelieren. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass dies die Frage aufwirft, wodurch der BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens eigentlich erzeugt wird. Die den BOLD-Kontrast erzeugenden Mechanismen sind vielseitig, und eine umfassende Analyse kann an dieser Stelle nicht vorgenommen werden. Dennoch muss erwähnt werden, dass der BOLD-Kontrast in kortikalen Regionen vor allem mit Energie konsumierenden postsynaptischen Potentialen, glutamaterger und GABAerger Neurotransmission und der Aktivität von Astrozyten korreliert (zur Übersicht siehe Logothetis und Wandell, 2004). Dass jedoch postsynaptische Potentiale keine zwingende Voraussetzung für eine (z.B. dopaminerg vermittelte) Vasodilatation und den BOLD-Kontrast darstellen (Sirotnin und Das, 2009; Tan 2009; Choi et al, 2006), wurde bereits diskutiert.

Aufgrund dieses Sachverhalts könnte man die Überlegung anstellen, dass diese Verhältnisse auch auf den Nucleus accumbens zu übertragen seien, was jedoch durch die nicht-signifikante Korrelation zwischen der Glutamatkonzentration und dem BOLD-Kontrast in dieser Region in Frage gestellt wird. Der BOLD-Kontrast scheint hier eher über die Stimulation postsynaptischer Dopamin-D₁-Rezeptoren und eine exzitatorische Veränderung des Membranpotentials (West et al., 2003) der Dornenzellen generiert zu werden (Knutson und Gibbs, 2007). Alternativ wäre natürlich auch hier an einen rein vasodilatatorisch bedingten

BOLD-Kontrast zu denken (Tan, 2009). In einer kombinierten Studie aus fMRT und PET konnte sogar direkt eine Korrelation zwischen belohnungsassoziierter Dopaminausschüttung und dem BOLD-Kontrast in der Antizipationsphase (Verzögerungs-Periode) nach Darbietung des belohnungsanzeigenden Reizes dargestellt werden (Schott et al., 2008). Vor diesem Hintergrund könnte auch der im Vergleich zu Gesunden geringere BOLD-Kontrast der schizophrenen Patienten erklärt werden, wenn man das oben diskutierte Modell eines reduzierten D_1/D_2 -Verhältnisses mit einbezieht.

III.1.5 Altersbedingte Einflüsse auf den BOLD-Kontrast

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich ein signifikanter (für die gesunden Kontrollen sogar noch signifikanter) positiver Zusammenhang zwischen dem Alter und dem BOLD-Kontrast. Dieses Ergebnis mag auf den ersten Blick kontraintuitiv sein. Vor dem Hintergrund, dass die für einen großen BOLD-Kontrast notwendige Filterleistung mit dem Verhältnis von Dopamin D_1/D_2 Rezeptor-Aktivität zusammenhängt, ist dieses Ergebnis jedoch durchaus plausibel erklärbar. Wie bereits diskutiert, scheint die Aktivierung von Dopamin- D_2 -Rezeptoren eine Hinwendung zu neuen potenziell (aber nicht zwingend) bedeutsamen Reizen zu ermöglichen, wohingegen die Stimulation von Dopamin- D_1 -Rezeptoren in Verbindung mit glutamatergen präfrontalen und hippokampalen Signaleingängen die Diskrimination bedeutsamer und weniger bedeutsamer Reize verbessert und eine Fokussierung auf als bedeutsam identifizierte Reize oder deren mentale Repräsentation gewährleistet. Je besser diese Diskrimination bzw. Filterung funktioniert, desto höher sollte der BOLD-Kontrast zwischen gewinnanzeigenden und neutralen Reizen ausfallen.

III.1.5.1 Altersbedingte Abnahme der Dopamin- D_2 -Rezeptordichte im Striatum

Nun ist durch PET-Studien bereits seit langem bekannt, dass die Dichte an Dopamin- D_2 -Rezeptoren im Striatum mit zunehmendem Alter abnimmt, und dass dieser Prozess bereits im jungen Erwachsenenalter beginnt (Wong et al., 1984; Rinne et al., 1993; Volkow et al., 1996; 1998; Kaasinen und Rinne, 2002; Kaasinen et al., 2002). Der Verlust an Dopamin- D_2 -Rezeptoren scheint in den Basalganglien sogar bei 5-14 % pro Dekade zu betragen (zur Übersicht siehe Kaasinen und Rinne, 2002). Ferner scheint die Dichte der Dopamin- D_2 -Rezeptoren bei Männern im Alter zwischen 20 und 40 Jahren wesentlich rapider abzunehmen, als bei Frauen (Wong et al., 1984; siehe Abbildung III.8). Dies ist für die vorliegende Untersuchung besonders interessant, da sich die Stichprobe zu einem

überwiegenden Teil aus Männern zusammen setzt, so dass bereits für die Altersspanne der vorliegenden Stichprobe (19-46 Jahre) mit einem negativen Zusammenhang zwischen Alter und Dopamin-D₂-Rezeptordichte zu rechnen ist.

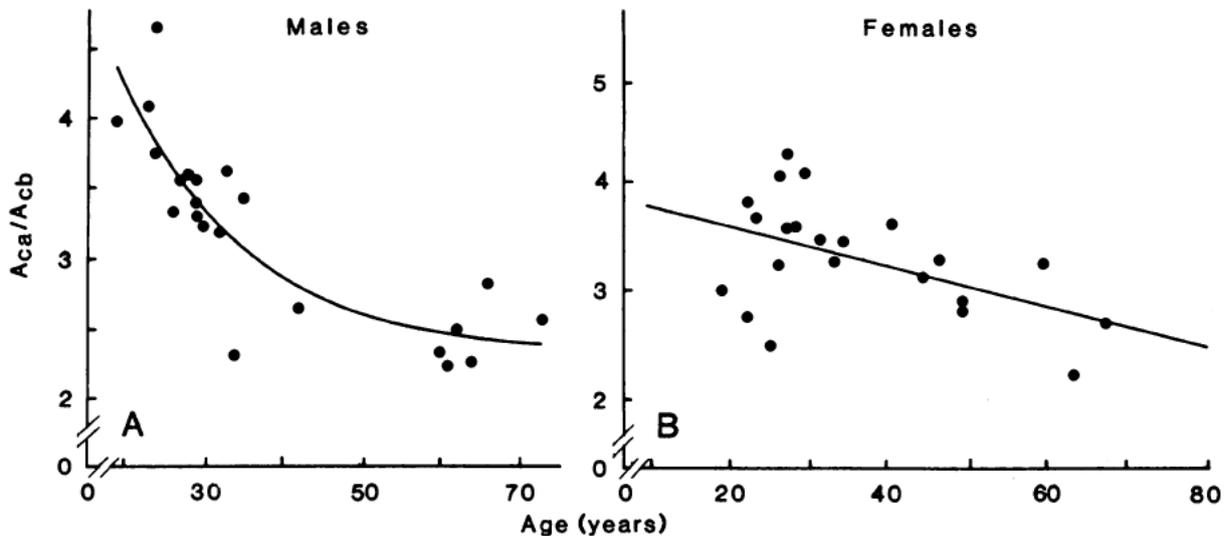


Abb. III.8: Abnahme der striatalen Dopamin-D₂-Rezeptoren in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht (Wong et al., 1984)

Nach obiger Argumentation würde dies wiederum zu einer altersassoziierten Verbesserung der Filterleistung und Diskrimination zwischen bedeutsamen (gewinnanzeigenden) und neutralen Reizen führen, und zwar sowohl bei Gesunden als auch bei Schizophreniepatienten. Die altersbedingte Abnahme von Dopamin-D₂-Rezeptoren könnte als eine mögliche Erklärung für die häufig zu beobachtende Abnahme der Positivsymptomatik im späteren Verlauf der Erkrankung (zur Übersicht siehe Mancevski et al., 2007) und die Abnahme des Erkrankungsrisikos zum Ende des jungen Erwachsenenalters hin sein. (Hahlweg und Dose, 1998)

III.1.5.2 Altersbedingte Abnahme der Dopamin-D₂-Rezeptordichte im anterioren Zingulum

Die Dichte extrastriataler Dopamin-D₂-Rezeptoren nimmt ebenfalls mit zunehmenden Alter ab (Kaasinen et al., 2002; Volkow et al., 2000), wobei sich die altersbedingte Abnahme im Frontalkortex mit 11-14 % pro (Kaasinen et al., 2001) Dekade am schnellsten vollzieht. Auch außerhalb des Striatums konnte bei Frauen eine 26 % höhere Dichte an Dopamin-D₂-Rezeptoren gefunden werden (Kaasinen et al., 2001), so dass sich auch hier ein für die

vorliegende Untersuchung bedeutsamer Differenzierungseffekt nach dem Geschlecht ergibt. Eine kombinierte PET-Untersuchung mittels [¹¹C]Racloprid (zur Messung der Dopamin-D₂-Rezeptordichte) und [¹⁸F]Fluorodeoxyglukose (zur Erfassung des regionalen Glukosemetabolismus) konnte einerseits zeigen, dass regionaler Glukoseverbrauch und Dopamin-D₂-Rezeptordichte zusammenhängen, und andererseits vor allem im Frontalhirn und im anterioren Zingulum mit zunehmendem Alter abnehmen (Volkow et al., 2000).

Hierbei zeigte sich ein enger Zusammenhang zwischen der Abnahme der zingulären Dopamin-D₂-Rezeptordichte und der Abnahme der kognitiven Flexibilität, was sich gut in das Modell der Balance von Dopamin-D₁/D₂-Rezeptorstimulation integrieren lässt, nach welchem eine übermäßige Stimulation von Dopamin-D₂-Rezeptoren zur hoher kognitiver Flexibilität (aber auch zu erhöhter Ablenkbarkeit) und eine übermäßige Stimulation von Dopamin-D₁-Rezeptoren zur guter Fokussierung (jedoch erhöhter Rigidität führt). Eine altersbedingte Abnahme von Dopamin-D₂-Rezeptoren im ACC würde sich also ebenfalls positiv auf die Diskrimination relevanter von irrelevanten Reizen und damit auf den BOLD-Kontrast auswirken, und zwar umso mehr, je besser die gegenseitige Modulation von anteriorem Zingulum und Nucleus accumbens funktioniert.

Vor diesem Hintergrund sollte nochmals erwähnt werden, dass zwar sowohl Patienten als auch gesunde Kontrollprobanden in der vorliegenden Untersuchung eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens aufwiesen, dieser Zusammenhang aber bei den Gesunden ($r = 0,572$; $p = 0,004$) wesentlich enger war als bei den schizophrenen Patienten ($r = 0,439$; $p = 0,036$). Das Alter könnte also bei den gesunden Kontrollen aufgrund der engeren funktionellen Beziehung zwischen dem ACC und dem Nucleus accumbens einen stärkeren Einfluss auf den BOLD-Kontrast nehmen, als unter den Bedingungen einer gestörten zingulo-striatalen Interaktion im Kontext schizophrener Erkrankungen.

