

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

DISSERTATION

Untersuchungen zur Prozessierung neuer visueller Reize in  
fronto-limbischen Netzwerken bei akut psychotischen und nicht  
antipsychotisch behandelten Patienten mit paranoider  
Schizophrenie mittels funktioneller  
Magnetresonanztomographie (fMRT)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Benjamin Julian Wagner

aus Berlin

Datum der Promotion: 07.12.2018

<b>1 ABSTRAKTE</b>	<b>5</b>
1.1 ABSTRAKT - DEUTSCH	5
1.2 ABSTRACT – ENGLISH	6
<b>2 EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
2.1 SCHIZOPHRENIE – EINFÜHRUNG UND EPIDEMIOLOGIE	8
2.2 KLINIK DER SCHIZOPHRENIE	9
2.2.1 <i>Drei wesentliche Symptomkomplexe</i>	9
2.2.2 <i>Syndromale Zuordnung und Verlaufsformen</i>	10
2.3 ÄTIOLOGIE	11
2.3.1 <i>Die neurobiologische Entwicklungshypothese</i>	11
2.4 DAS DOPAMINERGE BELOHNUNGSSYSTEM	14
2.4.1 <i>Einführung und Strukturen</i>	14
2.4.2 <i>Die Rolle des Dopamins für Lernvorgänge</i>	15
2.4.3 <i>Die Dopaminhypothese der Schizophrenie</i>	16
2.4.4 <i>Erweiterungen zur Dopaminhypothese</i>	17
2.4.4.1 <i>Phasisches vs. tonisches Dopaminsignal</i>	17
2.4.4.2 <i>Carlssons Netzwerkmodell</i>	18
2.5 DIE ABERRANT SALIENCE HYPOTHESE	21
2.5.1 <i>Einführung Salienz</i>	21
2.5.2 <i>Schizophrenie als Salienz-Syndrom</i>	21
2.5.3 <i>Befunde der funktionellen Bildgebung zum Konzept der aberranten Salienz in der Psychose</i>	22
2.5.4 <i>Neurobiologische Grundlagen – Das Salienz-Netzwerk</i>	23
2.6 ANTIPSYCHOTIKA	25
2.6.1 <i>Typische Antipsychotika</i>	25
2.6.2 <i>Atypische Antipsychotika</i>	25
2.6.3 <i>Befunde zum Einfluss von Antipsychotika auf die Hirnfunktion</i>	26
2.7 DIE ROLLE DES HIPPOCAMPUS IM KONTEXT DER SCHIZOPHRENIE	28
2.7.1 <i>Strukturelle und funktionelle Veränderungen des Hippocampus bei der Schizophrenie</i>	28
2.7.2 <i>Befunde zum Hippocampus - abhängigen Gedächtnis und dessen Veränderungen bei der Schizophrenie</i>	30
2.8 STÖRUNG DER NEUHEITS-VERARBEITUNG BEI DER SCHIZOPHRENIE	32
2.9 NEUHEITS-VERARBEITUNG: DIE HIPPOCAMPUS-VTA-SCHLEIFE	33
2.10 HYPOTHESEN UND FRAGESTELLUNGEN	36
<b>3 METHODIK</b>	<b>38</b>
3.1 EINLEITUNG	38