III.1.6 Psychopathologie

Es zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung weder eine Korrelation des BOLD-Kontrastes (Gewinn vs. neutrale Bedingung) noch der Glutamatkonzentration mit der Positiv- bzw. Negativsymptomatik (erfasst mittels PANSS, Kay et al., 1987). Dies ist insofern erstaunlich, als dass Korrelationen der Psychopathologie zumindest mit der ACC-Glutamatkonzentration zu erwarten gewesen wären. Wie bereits dargestellt, geht die

mesokortikale Dopaminhypothese (siehe Seite 9) der Schizophrenie davon aus, dass eine dopaminerge Hypoaktivität im präfrontalen Kortex bzw. im anterioren Zingulum mit der schizophrenen Negativsymptomatik (z.B. Störungen der Motivation) in Beziehung steht (Seamans und Yang, 2004; Mogenson et al, 1980). Inwieweit die dopaminerge Neurotransmission wiederum Einfluss auf die Aktivierung glutamaterger Pyramidenzellen im Frontalkortex nimmt, hängt wiederum von der Menge des ausgeschütteten Dopamins und der daraus resultierenden Aktivierung von Dopamin-D₁ und -D₂-Rezeptoren ab, sowie deren Einfluss auf NMDA- und non-NMDA-Ströme. Neben der ausgeschütteten Dopaminmenge ist jedoch auch die synaptische Integrität frontaler Pyramidenzellen, GABAerger Interneurone und von Astrozyten von entscheidender Bedeutung, da diese über die Konzentration, Ausschüttung, postsynaptische Wirkung und Wiederaufnahme des Glutamats entscheidet, sowie über Dichte, Volumen und regionalen zerebralen Blutfluss des entsprechenden Areals.

III.1.6.1 Negativsymptomatik und „Hypofrontalität“

Da der häufig mit der schizophrenen Negativsymptomatik assoziierte Begriff der Hypofrontalität jedoch keine konkreten Aussagen darüber macht, ob darunter eine verminderte Aktivierung von Pyramidenzellen, reduzierte synaptische Integrität, verminderter Blutfluss oder verminderte Neurotransmission zu verstehen ist, kann nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass mittels Glutamatspektroskopie wirklich der Parameter quantifiziert wird, welcher der Negativsymptomatik zu Grunde liegt. Dies ist besonders vor dem Hintergrund wichtig, dass in der vorliegenden Untersuchung keinerlei Unterschiede zwischen gesunden und schizophrenen Probanden bezüglich der Glutamatkonzentration in einem der gemessenen Volumina gefunden werden konnten. Man könnte hieraus folgern, dass die Konzentration des Glutamats im ACC keinen Einfluss auf die Fähigkeit des ACCs hat, motivationale Prozesse zu regulieren. Dies widerspricht jedoch dem Befund, dass bei Gesunden eine signifikante Korrelation zwischen ACC-Glutamat und dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens zu finden war, bei den schizophrenen Probanden hingegen nicht.

Auch könnte man annehmen, dass dieser Parameter hauptsächlich mit der Fähigkeit des ACC korreliert, Entscheidungen über die Bedeutsamkeit eines Reizes zu fällen und dessen mentale Repräsentation im motivationalen Arbeitsgedächtnis zu speichern. Dieser Aspekt verfügt nur über eine geringe Kongruenz mit der Negativsymptomatik-Skala der PANSS, was die geringe Korrelation erklären könnte. Allerdings gelang es bisher diversen Studien unterschiedlicher

Methodik, Korrelationen zwischen der PANSS-Negativsymptom-Skala und verschiedenen Parametern anterior-zingulärer Aktivität und Integrität aufzuzeigen.

III.1.6.2 Negativsymptomatik und Bildgebungsuntersuchungen

So fanden z.B. Ashton und Mitarbeiter (2000) in einer Untersuchung mittels Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) eine negative Korrelation der PANSS-Negativsymptom-Skala zum regionalen zerebralen Blutfluss im ACC (BA 32). Weitere SPECT-Studien (Andreasen et al., 1992; Lewis et al., 1992) fanden negative Korrelation der Negativsymptomatik zum rCBF im medialen Frontalkortex (zu welchem auch das ACC gehört). Eine kombinierte Studie mittels SPECT und PET (Sabri et al., 1997) erbrachte jedoch bei nur einem einzigen Symptom der PANSS-Negativ-Skala (stereotype Gedanken) eine Korrelation des rCBF im ACC, sowie mit einigen Symptomen der Positiv-Skala. Es fanden sich jedoch auch positive Korrelationen mit anderen Symptomen der Positiv-Skala, was zeigt, dass gerichtete Hypothesen zwischen der Aktivität des ACC und der Ausprägung der Positiv- und Negativsymptomatik nicht ohne weiteres formulierbar sind.

Inwieweit der rCBF mit der mittels Magnetresonanzspektroskopie gemessenen Glutamatkonzentration in Zusammenhang steht, ist jedoch bisher nicht hinreichend geklärt. Studien, welche die Glutamatkonzentration im ACC mit der Pathophysiologie in Beziehung setzen, sind sehr rar. Immerhin konnte eine Untersuchung mittels 3-Tesla-¹H-MRS (Matsuzawa et al., 2008) eine signifikante negative Korrelation zwischen der Glutathion-Konzentration im posterioren medialen Frontalkortex (was auch in etwa der Volumenpositionierung der vorliegenden Arbeit entspricht) und der Negativsymptomatik - operationalisiert mittels SANS (Andreasen et al, 1989) und BPRS (Overall und Gorham, 1962)- feststellen. Glutathion nimmt wichtige Funktionen in der glutamatergen Neurotransmission wahr und wird über einige Zwischenschritte aus Glutamat synthetisiert (zur Übersicht siehe Aoyama et al., 2008).

III.1.6.3 N-Azetyl-Aspartat und Psychopathologie

Die bereits zitierte 4-Tesla-¹H-MRS-Studie von Théberge et al. (2003) konnte lediglich einen positiven Zusammenhang zwischen der NAA-Konzentration im ACC und der Dauer der Positivsymptomatik finden. Auch Yamasue und Mitarbeiter (2002) fanden nur einen negativen Zusammenhang zwischen dem NAA / Kreatinin-Verhältnis im ACC und dem

Ausmaß der Affektverflachung ihrer schizophrenen Probanden. Offensichtlich lassen sich Korrelationen zwischen der Psychopathologie und der Konzentration des NAAs im ACC im Allgemeinen leichter finden, als dies für die Glutamatkonzentration der Fall ist (siehe hierzu auch Sigmudsson et al., 2003). Ob das NAA tatsächlich ein valideres neurobiologisches Korrelat der Psychopathologie darstellt, oder ob der Schwerpunkt bisheriger MRS-Studien eher aufgrund technischer Limitationen (insbesondere der Magnetfeldstärke) auf dem NAA liegt, bedarf weiterer Untersuchungen. Es konnte jedoch in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls keine Beziehung zwischen der Symptomatik und der NAA-Konzentration gefunden werden.

III.1.7 Limitationen der vorliegenden Arbeit und

III.1.7.1 Eingeschränkte Aussagefähigkeit von fMRT und MRS

Eine der wichtigsten Limitationen der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass hier mittels fMRT und MRS zwei Parameter gemessen wurden, deren Aussagekraft über die ihnen möglicherweise zugrunde liegenden Mechanismen, die dopaminerge und glutamaterge Neurotransmission, begrenzt und umstritten ist. Was den Zusammenhang zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens im Kontext von Belohnungsparadigmen und dopaminergem Neurotransmission betrifft, so konnten zwar immer mehr direkte und indirekte Hinweise für einen hohen Varianz aufklärenden Anteil der Dopamintransmission erbracht werden (Knutson und Gibbs, 2007; Schott et al., 2008), doch bedarf es noch weiterer Forschung, um diesen Zusammenhang zu validieren.

Zum anderen ist die Beziehung zwischen der Gesamtglutamatkonzentration innerhalb eines bestimmten Volumens und dem des innerhalb der Synapse aktiven Glutamats bisher nicht hinreichend geklärt. Schließlich befindet sich das mittels MRS gemessene Glutamat sowohl innerhalb der Präsynapse als auch innerhalb der Astrozyten und nur zu einem geringen Anteil innerhalb des synaptischen Spalts. Wieviel davon wiederum zu den Rezeptoren der Postsynapse gelangt, ist ebenfalls unklar (zur Übersicht siehe Schubert et al., 2004 und Hyder et al., 2006, Magistretti und Pellerin, 1999). Ferner muss an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die Glutamatkonzentration einen über die Lebensspanne stabilen Parameter darstellt (Pouwels et al., 1999; Banay-Schwartz et al., 1992), wohingegen der BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens stetigen Veränderungen unterliegt.

Dies könnte dazu verleiten, den BOLD-Kontrast als eine von der Glutamatkonzentration im ACC abhängige Variable zu betrachten, doch lässt die bisher nicht eindeutig geklärte Beziehung zwischen beiden Arealen diese Schlussfolgerung nicht ohne weiteres zu. In diesem Zusammenhang sei noch die von Vul et al (2009) vorgenommene fMRT-Metanalyse erwähnt, mit welcher die Autoren heftige Kritik an der Praxis übten, bereits in der „Whole-Brain-Analyse“ gefundene signifikante Voxel auszuwählen und um diese „Regions of Interest“ zu legen, und diese anschließend miteinander zu korrelieren. Dieses Vorgehen erzeuge „unwahrscheinlich hohe“ Korrelationen (in der unveröffentlichten Version der Publikation noch als „Voodoo“-Korrelationen bezeichnet) zwischen den Aktivierungen derart in Beziehung gesetzter Gehirnareale. Eine derartige Auswahl von ROIs führt in der Tat zu Verzerrungen und führt daher zu Überschätzungen der Korrelationen, auch wenn diese Verzerrungen weniger ausgeprägt sind, als dies Vul und Mitarbeiter behaupten (Poldrack und Mumford, 2009). Darüber hinaus kritisieren die Autoren nur ein bestimmtes Vorgehen, nämlich das nachträgliche Definieren von ROIs um signifikante Voxel. Das hypothesengeleitete, vorherige Definieren einer ROI ist hingegen zulässig. Nun wurde für die vorliegende Arbeit zwar eine dynamische (um den signifikantesten Voxel einer definierten Region gelegte) ROI verwendet, jedoch wurde bereits im Vorfeld der Untersuchung festgelegt, dass diese beide Nuclei accumbentes zu umfassen habe. Es handelt sich folglich um hypothesengeleitetes Vorgehen, so dass der Verdacht einer „Voodoo“-Korrelation nicht gegen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu hegen ist.

Trotz aller Einschränkungen stellt die Magnetresonanztomographie die bisher einzige non-invasive Methode dar, In-vivo-Konzentrationen von Neurotransmittern und ihren Metaboliten valide zu erfassen, und bietet daher einen vielversprechenden Ansatz der Gehirnforschung, biologische Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen und mit ihnen einhergehender kognitiver und motivationaler Störungen zu untersuchen.

III.1.7.2 Probandenrekrutierung

Die Art und Weise, wie die Patienten und gesunden Probanden zur Teilnahme an dieser Studie gelangten, stellt bereits einen für die Interpretation der Ergebnisse entscheidenden Artefakt dar. Die freiwillige Kontaktherstellung zum FETZ setzt ein gewisses Maß an sozialer Integration (z.B. Kontakt zu einem Arzt oder einer psychosozialen Einrichtung) sowie ein Minimum an Einsicht in die eigene Symptomatik und Behandlungsbereitschaft voraus. Für

diese Untersuchung wurden nur Patienten zugelassen, die sich einer relativ umfangreichen (und daher langwierigen) Diagnoseprozedur (siehe Methodenteil) unterzogen hatten. Es erlangten daher nur die Daten von Patienten Eingang in die Untersuchung, die ein hohes Maß an Kooperationsbereitschaft und ein Mindestmaß an sozialer Funktionsfähigkeit besaßen. Da motivationale Störungen im Mittelpunkt der vorliegenden Untersuchung standen, ist diese Stichprobenverzerrung sicherlich von nicht geringer Bedeutung.

III.1.7.3 Substanzkonsum

Ein weiteres Problem bei der Rekrutierung der Probanden bestand in der wenig reliablen Erfassbarkeit zurückliegenden Substanzkonsums. Zwar wurden gesunde Probanden mit Missbrauch oder Abhängigkeit in der Vorgeschichte von der Studie ausgeschlossen, dies war jedoch für die schizophrenen Probanden nicht möglich, da sonst die Rekrutierung einer hinreichend großen Stichprobe gescheitert wäre. Die Voraussetzung einer vierwöchigen Abstinenz (welche auch mittels Drogen-Screening überprüft wurde) stellte die Untersuchung bereits vor enorme Herausforderungen. Als besonders problematisch erweisen sich für die Interpretation der Ergebnisse Patienten, die bereits während der pubertären Hirnreifungsphase hochfrequent Cannabis und andere Substanzen konsumiert haben, da vor allem der mediale präfrontale Kortex und das ventrale Striatum in dieser Entwicklungsphase eine besonders hohe Dichte an Cannabinoid-Rezeptoren aufweisen und hoch vulnerabel auf exogene Cannabinoide reagieren (Paus et al, 2005). Persistierende neurokognitive Defizite sowie Volumenveränderungen der Grauen Substanz und ein erhöhtes Psychoserisiko scheinen in erster Linie bei Menschen mit einem Konsumbeginn vor dem 16. / 17. Lebensjahr zu bestehen, also einer Zeit, in der bedeutsame Entwicklungsprozesse des jugendlichen Gehirns stattfinden. Gerade in dieser Zeit werden Reifungsprozesse höherer kognitiver Funktionen, sozialer Informationsverarbeitung, planerischen Denkens, Handlungskontrolle und die verbesserte Aufrechterhaltung von Motivation ohne unmittelbare Anwesenheit belohnender Reize vollzogen (zur Übersicht siehe Gudlowski und Lautenschlager, 2008).

Auch das Endocannabinoidsystem erreicht in dieser Phase seine höchste Rezeptordichte und ist umfangreich an diesen Prozessen beteiligt. Eine langfristige Schädigung dieses Systems (z. B. durch Herabregulierung und Desensitisierung von CB₁-Rezeptoren durch Zufuhr von exogenen Cannabinoiden) in dieser kritischen Entwicklungsperiode stellt somit eine Grundlage zukünftiger neurophysiologischer und neurokognitiver Defizite als auch einer

Erhöhung des Psychoserisikos dar (zur Übersicht siehe Solowij, 1998; Gudlowski und Lautenschlager, 2008). Aus diesem Grunde können die in der vorliegenden Untersuchung gefundenen Gruppenunterschiede nur mit Einschränkungen auf die schizophrene Erkrankung der Patienten attribuiert werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung konnten ferner nicht um Variablen „Alter bei Konsumbeginn“ und „Dauer des Konsums“ bereinigt werden, da diese Variablen (insbesondere die Konsumdauer) nur bei wenigen Probanden hinreichend genau erfasst werden konnten, da viele Probanden einen über die Jahre sehr variablen und teilweise durch Abstinenzphasen unterbrochenen Konsum aufwiesen. Der Einbezug dieser Variablen im Rahmen einer Kovarianzanalyse hätte aufgrund der geringen verbleibenden Stichprobengröße zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt. Die gerechneten Korrelationen zwischen diesen Variablen und den Glutamatkonzentrationen oder dem BOLD-Kontrast sind aufgrund der Stichprobenunterschiede zwischen den Gruppen und den einzelnen Volumina nur mit Vorsicht zu interpretieren.

III.1.7.4 Therapeutischer Ausblick

Wie bereits erwähnt, stellt die Negativsymptomatik der Schizophrenie die Pharmakotherapie vor große Herausforderungen. Vor dem Hintergrund des oben beschriebenen Modells der NMDA-R-Hypoaktivität stellt dieser Rezeptor ein Ziel psychopharmakologischer Interventionen dar. Bereits marktgängige glutamaterg wirksame Antipsychotika wie Clozapin und Haloperidol scheinen einen korrigierenden Einfluss auf akute Störungen des PFC infolge von PCP-Applikation zu haben, zeichnen sich jedoch durch ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil aus (Kargieman et al., 2007).

Interessante Ansätze fokussieren z.B. die Glyzin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors, Glyzin, Glyzin-Agonisten (z.B. D-Serin) und Glyzin-Wiederaufnahmehemmer werden bereits als mögliche antipsychotische und die Negativsymptomatik reduzierende Substanzen diskutiert (zur Übersicht siehe Millan et al., 2005). Auch antipsychotische Substanzen, die stimulierend auf bestimmte Dopamin-Rezeptortypen wirken, wie z.B. das Aripiprazol (Dopamin-D₃-Rezeptor; Tadori et al., 2008) könnten zu einer verbesserten Interaktion zwischen präfrontalem Kortex / ACC und dem Belohnungssystem beitragen, wengleich sich ihr Einsatz eher für bereits stabilisierte Patienten mit gering ausgeprägter Positivsymptomatik zu eignen scheint.

IV ZUSAMMENFASSUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Die modernen bildgebenden Verfahren Ende des letzten Jahrhunderts machten es möglich, menschliche Hirnfunktionen in vivo qualitativ und quantitativ immer genauer zu erfassen. Die Einführung der Magnetresonanztomographie eröffnete hierbei die Möglichkeit, neurobiologische Korrelate des menschlichen Verhaltens zu untersuchen. In diesem Zusammenhang wird auch diskutiert, dass Symptome psychiatrischer Erkrankungen mit veränderten neuronalen Aktivierungsmustern und Neurotransmitterkonzentrationen bestimmter Regionen einher gehen. So sollen die für die Diagnostik der Schizophrenie in der Regel wegweisenden Positivsymptome (wie z.B. Wahn und Halluzinationen) mit Veränderungen mesolimbischer Aktivierungsmuster unter Einbeziehung des Nucleus accumbens in Zusammenhang stehen. Hierbei ist von besonderem Interesse, dass der Nucleus accumbens Teil des so genannten Belohnungssystems ist, so dass neben Positivsymptomen auch Veränderungen der Motivation, Konzentration und der Lernbereitschaft bei schizophrenen Patienten über die Störung dieser Struktur erklärbar sein können. Wobei letztendlich die integrale „Bewertung“ belohnungsanzeigender Reize den präfrontalen kortikalen Strukturen, und in besonderer Weise dem anterioren Zingulum, zuzurechnen ist, die ebenfalls in den Erkrankungsprozess einbezogen sind.

Zur Zeit können wir aber die während belohnungsassoziierter Lernprozesse in kortikalen und subkortikalen Hirnstrukturen nachweisbaren Aktivierungen, die in einem funktionellen Zusammenhang stehen, nur zum Teil erklären. Tierexperimentelle Daten schreiben diese Aktivierungen den schnell entladenden Dopaminneuronen im ventralen Tegmentum und der Substantia nigra des Mesenzephalons zu. Diese Aktivierungen können auch bei Konditionierungsaufgaben von belohnungsankündigenden Stimuli ausgelöst werden (Schultz, 1998). Bereits in der Antizipationsphase potentiell belohnender Reize werden, vermutlich zur Berechnung von Prädiktionsabweichungen, dopaminerge Signale in der VTA generiert und modulieren das ventrale Striatum, insbesondere den Nucleus accumbens. Von Interesse ist natürlich auch die Modulation der dopaminergen Aktivität durch andere Neurotransmitter. Sowohl in vitro, als auch in vivo gibt es Hinweise auf eine modulierende Interaktion zwischen den Neurotransmittern Dopamin und Glutamat. Beim Menschen stammen die Erkenntnisse über die Wirkung und Verbreitung des Glutamats zum größten Teil aus postmortem-, Liquor- oder Magnetresonanztomographie- (MRS-) Untersuchungen und machen funktionelle Aussagen schwer. Es gibt jedoch zahlreiche Hinweise, dass glutamaterge Neurone des

präfrontalen Kortex und des anterioren Zingulums die Dopaminausschüttung im ventralen Striatum direkt und indirekt beeinflussen. Ferner wird angenommen, dass eine Rückmeldung aus dem ventralen Striatum (über den Thalamus) an den präfrontalen Kortex und das anteriore Zingulum erfolgt, und dass diese gegenseitige Modulation bei Erkrankungen wie der Schizophrenie beeinträchtigt ist. Während der dorsolaterale präfrontale und der orbitofrontale Kortex das ventrale Striatum hauptsächlich über den Nucleus caudatus modulieren, projiziert das mit den beiden erstgenannten präfrontalen Regionen eng assoziierte anteriore Zingulum direkt zum Nucleus accumbens (Masterman und Cummings, 1997). Ziel der Dissertation war es, Hinweise über den Zusammenhang zwischen der glutamatergen Neurotransmission des ACC und belohnungsassoziierter Dopaminausschüttung im Nucleus accumbens bei gesunden Probanden und bei unmedizierten schizophrenen Patienten zu erlangen.

Es wurden jeweils 23 gesunde Probanden und unmedizierte schizophrene Patienten mittels Protonen-Magnetresonanztomographie ($^1\text{H-MRS}$) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) an einem 3-Tesla Bruker Medspect Tomographen der Physikalisch Technischen Bundesanstalt (PTB) Berlin untersucht. In einer Sitzung wurden die Spektren aus dem anterioren Zingulum, dem linken Hippokampus und dem linken Nucleus accumbens, schließlich die Echoplanar Imaging- (EPI-) Bilder aus einem monetären Gewinnspiel mit Reaktionsverzögerung (Antizipationsphase; Knutson et al., 2000) erhoben. Zur Annahme eines potentiellen Zusammenhangs zwischen präfrontaler Glutamataktivität (repräsentiert durch den Surrogatparameter der ACC-Glutamatkonzentration) und der Dopaminaktivität im Nucleus accumbens (abgebildet durch die Aktivierung während der Antizipationsphase zwischen gewinnanzeigendem Reiz und Reaktionszeitpunkt) wurde eine Korrelationsanalyse mit den Glutamatkonzentrationen und dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens, getrennt für gesunde und schizophrene Probanden gerechnet. Dabei wurde von einem Zusammenhang zwischen der Glutamatkonzentration im anterioren Zingulum und dem BOLD-Kontrast (Gewinnbedingung vs. neutrale Bedingung) im Nucleus accumbens bei den gesunden Kontrollprobanden, jedoch nicht von einem derartigen Zusammenhang bei den schizophrenen Patienten ausgegangen. Weitere explorative Fragestellungen bezogen sich auf eine möglicherweise reduzierte Aktivität des Nucleus accumbens bei der Antizipation gewinnanzeigender Reize im Vergleich zu Gesunden, veränderte Glutamatkonzentrationen in den gemessenen Volumina und potentielle Korrelationen eben genannter Parameter mit der Psychopathologie der schizophrenen Probanden.