3.2 BESCHREIBUNG DER STUDIENKOHORTE	38
3.2.1 <i>Patienten-Gruppe</i>	38
3.2.2 <i>Kontrollprobanden-Gruppe</i>	39
3.2.3 <i>Neurokognitives Funktionsniveau</i>	40
3.3 METHODISCHE GRUNDLAGEN: FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	41
3.3.1 <i>Einleitung</i>	41
3.3.2 <i>Das BOLD-Prinzip als Grundlage der Untersuchbarkeit von Funktion im fMRT</i>	42
3.3.3 <i>Prinzipien von Datengewinnung und Analyse in der fMRT</i>	44
3.4 METHODISCHE GRUNDLAGEN: FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄT	46
3.5 EXPERIMENTELLES PARADIGMA UND VERSUCHSABLAUF	47
3.5.1 <i>Das fMRT-Experiment</i>	47
3.5.2 <i>Behaviorale Untersuchung der Gedächtnisleistung</i>	49
3.6 AKQUISITION DER MRT UND FMRT DATEN	51
3.7 BEARBEITUNG UND ANALYSE DER FMRT DATEN	51
3.7.1 <i>Allgemeines</i>	51
3.7.2 <i>Vorverarbeitung der Daten</i>	51
3.7.3 <i>Einzelprobanden – Statistik</i>	52
3.7.4 <i>Gruppenstatistik</i>	53
3.7.5 <i>Region of Interest - Analysen</i>	53
3.7.6 <i>Korrelation von Hippocampus - Aktivität und Gedächtnisleistung</i>	54
3.7.7 <i>Konnektivitätsanalysen</i>	54
3.7.7.1 <i>Allgemeines</i>	54
3.7.7.2 <i>Einzelprobandenstatistik</i>	55
3.7.7.3 <i>Gruppenstatistik</i>	55
<b>4 ERGEBNISSE</b>	<b>56</b>
4.1 DESKRIPTIVE STATISTIK	56
4.1.1 <i>Neurokognitives Funktionsniveau – Ergebnisse der BACS-Testung</i>	56
4.1.2 <i>Verhaltensdaten - Zielerkennungstest</i>	57
4.1.3 <i>Verhaltensdaten – Wiedererkennungisleistung</i>	58
4.2 FMRT-ERGEBNISSE	59
4.2.1 <i>Aktivierungen für den Neuheitskontrast - Überblick</i>	59
4.2.2 <i>Hippocampale Neuheitsverarbeitung</i>	64
4.2.3 <i>Zusammenhang von Hippocampus-Aktivierung und Gedächtnisleistung</i>	66
4.2.4 <i>Neuheits-bezogene Aktivierung im orbitofrontalen Cortex in der Patientengruppe</i>	68
4.2.5 <i>Ergebnisse der Untersuchungen zur funktionellen Konnektivität</i>	69
<b>5 DISKUSSION</b>	<b>72</b>

5.1 NEUROKOGNITIVES FUNKTIONSNIVEAU UND VERHALTENSDATEN _____	72
5.2 BEFUNDE ZUM VERÄNDERTEN ZUSAMMENHANG VON NEUHEITS-VERARBEITUNG IM HIPPOCAMPUS UND GEDÄCHTNISLEISTUNG BEI SCHIZOPHRENE PATIENTEN _____	73
5.2.1 Neuheitseffekt im Hippocampus _____	73
5.2.2 Korrelation von Neuheits-Aktivierung im Hippocampus und Gedächtnisleistung _____	74
5.3 DISKUSSION DER BEFUNDE IM KONTEXT EINER DOPAMINERGEN PATHOLOGIE IN DER SCHIZOPHRENIE__	77
5.4 NEUHEITS-VERARBEITUNG IN FRONTO-LIMBISCHEN STRUKTUREN UND IMPLIKATIONEN FÜR WAHNSYMPТОМАТИК BEI DER SCHIZOPHRENIE _____	79
5.4.1 Neuheitseffekt im orbitofrontalen Cortex bei Patienten mit Schizophrenie _____	79
5.4.2 Interpretation der Korrelation mit Wahnsymptomatik _____	80
5.4.3 Veränderungen von Struktur und Funktion des OFC im Kontext der Psychose und mögliche Implikationen für Wahnsymptomatik _____	81
5.4.4 Struktur - Funktionsbeziehungen des Anterioren Cingulums im Kontext der Psychose ____	82
5.4.5 Befunde zur funktionellen Konnektivität des Ventralen Striatums _____	83
5.5 SCHLUSSFOLGERUNGEN UND IMPLIKATIONEN _____	84
5.5.1 Schlussfolgerungen _____	84
5.5.2 Limitationen _____	86
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS _____</b>	<b>89</b>
<b>7 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG _____</b>	<b>104</b>
<b>8 LEBENSLAUF _____</b>	<b>106</b>
<b>9 PUBLIKATIONSLISTE _____</b>	<b>108</b>
<b>10 DANKSAGUNG _____</b>	<b>109</b>