Es bestand bei den gesunden Probanden eine signifikante negative Korrelation zwischen der Glutamatkonzentration im anterioren Zingulum und dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens (Gewinn vs. neutrale Bedingung), nicht hingegen bei den schizophrenen Patienten. Für den Hippokampus und den Nucleus accumbens konnte hingegen weder für Gesunde noch für Schizophrene eine signifikante Korrelation zwischen Glutamatkonzentration und BOLD-Kontrast gefunden werden. Darüber hinaus bestand bei den Gesunden ein signifikant höherer BOLD-Kontrast während der Antizipationsphase als bei den schizophrenen Patienten. Ferner bestand für beide Gruppen eine signifikante positive Korrelation zwischen Alter und BOLD-Kontrast. Es bestand kein Gruppenunterschied in Bezug auf die Glutamatkonzentration in allen drei Volumina. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens bzw. der Glutamatkonzentration in den gemessenen Volumina und der Positiv- bzw. Negativsymptomatik. Die Ergebnisse wurden in das Modell der NMDA-R-Hypoaktivität (Olney und Farber, 1995) integriert und sowohl auf der Ebene der VTA, des Nucleus accumbens, des Thalamus als auch des anterioren Zingulums diskutiert. Ferner wurde dies mit der Annahme einer gestörten Balance zwischen Dopamin-D₁- und Dopamin-D₂-Rezeptoraktivität und dysfunktionalen hippocampalen Filterprozessen zu einem erweiterten Modell striato-thalamo-kortikaler Filterstörungen integriert und mit der Psychopathologie und dem Alterseffekt in Beziehung gesetzt.

LITERATUR

- Abi-Dargham A (2004): Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 7 (Suppl. 1): 1–5.
- Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, van Dyck CH, Charney DS, Innis RB, Laruelle M (1998): Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *American Journal Psychiatry* 155: 761-767.
- Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang DR, Keilp J, Kochan L, Van Heertum R, Gorman JM, Laruelle M (2002): Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *Journal of Neuroscience* 22(9): 3708-3719.
- Alelú-Paz R, Giménez-Amaya JM (2008): The mediodorsal thalamic nucleus and schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 33(6): 489-498. Review.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986): Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience* 9:357-381.
- Andreasen NC (1989): The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *British Journal of Psychiatry (Suppl. 7)*: 49-58. Review.
- Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW 2nd, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS (1992): Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Archives of General Psychiatry* 49(12): 943-958.
- Angrist B, van Kammen DP (1984): CNS stimulants as a tool in the study of schizophrenia. *Trends in Neuroscience* 7: 388-390.
- Aoyama K, Watabe M, Nakaki T (2008): Regulation of neuronal glutathione synthesis. *Journal of Pharmacological Sciences* 108(3): 227-238. Review.
- Ashburner J, Friston KJ (2003): Image segmentation. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith C, Dolan R, Friston KJ, Price CJ, Zeki S, Ashburner J, Penny WD (Hrsg.): *Human Brain Function (2. Aufl.) Academic Press*, London.
- Ashton L, Barnes A, Livingston M, Wyper D; Scottish Schizophrenia Research Group (2000): Cingulate abnormalities associated with PANSS negative scores in first episode schizophrenia. *Behavioral Neurology* 12(1-2): 93-101.
- Assadi SM, Yücel M, Pantelis C (2009): Dopamine modulates neural networks involved in effort-based decision-making. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 33(3): 383-393.
- Banay-Schwartz M, Lajtha A, Palkovits M (1992): Regional distribution of glutamate and aspartate in adult and old human brain. *Brain Research* 594: 343–346.
- Beckers K, Behrends U, Canavan A (1992): Deutsche Version des Rivermead Behavioral Memory Test. *Thames Valley Test Company*, Bury St. Edmunds.

- Belujon P, Grace AA (2008): Critical role of the prefrontal cortex in the regulation of hippocampus-accumbens information flow. *Journal of Neuroscience* 28(39): [9797-9805](#).
- Benes FM (2000): Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Research Reviews* 31(2-3): [251-269](#). Review.
- Benes FM (1991): Evidence for neurodevelopment disturbances in anterior cingulate cortex of post-mortem schizophrenic brain. *Schizophrenia Research* 5: [187-188](#).
- Benes FM (1995): Altered glutamatergic and GABAergic mechanisms in the cingulate cortex of the schizophrenic brain. *Archives of General Psychiatry* 52: [1015-1018](#).
- Benes FM, Bird ED (1987): An analysis of the arrangement of neurons in the cingulate cortex of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry* 44: [608-616](#).
- Bortz J (1999): *Statistik für Sozialwissenschaftler (5. Aufl.)*. Springer, Berlin.
- Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, Weinberger DR, Weisenfeld N, Malhotra AK, Eckelman WC, Pickar D (1997): Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: Evidence from a novel positron emission tomography method. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94: [2569-2574](#).
- Brett M, Anton J-L, Valabregue R, Poline J-B (2002): Region of interest analysis using an SPM toolbox (abstract). Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Sendai, Japan. Available on CD-ROM. *NeuroImage* 16(2).
- Bussey TJ, Everitt BJ, Robbins TW (1997): Dissociable effects of cingulate and medial frontal cortex lesions on stimulus-reward learning using a novel Pavlovian autoshaping procedure for the rat: implications for the neurobiology of emotion. *Behavioral Neuroscience* 111(5): [908-919](#).
- Bush G, Luu P, Posner I (2000): Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 4(6): [215-222](#).
- Carlson NR (2004): *Physiologische Psychologie (8 Aufl.)*. Pearson Studium, München.
- Carlsson M, Carlsson A (1999): Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia - implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends in Neuroscience* 13(7): [272-276](#).
- Carlsson A, Hansson LO, Waters N, Carlsson ML (1997): Neurotransmitter aberrations in schizophrenia: new perspectives and therapeutic implications. *Life Science* 61(2): [75-94](#).
- Carlsson A, Lindqvist M (1963): Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacologica Toxicologica* 20: [140-144](#).
- Cepeda C, Hurst RS, Altemus KL, Flores-Hernández J, Calvert CR, Jokel ES, Grandy DK, Low MJ, Rubinstein M, Ariano MA, Levine MS (2001): Facilitated glutamatergic transmission in the striatum of D2 dopamine receptor-deficient mice. *Journal of Neurophysiology* 85(2): [659-670](#).

- Cepeda C, Levine MS (1998): Dopamine and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in the neostriatum. *Developmental Neuroscience* 20(1): [1-18](#).
- Chen YI, Ren J, Wang FN, Xu H, Mandeville JB, Kim Y, Rosen BR, Jenkins BG, Hui KK, Kwong KK (2008): Inhibition of stimulated dopamine release and hemodynamic response in the brain through electrical stimulation of rat forepaw. *Neuroscience Letters* 431: [231-235](#).
- Choi JK, Chen YI, Hamel E, Jenkins BG (2006): Brain hemodynamic changes mediated by dopamine receptors: Role of the cerebral microvasculature in dopamine-mediated neurovascular coupling. *Neuroimage* 30(3): [700-712](#).
- Cobb SR, Buhl EH, Halasy K, Paulsen O, Somogyi P (1995): Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. *Nature* 378(6552): [75-78](#).
- Cochran SM, Kennedy M, McKerchar CE, Steward LJ, Pratt JA, Morris BJ (2003): Induction of metabolic hypofunction and neurochemical deficits after chronic intermittent exposure to phencyclidine: differential modulation by antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 28(2): [265-275](#).
- Cooper JR, Bloom FE, Roth RH (2003): *The Biochemical Basis of Neuropharmacology* (8. Aufl.). Oxford University Press, New York.
- Creese I, Burt DR, Snyder SH (1976): Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 19: [481-483](#).
- Critchley HD, Melmed RN, Featherstone E, Mathias CJ, Dolan RJ (2001): Brain activity during biofeedback relaxation: a functional neuroimaging investigation. *Brain* 124(5): [1003-1012](#).
- Danbolt NC (2001): Glutamate uptake. *Progress in Neurobiology* 65(1): [1-105](#). Review.
- Danielsen ER, Henriksen O (1994): Absolute quantitative proton NMR spectroscopy based on the amplitude of the local water suppression pulse. Quantification of brain water and metabolites. *NMR in Biomedicine* 7(7): [311-318](#).
- De Keyser J, Claeys A, de Backer J-P, Ebinger G, Roels F, Vauquelin G (1988): Autoradiographic localization of D1 and D2 dopamine receptors in the human brain. *Neuroscience Letters* 91: [142-147](#).
- Del Arco A, Segovia G, Mora F (2000): Effects of endogenous glutamate on extracellular concentrations of taurine in striatum and nucleus accumbens of the awake rat: involvement of NMDA and AMPA/kainate receptors. *Amino Acids* 19(3-4): [729-738](#).
- Deutch AY (1992): The regulation of subcortical dopamine systems by the prefrontal cortex: interactions of central dopamine systems and the pathogenesis of schizophrenia. *Journal of Neural Transmission* 36 (Suppl.): [61-89](#). Review.
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA (1995): Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118(1): [279-306](#).
- Di Chiara G. (Hrsg., 2002): *Dopamine in the CNS. Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Heidelberg.

- Dosenbach NU, Visscher KM, Palmer ED, Miezin FM, Wenger KK, Kang HC, Burgund ED, Grimes AL, Schlaggar BL, Petersen SE (2006): A core system for the implementation of task sets. *Neuron* 50(5): [799-812](#).
- Durstewitz D, Seamans JK (2008): The dual-state theory of prefrontal cortex dopamine function with relevance to catechol-o-methyltransferase genotypes and schizophrenia. *Biological Psychiatry* 64(9):[739-749](#). Review.
- Durstewitz D, Seamans JK, Sejnowski TJ (2000a): Neurocomputational models of working memory. *Nature Neuroscience* 3 (Suppl.): [1184-1191](#). Review.
- Durstewitz D, Seamans JK, Sejnowski TJ (2000b): Dopamine-mediated stabilization of delay-period activity in a network model of prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology* 83(3): [1733-1750](#).
- Elster C, Schubert F, Link A, Walzel M, Seifert F, Rinneberg H (2005): Quantitative magnetic resonance spectroscopy: semi-parametric modeling and determination of uncertainties. *Magnetic Resonance in Medicine* 53(6): [1288-1296](#).
- Ferry AT, Ongür D, An X, Price JL (2000): Prefrontal cortical projections to the striatum in macaque monkeys: evidence for an organization related to prefrontal networks. *Journal of Comparative Neurology* 425(3): [447-470](#).
- Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W (2003): Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299(5614): [1898-1902](#).
- Floresco SB (2007): Dopaminergic regulation of limbic-striatal interplay. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 32(6): [400-411](#). Review.
- Förlst H (2005): Frontalhirn: Funktionen und Erkrankungen (1. Aufl.) Springer, Berlin, Heidelberg.
- Fornito A, Yücel M, Dean B, Wood SJ, Pantelis C (2008): Anatomical abnormalities of the anterior cingulate cortex in schizophrenia: bridging the gap between neuroimaging and neuropathology. *Schizophrenia Bulletin* 35(5):[973-993](#).
- Fox PT, Lancaster JL (2002): Opinion: Mapping context and content: the BrainMap model. *Nature Reviews Neuroscience* 3(4): [319-321](#).
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ (1995): Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* 2: [189-210](#).
- Gadian DG (1995): NMR and its applications to living systems (2. Aufl.). Oxford university Press, New York.
- Giertler (2003): Die Rolle des Nucleus accumbens bei der Akquisition und Expression von instrumentellem Verhalten der Ratte. Universität Stuttgart: Dissertationsschrift.
- Gigg J, Tan AM, Finch DM (1992): Glutamatergic excitatory responses of anterior cingulate neurons to stimulation of the mediodorsal thalamus and their regulation by GABA: an in vivo iontophoretic study. *Cerebral Cortex* 2(6): [477-484](#).
- Goldman-Rakic PS (1996): Regional and cellular fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93(24): [13473-13480](#).

- Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, Siever LJ, Williams GV (2004): Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology (Berlin)* 174(1): 3-16. Review.
- Goldman-Rakic PS, Funahashi S, Bruce CJ (1990): Neocortical memory circuits. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 55: 1025-1038. Review.
- Gottesmann II (1991): Schizophrenia genesis: The origins of madness. *WH Freeman & Company*, New York.
- Grace AA (1991): Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*. 41(1): 1-24.
- Grace, AA (2000): The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction* 95 (Suppl. 2): 119-128.
- Green AI, Noordsy DL, Brunette MF, O'Keefe C (2008): Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic intervention. *Journal of Substance Abuse Treatment* 34(1): 61-71.
- Gudlowski Y, Lautenschlager M (2008): Einflüsse von Cannabiskonsum auf die Gehirnentwicklung und das Erkrankungsrisiko für schizophrene Psychosen. *Das Gesundheitswesen* 70(11): 653-767.
- Hahlweg K, Dose M (1998): Schizophrenie. *Hogrefe*, Göttingen.
- Härtling C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J (2004): Der Wechsler Gedächtnis Test - Revidierte Fassung. *Hans Huber-Verlag*, Bern.
- Heinz A, Braus DF, Romero B, Gallinat J, Puls I, Juckel G, Weinberger DR (2004): Genetic and pharmacological effects on prefrontal cortical function in schizophrenia. *Nervenarzt* 75(9): 845-856. Review.
- Helmstaedter C, Lendt M, Lux S (2001): Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. *Beltz Test*, Göttingen.
- Holcomb HH, Lahti AC, Medoff DR, Cullen T, Tamminga CA (2005): Effects of noncompetitive NMDA receptor blockade on anterior cingulate cerebral blood flow in volunteers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 30(12): 2275-2282.
- Holmes AP, Friston KJ (1998): Generalisability, random effects and population inference. *Neuroimage* 7: 754.
- Homayoun H, Moghaddam B (2007): NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience* 27(43): 11496-11500.
- Hyder F, Patel AB, Gjedde A, Rothman DL, Behar KL, Shulman RG (2006): Neuronal-glial glucose oxidation and glutamatergic-GABAergic function. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 26(7): 865-877. Review.
- Ibrahim HM, Hogg AJ Jr, Healy DJ, Haroutunian V, Davis KL, Meador-Woodruff JH (2001): Ionotropic glutamate receptor binding and subunit mRNA expression in thalamic nuclei in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157(11): 1811-1823.
- Javitt DC, Zukin SR (1991): Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 148(10): 1301-1308. Review.

- Jentsch JD, Roth RH (1999): The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20(3): [201-225](#).
- Jentsch JD, Tran A, Taylor JR, Roth RH (1998): Prefrontal cortical involvement in phencyclidine-induced activation of the mesolimbic dopamine system: behavioral and neurochemical evidence. *Psychopharmacology (Berlin)* 138(1): [89-95](#).
- Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Wüstenberg T, Villringer A, Knutson B, Wrase J, Heinz A (2006): Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage* 29(2): [409-416](#).
- Kaasinen V, Kemppainen N, Nägren K, Helenius H, Kurki T, Rinne JO (2002): Age-related loss of extrastriatal dopamine D(2)-like receptors in women. *Journal of Neurochemistry* 81(5): [1005-1010](#).
- Kaasinen V, Nägren K, Hietala J, Farde L, Rinne JO (2001): Sex differences in extrastriatal dopamine D(2)-like receptors in the human brain. *American Journal of Psychiatry* 158(2): [308-311](#).
- Kaasinen V, Rinne JO (2002): Functional imaging studies of dopamine system and cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 26(7): [785-793](#). Review.
- Kalivas P, Volkow N (2005): The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry* 162: [1403-1413](#).
- Kargieman L, Santana N, Mengod G, Celada P, Artigas F (2007): Antipsychotic drugs reverse the disruption in prefrontal cortex function produced by NMDA receptor blockade with phencyclidine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(37): [14843-14848](#).
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13(2): [261-276](#).
- Kegeles LS, Shungu DC, Anjilvel S, Chan S, Ellis SP, Xanthopoulos E, Malaspina D, Gorman JM, Mann JJ, Laruelle M, Kaufmann CA (2000): Hippocampal pathology in schizophrenia: magnetic resonance imaging and spectroscopy studies. *Psychiatry Research* 98(3): [163-175](#).
- Kegeles LS, Martinez D, Kochan LD, Hwang DR, Huang Y, Mawlawi O, Suckow RF, Van Heertum RL, Laruelle M (2002): NMDA antagonist effects on striatal dopamine release: positron emission tomography studies in humans. *Synapse* 43(1): [19-29](#).
- Kiebel SJ, Klöppel S, Weiskopf N, Friston KJ (2007): Dynamic causal modeling: a generative model of slice timing in fMRI. *Neuroimage* 34(4): [1487-1496](#).
- Kirschstein, Timo (2008): How is the EEG generated? *Das Neurophysiologie-Labor* 30(1): [29-37](#).
- Kitai ST (1981): Anatomy and physiology of the neostriatum. *Advances in Biochemical Psychopharmacology* 30: [1-21](#).
- Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D (2001): Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience* 21(16). RC159: [1-5](#).
- Knutson B, Gibbs SE (2007): Linking nucleus accumbens dopamine and blood oxygenation. *Psychopharmacology (Berlin)* 191(3): [813-822](#). Review.

- Knutson B, Taylor J, Kaufman M, Peterson R, Glover G (2005): Distributed neural representation of expected value. *Journal of Neuroscience* 25(19): 4806-4812.
- Knutson B, Westdorp A, Kaiser E, Hommer D (2000): fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *Neuroimage* 12(1): 20-27.
- Knutson B, Wimmer GE (2007): Splitting the difference: how does the brain code reward episodes? *Annals of the New York Academy of Sciences* 1104: 54-69. Review.
- Kraepelin E (1919): *Manic Depressive Insanity and Paranoia*. Livingstone, Edinburgh.
- Lanfermann H, Herminghaus S, Pilatus U, Raab P, Wagner S, Zanella FE (2002): Grundlagen der 1H-MR-Spektroskopie intrakranieller Tumoren. *Klinische Neuroradiologie* 1: 1-17.
- Lapish CC, Kroener S, Durstewitz D, Lavin A, Seamans JK (2007): The ability of the mesocortical dopamine system to operate in distinct temporal modes. *Psychopharmacology (Berlin)* 191(3): 609-625. Review.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R (1999): Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biological Psychiatry* 46: 56-72.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB (1996): Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93: 9235-9240.
- Laruelle M, Frankle WG, Narendran R, Kegeles LS, Abi-Dargham A (2005): Mechanism of action of antipsychotic drugs: from dopamine D2 receptor antagonism to glutamate NMDA facilitation. *Clinical Therapeutics* 27 (Suppl. A): 16-24. Review.
- Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A (2003): Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1003: 138-158. Review.
- Levander T (1994): Overcoming the neuroleptic-induced deficit syndrome: clinical observations with remoxipride. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 380 (Suppl.): 64-67.
- Leopold DA (2009): Pre-emptive blood flow. *Nature Neuroscience* 457: 387-388.
- Lewis SW, Ford RA, Syed GM, Reveley AM, Toone BK (1992): A controlled study of 99mTc-HMPAO single-photon emission imaging in chronic schizophrenia. *Psychological Medicine* 22(1): 27-35.
- Lindvall O, Björklund A (1983): Dopamine- and norepinephrine-containing neuron systems: their anatomy in the rat brain. In: Emson P (Hrsg.): *Chemical Neuroanatomy*. Raven Press, New York.
- Lisman JE, Coyle JT, Green RW, Javitt DC, Benes FM, Heckers S, Grace AA (2008): Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends in Neurosciences* 31(5): 234-342. Review.
- Logothetis NK (2003): The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *Journal of Neuroscience* 23(10): 3963-3971.

- Logothetis NK, Pfeuffer (2004): On the nature of the BOLD fMRI contrast mechanism. *Magnetic Resonance Imaging* 22(10): 1517-1531.
- Logothetis NK, Wandell BA (2004): Interpreting the BOLD signal. *Annual Reviews of Physiology* 66: 735-769.
- Longe O, Senior C, Rippon G (2009): The lateral and ventromedial prefrontal cortex work as a dynamic integrated system: evidence from fMRI connectivity analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience* 21(1): 141-154.
- Magistretti PJ, Pellerin L (1999): Astrocytes Couple Synaptic Activity to Glucose Utilization in the Brain. *News in Psychological Sciences* 14:177-182.
- Mancevski B, Keilp J, Kurzon M, Berman RM, Ortakov V, Harkavy-Friedman J, Rosoklija G, Dwork AJ (2007): Lifelong course of positive and negative symptoms in chronically institutionalized patients with schizophrenia. *Psychopathology* 40(2): 83-92.
- Marenco S, Bertolino A, Weinberger DR (2006): In vivo NMR measures of NAA and the neurobiology of schizophrenia. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 576: 227-240; Diskussion: 361-363.
- Masterman DL, Cummings JL (1997): Frontal-subcortical circuits: the anatomic basis of executive, social and motivated behaviors. *Journal of Psychopharmacology* 11(2): 107-114. Review.
- Matsuzawa D, Obata T, Shirayama Y, Nonaka H, Kanazawa Y, Yoshitome E, Takanashi J, Matsuda T, Shimizu E, Ikehira H, Iyo M, Hashimoto K (2008): Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *Public Library of Science ONE* 3(4): e1944. doi:10.1371/journal.pone.0001944.
- Mega MS, Cummings JL (1994): Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 6(4): 358-370. Review.
- Meltzer HY (1991): The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bulletin* 17(2): 263-287. Review.
- Millan MJ (2005): N-Methyl-D-Aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents: novel insights and clinical perspectives. *Psychopharmacology* 179: 30-53.
- Mitelman SA, Byne W, Kemether EM, Hazlett EA, Buchsbaum MS (2005): Metabolic disconnection between the mediodorsal nucleus of the thalamus and cortical Brodmann's areas of the left hemisphere in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 162(9): 1733-1735.
- Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY (1980): From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progressives in Neurobiology* 14: 69-97.
- Mombour W, Kockott G, Fliege K (1975): The use of the brief psychiatric rating scale (BPRS) by overall and gorham for the diagnosis of acute paranoid psychoses: evaluation of a german translation of the BPRS (author's transl). *Pharmakopsychiatrie, Neuro-Psychopharmakologie* 8(5): 279-288.
- Moore H, West AR, Grace AA (1999): The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 46(1): 40-55.