# 1 Abstrakte

## 1.1 Abstrakt - Deutsch

Die Schizophrenie ist eine häufige und prognostisch schwerwiegende psychiatrische Erkrankung, deren Ätiologie bislang nicht abschließend geklärt ist. Eine Störung verschiedener Neurotransmittersysteme wird insbesondere im Rahmen des akuten Krankheitsgeschehens angenommen, wobei einem hyperaktiven subcorticalen Dopaminsystem nach wie vor eine wesentliche Rolle zugeschrieben wird. Der Hippocampus (HC) ist eine Hirnstruktur des medialen Schläfenlappens, welche maßgeblich an der Langzeitgedächtnisbildung und der Verarbeitung neuer sensorischer Informationen beteiligt ist, wobei diese Prozesse entscheidend über dopaminerge Neuromodulation realisiert werden. Strukturelle und funktionelle Störungen in diesem Hirnareal sind einer der konsistentesten Befunde der Schizophrenie-Forschung. Aktuelle pathophysiologische Konzepte gehen von hippocampalen Veränderungen als einem zentralen Faktor in der Genese des hyperdopaminergen Zustandes und dem Entstehen von Positivsymptomatik wie wahnhaftem Erleben bei akut-psychotischen Schizophrenie-Patienten aus. Die Hypothese der aberranten Salienzzuschreibung geht dabei psychologisch von einer veränderten Bedeutungszuschreibung zu externen und internen Stimuli aus, was das Auftreten von Positivsymptomatik nach sich ziehe. Studienergebnisse weisen auf ein Netzwerk von Hirnstrukturen wie dem orbitofrontalen Cortex (OFC), dem anterioren cingulären Cortex (ACC) und der Insula hin, dem „Salienz-Netzwerk“, in dem diese Prozesse maßgeblich durch dopaminerge Neurotransmission realisiert werden. Bisherige Studien wurden überwiegend an antipsychotisch behandelten Patienten durchgeführt, wobei die Einnahme von Antipsychotika differenzierte und, in Abhängigkeit von Dauer und Art der eingesetzten Substanzen, heterogene Auswirkungen auf das Gehirn hat, welche die Aussagekraft derartiger Studien deutlich limitieren. Gegenstand dieser Dissertation ist eine Querschnittstudie mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), in der einer Gruppe von 16 an einer Schizophrenie erkrankten Patienten, welche zum Untersuchungszeitpunkt Positivsymptomatik zeigten und frei von antipsychotischer Medikation waren, mit einer Gruppe 20 gesunder Kontrollprobanden verglichen wurde. Im Rahmen der fMRT-Untersuchung wurden den Probanden Landschaftsbilder präsentiert, deren Grad an Neuheit moduliert wurde.

Beide Probandengruppen zeigten eine signifikante hippocampale Aktivierung für neue im Vergleich zu bekannten Bildern aber nur in der Gruppe der Kontrollprobanden fand sich eine Korrelation dieser Aktivierung mit der Wiedererinnerungsleistung 24 Stunden nach der MRT-Untersuchung. Nur für die Patientengruppe fand sich zudem eine reliable Aktivierung des OFC

für den Neuheitskontrast. Eine neuheitsabhängige Zunahme der funktionellen Konnektivität von HC und OFC mit dem ventralen Striatum (VS) und dem rostralen ACC (rACC) konnte in der Patientengruppe nachgewiesen werden. Die Wahnsymptomatik der untersuchten Patienten korrelierte zudem positiv mit der Differenz der funktionellen Konnektivität von HC und OFC mit dem rACC.

Eine wesentliche Schlussfolgerung aus den Studienergebnissen ist somit, dass eine veränderte Prozessierung neuer Reize in fronto-limbischen Netzwerken möglicherweise im Zusammenhang mit dem Entstehen von wahnhafter Symptomatik bei akut-psychotischen und unbehandelten Patienten mit einer Schizophrenie steht.