- Nanitsos EK, Nguyen KT, St'astný F, Balcar VJ (2005): Glutamatergic hypothesis of schizophrenia: involvement of Na⁺/K⁺-dependent glutamate transport. *Journal of Biomedical Science* 12(6): [975-984](#). Review.
- O'Donnell P, Grace AA (1995): Synaptic interactions among excitatory afferents to nucleus accumbens neurons: hippocampal gating of prefrontal cortical input. *Neuroscience* 66(4): [763-767](#).
- Ogawa S, Lee TM (1990): Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magnetic Resonance in Medicine* 16(1): [9-18](#).
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87(24): [9868-9872](#).
- Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9(1): [97-113](#).
- Olney JW, Farber NB (1995): NMDA antagonists as neurotherapeutic drugs, psychotogens, neurotoxins, and research tools for studying schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 13(4): [335-345](#). Review.
- Olney JW, Newcomer JW, Farber NB (1999): NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of Psychiatry Research* 33: [523-533](#).
- Ongür D, An X, Price JL (2000): The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex* 10(3): [206-219](#). Review.
- Overall JE und Gorham DR (1962): The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 10: [799-812](#).
- Paus T (2005): Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends in Cognitive Sciences* 9: [60-68](#).
- Phillips PE, Walton ME, Zhou TC (2007): Calculating utility: preclinical evidence for cost-benefit analysis by mesolimbic dopamine. *Psychopharmacology (Berlin)* 191: [483-495](#).
- Poldrack RA, Mumford JA (2009): Independence in ROI analysis: where is the voodoo? *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 4(2): [208-213](#).
- Pouwels PJ, Brockmann K, Kruse B, Wilken B, Wick M, Hanefeld F, Frahm J (1999): Regional age dependence of human brain metabolites from infancy to adulthood as detected by quantitative localized proton MRS. *Pediatric Research* 46: [474-485](#).
- Reynolds JN, Wickens JR (2002): Dopamine-dependent plasticity of corticostriatal synapses. *Neural Networks* 15(4-6): [507-521](#).
- Rinne JO, Hietala J, Ruotsalainen U, Säkö E, Laihinne A, Någren K, Lehtikoinen P, Oikonen V, Syvälahti E (1993): Decrease in human striatal dopamine D2 receptor density with age: a PET study with [¹¹C]raclopride. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 13(2): [310-314](#).
- Rushworth MF, Buckley MJ, Behrens TE, Walton ME, Bannerman DM (2007): Functional organization of the medial frontal cortex. *Current Opinion of Neurobiology* 17(2): [220-227](#).

- Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M, Owega A, Sass H, Buell U (1997): Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet* 349(9067): [1735-1739](#).
- Salamone JD (1996): The behavioral neurochemistry of motivation: methodological and conceptual issues in studies of the dynamic activity of nucleus accumbens dopamine. *Journal of Neuroscience Methods* 64(2): [137-149](#). Review.
- Salamone JD, Correa M (2002): Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behavioral Brain Research* 137(1-2): [3-25](#).
- Schelling D, Schächtele B (2001): VVM. Visueller und Verbaler Merkfähigkeitstest. *Hogrefe*, Göttingen.
- Schott BH, Minuzzi L, Krebs RM, Elmenhorst D, Lang M, Winz OH, Seidenbecher CI, Coenen HH, Heinze HJ, Zilles K, Düzel E, Bauer A (2008): Mesolimbic functional magnetic resonance imaging activations during reward anticipation correlate with reward-related ventral striatal dopamine release. *Journal of Neuroscience* 28(52): [14311-14319](#).
- Schubert F, Gallinat J, Seifert F, Rinneberg H (2004): Glutamate concentrations in human brain using single voxel proton magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla. *Neuroimage* 21(4): [1762-1771](#).
- Schubert F, Seifert F, Elster C, Link A, Walzel M, Mientus S, Haas J, Rinneberg H (2002): Serial 1H-MRS in relapsing-remitting multiple sclerosis: effects of interferon-beta therapy on absolute metabolite concentrations. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 14(3): [213-222](#).
- Schultz W (1998): Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology* 80(1): [1-27](#).
- Schultz W (2007): Multiple dopamine functions at different time courses. *Annual Reviews* 30: [259-288](#).
- Seamans JK, Gorelova N, Durstewitz D, Yang CR (2001): Bidirectional dopamine modulation of GABAergic inhibition in prefrontal cortical pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience* 21(10): [3628-3638](#).
- Seamans JK, Yang CR (2004): The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology* 74(1): [1-58](#).
- Seeman P, Lee T, Chau Wong M, Wong K (1976): Antipsychotic drug doses and neuroleptic / dopamine receptors. *Nature* 261: [717-719](#).
- Seeman P, van Tol HH (1994): Dopamine receptor pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences* 15(7): [264-270](#).
- Sesack SR, Carr DB (2002): Selective prefrontal cortex inputs to dopamine cells: implications for schizophrenia. *Physiology and Behavior* 77: [513-517](#).
- Sesack SR, Carr DB, Omelchenko N, Pinto A (2003): Anatomical substrates for glutamate-dopamine interactions: evidence for specificity of connections and extrasynaptic actions. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1003: [36-52](#). Review.
- Sesack SR, Deutch AY, Roth RH, Bunney BS (1989): Topographical organization of the efferent projections of the medial prefrontal cortex in the rat: an anterograde tract-tracing study with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Journal of Comparative Neurology* 290: [213-242](#).

- Shad MU, Tamminga CA, Cullum M, Haas GL, Keshavan MS (2006): Insight and frontal cortical function in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Research* 86(1-3): 54-70. Review.
- Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J, Levkovitz Y (2007): The neuroanatomical basis of affective mentalizing in schizophrenia: comparison of patients with schizophrenia and patients with localized prefrontal lesions. *Schizophrenia Research* 90(1-3): 274-283.
- Sharp FR, Tomitaka M, Bernaudin M, Tomitaka S (2001): Psychosis: pathological activation of limbic thalamocortical circuits by psychomimetics and schizophrenia? *Trends in Neurosciences* 24(6): 330-334. Review.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998): The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry* 59 (Suppl. 20): 22-33.
- Shimizu M, Fujiwara H, Hirao K, Namiki C, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T (2008): Structural abnormalities of the adhesio interthalamica and mediodorsal nuclei of the thalamus in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 101(1-3): 331-338.
- Siegel R (1995): Rauschdrogen, Sehnsucht nach dem künstlichen Paradies. *Eichborn*, Frankfurt am Main.
- Sigmundsson T, Maier M, Toone BK, Williams SC, Simmons A, Greenwood K, Ron MA (2003): Frontal lobe N-acetylaspartate correlates with psychopathology in schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophrenia Research* 64(1): 63-71.
- Sirotin YB, Das A (2009): Anticipatory haemodynamic signals in sensory cortex not predicted by local neuronal activity. *Nature* 457(7228): 475-479.
- Solowij N (1998): Cannabis and cognitive functioning. *Cambridge University Press*, New York.
- Somers LA, Beyene M, Carelli RM, Mark Wightman R (2009): Synaptic overflow of dopamine in the nucleus accumbens arises from neuronal activity in the ventral tegmental area. *Journal of Neuroscience* 29(6): 1735-1742.
- Spreen O, Strauss E (1991): A compendium of neuropsychological tests. *Oxford University Press*, New York.
- SPSS GmbH Software: <http://www.spss.com/de>.
- Stahl SM (2008): Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis und practical applications (3. Aufl.). *Cambridge University Press*, Cambridge.
- Steen RG, Hamer RM, Lieberman JA (2005): Measurement of brain metabolites by 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 30(11): 1949-1962. Review.
- Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, Kikuchi T (2008): Characterization of aripiprazole partial agonist activity at human dopamine D3 receptors. *European Journal of Pharmacology* 597(1-3): 27-33.
- Takahashi H, Higuchi M, Suhara T (2006): The role of extrastriatal dopamine D2 receptors in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 59: 919-928.

- Talairach J, Tournoux P (1988): Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. Thieme Medical Publishers, New York.
- Tan CO (2009): Anticipatory changes in regional cerebral hemodynamics: a new role for dopamine? *Journal of Neurophysiology* 101: [2738-2740](#).
- Tayoshi S, Sumitani S, Taniguchi K, Shibuya-Tayoshi S, Numata S, Iga J, Nakataki M, Ueno S, Harada M, Ohmori T (2009): Metabolite changes and gender differences in schizophrenia using 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy ((1)H-MRS). *Schizophrenia Research* 108(1-3): [69-77](#).
- Tekin S, Cummings JL (2002): Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *Journal of Psychosomatic Research* 53(2): [647-654](#). Review.
- Théberge J, Al-Semaan Y, Williamson PC, Menon RS, Neufeld RW, Rajakumar N, Schaefer B, Densmore M, Drost DJ (2003): Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS. *American Journal of Psychiatry* 160(12): [2231-2233](#).
- Théberge J, Bartha R, Drost DJ, Menon RS, Malla A, Takhar J, Neufeld RW, Rogers J, Pavlosky W, Schaefer B, Densmore M, Al-Semaan Y, Williamson PC (2002): Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers. *American Journal of Psychiatry* 159(11): [1944-1946](#).
- Tsukada H, Harada N, Nishiyama S, Ohba H, Sato K, Fukumoto D, Kakiuchi T (2000): Ketamine decreased striatal [(11)C]raclopride binding with no alterations in static dopamine concentrations in the striatal extracellular fluid in the monkey brain: multiparametric PET studies combined with microdialysis analysis. *Synapse* 37(2): [95-103](#).
- Verma A, Moghaddam B (1998): Regulation of striatal dopamine release by metabotropic glutamate receptors. *Synapse*. 28(3): [220-226](#).
- Volkow ND, Logan J, Fowler JS, Wang GJ, Gur RC, Wong C, Felder C, Gatley SJ, Ding YS, Hitzemann R, Pappas N (2000): Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism. *American Journal of Psychiatry* 157(1): [75-80](#).
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, MacGregor RR, Schlyer DJ, Hitzemann R, Wolf AP (1996): Measuring age-related changes in dopamine D2 receptors with 11C-raclopride and 18F-N-methylspiperidol. *Psychiatry Research* 67(1): [11-16](#).
- Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Antonini A, Maguire P, Missimer J, Angst J (1997): Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [18F]fluorodeoxyglucose (FDG). *European Neuropsychopharmacology* 7(1): [9-24](#).
- Vul E, Harris C, Winkielman P, Pashler H (2009): Puzzlingly high correlations in fMRI studies of emotion, personality, and social cognition. *Perspectives on Psychological Science* 4(3): [274-290](#).

- Wang Y, Goldman-Rakic PS (2004): D2 receptor regulation of synaptic burst firing in prefrontal cortical pyramidal neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(14): [5093-5098](#).
- Watis L, Chen SH, Chua HC, Chong SA, Sim K (2008): Glutamatergic abnormalities of the thalamus in schizophrenia: a systematic review. *Journal of Neural Transmission* 115(3): [493-511](#). Review.
- Wellcome Trust Centre for Neuroimaging (2005): Statistical Parametric Mapping 5. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>.
- Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B (2003): *Wie funktioniert MRI?* Springer, Berlin, Heidelberg.
- West AR, Floresco SB, Charara A, Rosenkranz JA, Grace AA (2003): Electrophysiological interactions between striatal glutamatergic and dopaminergic systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1003: [53-74](#). Review.
- Winterer G (2006): Cortical microcircuits in schizophrenia-the dopamine hypothesis revisited. *Pharmacopsychiatry* 39 (Suppl. 1): [68-71](#).
- Wise RA (2008): Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotoxicity Research* 14(2-3): [169-183](#).
- Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T (1997): *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Hogrefe, Göttingen.
- Wong DF, Wagner HN Jr., Dannals RF, Links JM, Frost JJ, Ravert HT, Wilson AA, Rosenbaum AE, Gjedde A, Douglass KH, Petronis JD, Folstein MF, Thomas Young JK, Burns HD, Kuhar MJ (1984): Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. *Science* 226: [1393-1396](#).
- Woo TU, Shrestha K, Lamb D, Minns MM, Benes FM (2008): N-methyl-D-aspartate receptor and calbindin-containing neurons in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 64(9): [803-809](#).
- Woo TU, Walsh JP, Benes FM (2004): Density of glutamic acid decarboxylase 67 messenger RNA-containing neurons that express the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry* 61(7): [649-657](#).
- Wood SJ, Yücel M, Wellard RM, Harrison BJ, Clarke K, Fornito A, Velakoulis D, Pantelis C (2007): Evidence for neuronal dysfunction in the anterior cingulate of patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study at 3 T. *Schizophrenia Research* 94(1-3): [328-331](#).
- Worsley KJ, Friston KJ (1995): Analysis of fMRI time-series revisited-again. *Neuroimage* 2(3): [173-181](#).
- Yamasue H, Fukui T, Fukuda R, Yamada H, Yamasaki S, Kuroki N, Abe O, Kasai K, Tsujii K, Iwanami A, Aoki S, Ohtomo K, Kato N, Kato T (2002): 1H-MR spectroscopy and gray matter volume of the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Neuroreport* 13(16): [2133-2137](#).

- Young WS 3rd, Alheid GF, Heimer L (1984): The ventral pallidal projection to the mediodorsal thalamus: a study with fluorescent retrograde tracers and immunohistofluorescence. *Journal of Neuroscience* 4(6): [1626-1638](#).
- Yung AR, Killackey E, Hetrick SE, Parker AG, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Purcell R, McGorry PD (2007): The prevention of schizophrenia. *International Review of Psychiatry* 19(6): [633-646](#).
- Zoli M, Torri C, Ferrari R, Jansson A, Zini I, Fuxe K, Agnati LF (1998): The emergence of the volume transmission concept. *Brain Research Reviews* 26(2-3): [136-147](#). Review.

Anhang

Abbildungsverzeichnis

- I.1: Dopamin-Synapse und Prozesse dopaminerges Neurontransmission (S. 4)
- I.2: Dopaminerge Innervationspfade (S. 7)
- I.3 Hyperaktivität des mesolimbischen dopaminergen Pfades im Kontext der mesolimbischen Dopaminhypothese schizophrener Erkrankungen (S. 8)
- I.4 Tonische und Phasische Dopaminfreisetzung (S. 11)
- I.5 Glutamaterge Synapse mit Astrozyt und GABAergem Interneuron (S. 14)
- I.6 Projektionsbahnen des glutamatergen Systems (S. 16)
- I.7 Glutamaterge Pyramidenzellen aus dem PFC hemmen über GABAerge Interneurone in der VTA die Aktivität des mesolimbischen dopaminergen Pfades zum Nucleus accumbens (S. 17).
- I.8 Die NMDA-Hypoaktivität führt zu einer Enthemmung des mesolimbischen Dopaminsystems (S. 18).
- I.9 Beeinflussung des mesokortikalen Dopaminsystems durch glutamaterge Projektionen (S. 19)
- I.10 Durch ein hypoaktives glutamaterges System kommt es zu einer reduzierten Stimulation des mesokortikalen Dopaminsystems (S. 19).
- I.11 Anatomische kortiko-striatale Regelkreise (S. 20)
- I.12 Glutamaterge und dopaminerge Neurone projizieren im Striatum zu GABAergen Interneuronen (S. 21)
- I.13 Wechselspiel präsynaptischer NMDA- und Dopamin-D2-Rezeptoren an den Terminalen kortiko-striataler glutamaterger (rot) und mesolimbischerdopaminerges (grün) Projektionsneurone (S. 22)

- I.14 Schematische Darstellung des thalamischen Filters (S. 24)
- I.15 Der thalamische Filter wird entweder durch verminderte kortikale glutamaterge Transmission (links) oder durch erhöhte mesolimbische dopaminerge Transmission (rechts) im Striatum geöffnet, so dass mehr Sinnesinformation durch den Thalamus in den Kortex gelangt (S. 25).
- I.16 Glutamat moduliert über Projektionen zum Mittelhirn die Entladungsrate dopaminergener Neuronen im Striatum, so dass eine glutamaterge Dysfunktion auch über diesen Weg zu einer Störung des thalamischen Filters führt (S. 26).
- I.17 Dopaminerge Modulation der Aktivierbarkeit von Pyramidenzellen im präfrontalen Kortex (S. 28)
- I.18 Lokalisation des anterioren Zingulums und seiner wichtigsten Projektionsgebiete (S. 29)
- I.19 Brodmann-Areale des anterioren Zingulums (S. 30)
- I.20 Funktionelle Einbindung des ACC in das limbische System (S. 31)
- I.21 Differenzierte Verarbeitung von Belohnungsreizen im ACC/mPFC und Nucleus accumbens (S. 36)
- I.22 BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens während der Antizipation möglicher Geldgewinne oder drohender Verluste im Vergleich zur neutralen Bedingung (S. 37)
- II.1 Eine rotierende elektrische Ladung besitzt ein magnetisches Moment. (S. 41).
- II.2 Rotierende Protonen („Spins“) richten sich entlang des äußeren Magnetfeldes aus (S. 42).
- II.3 Neben dem Spin vollzieht das Proton noch eine zweite Bewegung um die Feldlinien des äußeren Magnetfeldes: die Präzession (S. 42) .
- II.4 Durch Einstrahlung eines HF-Impulses „kippen“ die Präzessionsrichtungen der Spins um 90° (S. 43).
- II.5 Kurz nach Einstrahlung des HF-Impulses präzedieren die Spins „in Phase“ (S. 43) .

- II.6 Longitudinale Relaxation (S. 42)
- II.7 T2-Relaxation: Verlust der Gleichphasigkeit (Dephasierung) der Spins und Zerfall des Summenmagnetisierungsvektors (S. 45)
- II.8 Typisches Protonen-Magnetresonanzspektrum, erzeugt mittels eines drei Tesla starken MR-Gerätes aus dem Voxelbereich des anterioren Zingulums (S. 50)
- II.9 Bruker Biospin MRT-Gerät an der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin (S. 53)
- II.10 Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Reizdarbietungen (S. 54)
- II.11 Bilaterale ROI im ventralen Striatum mit den Koordinaten $[x\ y\ z] = [-6\ 10\ -6]$ (S. 57)
- II.12 Schematische Darstellung des räumlichen Koordinatensystems (S. 59)
- II.13 BOLD-Kontrast in der Antizipationsphase (Gewinn vs. neutrale Bedingung, S. 60)
- II.14 Gruppenunterschiede im BOLD-Kontrast zwischen gesunden und schizophrenen Probanden (S. 61)
- II.15 Position des ACC-Voxels (S. 62)
- II.16 Position des HC-Voxels (S. 62)
- II.17 Position des Nac-Voxels (S. 63)
- II.18 Regressionsgerade der Variablen „Alter“ und „BOLD-Kontrast (Gewinn- vs. neutrale Bedingung)“ bei den schizophrenen Probanden (S. 69)
- II.19 Regressionsgerade der Variablen „Alter“ und „BOLD-Kontrast (Gewinn- vs. neutrale Bedingung)“ bei den gesunden Probanden (S. 70)
- III.1 Feedback- und Feed-forward-Hemmung von Pyramidenzellen durch GABAerge Interneurone (S. 86)
- III.2 NMDA-R-Hypoaktivität GABAerger Interneurone innerhalb der VTA reduziert den BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens und die Interaktion zwischen dem PFC und der VTA (und indirekt zum Nucleus accumbens; S. 88).

- III.3 Dopamin-D₁-Rezeptoren sind im Gegensatz zu Dopamin-D₂-Rezeptoren extrasynaptisch gelagert und können nur bei hinreichend hohen Dopaminkonzentrationen durch Diffusion von Dopaminmolekülen (rot) erreicht werden. Bei sehr hoher Dopaminkonzentration überwiegt die Stimulation der Dopamin-D₂-Rezeptoren (S. 89).
- III.4 Das ventrale Striatum erhält glutamaterge Afferenzen sowohl aus dem Hippokampus als auch aus dem präfrontalen Kortex (S. 91).
- III.5 Filterfunktion des Hippokampus für die Weiterleitung präfrontaler kortikaler Signale durch den Nucleus accumbens: Das Membranpotential von Accumbensneuronen variiert zwischen einem hyperpolarisierten (inaktivierbaren) und einem depolarisierten Zustand (in welchem Aktionspotentiale infolge von PFC-Signalen induziert werden können), je nach Beeinflussung des Membranpotentials durch den Hippokampus (S. 92).
- III.6 Gestörte „Kommunikation“ zwischen ACC und Nucleus accumbens in Bezug auf Gewinnerwartung und Prädiktionsfehler (S. 93)
- III.7 Umgekehrt U-förmige Beziehung zwischen präfrontaler Dopaminkonzentration und dem Verhältnis aus D₁-zu D₂-Rezeptorstimulation (S. 95)
- III.8 Abnahme der striatalen Dopamin-D₂-Rezeptoren in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (S. 99)

Tabellenverzeichnis

- I.1 Dopaminrezeptorfamilien und ihre Wirkung (S. 5)
- II.1 Statistische Angaben zu den signifikanten Voxeln (S. 60)
- II.2 Koordinaten der signifikanten Voxel (S. 61)
- II.3 Demographische und klinische Auswertung der Probandenstichproben (S. 64)
- II.4 Geschlechterverteilung der beiden Probandengruppen (S. 67)
- II.5 t-Test des Altersunterschiedes zwischen den Gruppen (S. 67)
- II.6 t-Test des Gruppenunterschiedes bzgl. des BOLD-Kontrastes im Nucleus accumbens [Gewinn vs. neutrale Bedingung, BOLD (G-N)] (S. 68)
- II.7 Korrelation zwischen Alter und BOLD-Kontrast (Gewinn- vs. neutrale Bedingung) im Nucleus accumbens, getrennt für schizophrene und gesunde Probanden (S. 69)
- II.8 Korrelationen zwischen dem Alter und den jeweiligen Glutamatkonzentrationen im anterioren Zingulum, im Hippokampus und im Nucleus accumbens (S. 70)
- II.9 t-Tests hinsichtlich der Gruppenunterschiede hinsichtlich der Glutamatkonzentrationen in den drei gemessenen Volumina (S. 71)
- II.10 Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens [Gewinn vs. neutrale Bedingung = BOLD (G-N)] und der Konzentration von Glutamat im ACC (GLU ACC), getrennt für schizophrene und gesunde Probanden (S. 72)
- II.11 Korrelation zwischen BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens [Gewinn-neutrale Bedingung (BOLD G-N)] und der Konzentration von Glutamat im Hippokampus (GLU HIP), getrennt für schizophrene und gesunde Probanden (S. 73)
- II.12 Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens [Gewinn- vs. neutrale Bedingung (BOLD G-N)] und der Konzentration von Glutamat im Hippokampus (GLU Nac), getrennt für schizophrene und gesunde Probanden (S. 73)

- II.13 Korrelation zwischen BOLD-Kontrast (Gewinn-vs. neutrale Bedingung) im Nucleus accumbens (BOLD G-N) und der Konzentration von Glutamat im ACC (GLU ACC) getrennt für schizophrene und gesunde Probanden nach Herauspartialisieren des Alters- und Geschlechtseffektes (S. 74)
- II.14 Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast (Gewinn- vs. neutrale Bedingung) im Nucleus accumbens (BOLD G-N) und der Konzentration von Glutamat im Hippokampus (GLU HIP), getrennt für schizophrene und gesunde Probanden nach Herauspartialisieren des Alters- und Geschlechtseffektes (S. 75)
- II.15 Korrelation zwischen BOLD-Kontrast Gewinn- vs. neutrale Bedingung im Nucleus accumbens (BOLD G-N) und der Konzentration von Glutamat im Nucleus accumbens (GLU Nac) getrennt für schizophrene und gesunde Probanden nach Herauspartialisieren des Alters- und Geschlechtseffektes (S. 76)
- II.16 Korrelationen zwischen den Glutamatkonzentrationen und Dauer, sowie Beginn des Cannabiskonsums (S. 77)
- II. 17 Korrelationen zwischen dem BOLD-Kontrast im Nucleus accumbens (G-N) und Dauer, sowie Beginn des Cannabiskonsums (S. 78)

Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriores Zingulum
AMPA	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
Ca	Kalzium
CAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBF	Cerebral Blood Flow
CHESS	Chemical Shift Selective
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DAT	Dopamin-Transporter-Protein
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EAAT	Excitatory Amino Acid Transporter
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSI	Fast Spiking Interneuron
FoV	Field of View
GABA	γ -Amino-Buttersäure
GLU	Glutamat
GLN	Glutamin

HF	Hochfrequenz
HIP	Hippokampus
LFP	Low-Frequency Potential
MAO	Monoaminoxidase
MUA	Multi-Unit Activity
MDEFT	Modified Driven Equilibrium Fourier Transform
MDN	mediodorsaler Nucleus des Thalamus
mPFC	medialer präfrontaler Kortex
Mg	Magnesium
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
Na	Natrium
Nac	Nucleus accumbens
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OCB	Open Channel Blocker
OFC	orbitofrontaler Kortex
PCP	Phenylzyklohexylpiperidin (kurz: Phencyklidin)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PFC	präfrontaler Kortex
ppm	parts per million
PRESS	Point Resolved Spectroscopy
PTB	Physikalisch-Technische Bundesanstalt
ROI	Region of Interest
Snr	Substantia nigra
SPECT	Single-Photon-Emissions-Tomographie
VMPFC	ventromedialer präfrontaler Kortex
VTA	ventrales tegmentales Areal
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
ZNS	Zentrales Nervensystem

Publikationen

Im Rahmen meiner Tätigkeit als Studentische Hilfskraft und Doktorandin im Früherkennungs- und Therapiezentrum für beginnende Psychosen an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité (Campus Mitte) sind folgende Publikationen unter meiner Mitwirkung entstanden:

Veröffentlichte Arbeiten

Gudlowski Y, Ozgürdal S, Witthaus H, Gallinat J, Hauser M, Winter C, Uhl I, Heinz A, Juckel G (2009): Serotonergic dysfunction in the prodromal, first-episode and chronic course of schizophrenia as assessed by the loudness dependence of auditory evoked activity. *Schizophrenia Research* 109 (1-3): 141-147.

Özgürdal S, Littmann E, Hauser M, von Reventlow H, Gudlowski Y, Witthaus H, Heinz A, Juckel G (2009): Neurocognitive performances in subjects of at-risk mental state for schizophrenia and in first-episode patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 31(4): 392-401.

Hauser M, Lautenschlager M, Gudlowski Y, Ozgürdal S, Witthaus H, Bechdorf A, Bäuml J, Heinz A, Juckel G (2009): Psychoeducation with patients at-risk for schizophrenia - An exploratory pilot study. *Patient Education and Counseling* 76(1): 138-142.

Staedt J, Pless-Steinkamp C, Herfeld F, Gudlowski Y, Wirz-Justice A (2009): Einfluss erhöhter Lichtintensität auf die Verweildauer von stationär behandelten depressiven Patienten. *Nervenheilkunde* 4: 223-226.

Gudlowski Y, Hauser M, Lautenschlager M (2008): Dépistage et traitement des psychoses débutantes au Früherkennungs- und Therapiezentrum für beginnende Psychosen Berlin / Brandebourg (FeTZ). *Encéphale*. 34 (suppl. 5): 179-182. In französischer Sprache.

Gudlowski Y, Lautenschlager M (2008): Impact of cannabis consumption on brain development and the risk of developing psychotic disorders. *Das Gesundheitswesen* 70 (11): 653-657.

Gudlowski Y, Lautenschlager M (2008): Gründe für Früherkennung und Frühintervention. *Der Neurologe und Psychiater* 1 (suppl): 3-7.

Özgürdal S, Gudlowski Y, Witthaus H, Kawohl W, Uhl I, Hauser M, Gorynia I, Gallinat J, Heinze M, Heinz A, Juckel G (2008): Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects of at-risk mental state for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 105: 272-278.

Witthaus H, Brüne M, Kaufmann C, Bohner G, Özgürdal S, Gudlowski Y, Heinz A, Klingebiel R, Juckel G (2008): White matter abnormalities in subjects at ultra high-risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 102(1-3): 141-149.

Juckel G, Gudlowski Y, Gallinat J, Gorynia I, Özgürdal S, Witthaus H, Hauser M, Heinz A (2006): Neurochemical dysfunctions of patients in the prodromal phase of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 86: 75.

Gallinat J, Gudlowski Y (2008): Die Glutamathypothese der Schizophrenie. *Nervenheilkunde* 27(4): 317-325.

Juckel G, Gudlowski Y, Müller D, Özgürdal S, Brüne M, Gallinat J, Frodl T, Witthaus H, Uhl I, Wutzler A, Pogarell O, Mulert C, Hegerl U, Meisenzahl EM (2008): Loudness dependence of the auditory evoked N1/P2 component as an indicator of serotonergic dysfunction in patients with schizophrenia — A replication study. *Psychiatry Research* 158(1): 79–82.

Staedt J, Gudlowski Y (2007): Compliance im Alter. *Geriatric Journal* 1: 23-25.

Gudlowski Y, Staedt J (2007): Non-Compliance und kognitive Störungen. *Neurodate* 1: 27-29.

Gudlowski Y (2007) : Hilfe für Kinder psychisch kranker Eltern. *Prävention und Prophylaxe* 8(3): 22-25.

Gudlowski Y, Heinz A (2006): Die vergessenen Angehörigen. *Berliner Ärzte* 7: 10.

Gudlowski Y (2006): Früherkennung psychiatrischer Erkrankungen in neuen Strukturen am Beispiel des FETZ Berlin. *Gemeindenaher Psychiatrie* 1(1/2): 31-36.

Gudlowski Y, Lägell I (2006): Kinder psychisch kranker Eltern - die vergessenen Angehörigen. *Gemeindenaher Psychiatrie* 1(1/2): 73-79.

Bücher und Buchbeiträge:

Gudlowski Y, Gallinat J (2009): Früherkennung schizophrener Psychosen. In Heinz A, Gallinat J (Hrsg.): *Facharztprüfung Psychiatrie und Psychotherapie*. Urban & Fischer bei Elsevier Verlag, München.

Staedt J, Gudlowski Y, Hauser M (2009): *Schlafstörungen im Alter. Rat und Hilfe für Betroffene und Angehörige*. Kohlhammer Verlag, Stuttgart.

Gudlowski Y (2007): Psychosen und Drogenkonsum. In Probst W, Schuchardt P (Hrsg.): *Biologie. Lehrbuch SII*. Duden Paetec Schulbuchverlag, Berlin, Frankfurt am Main.

Gudlowski Y (2007): *Bekifft? Verrückt? Wenn der Rausch nicht vergeht. Informationen, die helfen*. Janssen-Cilag [Zukunftstarbeit], Neuss.

Gudlowski Y (2007): *Schizophrenie und Drogenpsychosen. Jugendliche zwischen Rausch und Realität. Hintergrundinformationen für Lehrer und Eltern*. Duden-Paetec Schulbuchverlag, Berlin, Frankfurt am Main.

Gudlowski Y, Juckel G (2006): *Umgang mit Schizophrenie im Film und Anti-Stigma-Arbeit*. In Mentzos S, Münch A (Hrsg.): *Psychose im Film*. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen.

Juckel G, Gudlowski Y (2005): *CME Schizophrenie und bipolare Störungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Zur Publikation eingereichte Arbeiten

Lang UE, Hartmann S, Schulz-Hartmann S, Neuhaus K, Gudlowski Y, Munk I, von Haebler D, Gallinat J, Heinz A (2009): *Are closed doors a safety factor?*

Lang UE, Mueller S, Gudlowski Y, Schulz-Hartmann S, Gallinat J, Heinz A (2009): *Is “open-door policy” related to “pharmaco-policy”?*

Daig I, Mahlberg R, Schroeder F, Gudlowski Y, Wrase J, Wertenaue F, Bschor T, Esser G, Heinz A, Kienast T (2009): Impairment of visual memory performance in alcoholics without withdrawal symptoms during their first days of abstinence.