## **1.2 Abstract – English**

Schizophrenia can be considered one major mental disease with high prevalence and rather severe prognosis. Yet its aetiological and pathophysiological basis remains not fully explained. Disturbed neurotransmitter signaling is present especially during acute phases of the disease with dopamine playing a major role. The hippocampus (HC) is a structure of the medial temporal lobe critically involved in long-term memory processes as well as detecting and signaling stimulus novelty. Both these processes depend on intact dopaminergic signaling. Structural and functional abnormalities in this brain region constitute one of the most replicated findings in schizophrenia research. Recent pathophysiological models highlight the role of hippocampal aberrations as a possible offspring of the hyperdopaminergic subcortical condition in acute schizophrenia and for the origin of positive symptoms such as delusions. The aberrant salience hypothesis claims that at a psychological level of explanation patients attribute salience to external and internal stimuli inadequately, resulting in delusions and hallucinations. Recent research points to a network of brain-structures involving the orbitofrontal cortex (OFC), anterior cingulate cortex (ACC) and insula, termed “salience-network”, realizing these processes essentially depending on dopaminergic signaling. Studies so far have broadly been carried out with patients receiving antipsychotic medication known to exert heterogeneous effects on brain function depending on specificity of drugs administered and duration of intake.

In this study, a group of 16 patients with paranoid schizophrenia was compared to a group of 20 matched healthy individuals using functional magnetic resonance imaging (fMRI). Importantly, all patients experienced positive symptoms at time of participation and were free of antipsychotic medication. Participants were shown complex scene stimuli with modulated degree of novelty.

Presentation of novel vs. familiar images was associated with hippocampal activation in both patients and healthy controls, but only healthy controls showed a positive relationship between novelty-related hippocampal activation and recognition memory performance after 24 hours. Moreover, patients showed a robust neural response in the OFC during presentation of novel stimuli. Functional connectivity analysis in the patients further revealed a novelty-related increase of functional connectivity of both the hippocampus and the OFC with the ventral striatum (VS) and the rostral ACC (rACC). Notably, delusions correlated positively with the difference of the functional connectivity of the hippocampus vs. the OFC with the rACC.

Thus, a central finding of this research is that alterations of fronto-limbic novelty processing may contribute to the pathophysiology of delusions in acute psychotic schizophrenia patients off antipsychotic medication.

## 2 Einleitung

*Wenn aber alles Irresein auf Gehirnaffectionen beruht, so gehören desshalb nicht alle Gehirnkrankheiten zu den Geisteskrankheiten. Welche Art von Gehirnerkrankung ist es nun, mit der man es bei dem Irresein zu thun hat?*

*Wilhelm Griesinger [1]*

### 2.1 Schizophrenie – Einführung und Epidemiologie

Eugen Bleuler prägte den bis heute gebräuchlichen Begriff der *Schizophrenie* für eine schwerwiegende psychische Störung, bei welcher er phänomenologisch-deskriptiv vor allen Dingen eine Aufspaltung und fehlende Einheit in der Konstitution der Persönlichkeit sowie elementarer geistiger Prozesse wie Denken, Fühlen oder der Willensbildung ausmachte („*Spaltungsirresein*“). Dasselbe klinische Erscheinungsbild beschreibend, löste dieser Begriff die bis dato gebräuchliche Bezeichnung der *Dementia praecox* ab, welche von Emil Kraepelin eingeführt wurde, der damit die Beobachtung kennzeichnete, dass sich die geistigen Funktionen bzw. die Symptome der Betroffenen über den Verlauf der Erkrankung zunehmend verschlechtern, womit er diese Entität aufgrund ihres angenommenen chronisch-degenerativen Verlaufs vom *manisch-depressiven Irresein* abgrenzte, dem er eine bessere Prognose zuschrieb [2].

Gegenwärtig wird unter der Schizophrenie eine Gruppe multifaktoriell bedingter neuropsychiatrischer Erkrankungen verstanden, bei der es zu Symptomen in nahezu allen elementaren Domänen von Verhalten und Erleben des Menschen kommt. Hierzu zählen Veränderungen der Wahrnehmung, von Logik und Stringenz des Gedankenganges, Störungen des Realitätsbezuges bis hin zu Entwicklung teils bizarrer wahnhafter Phänomene, Störungen der Emotionalität und Intentionalität, Veränderungen der Psychomotorik von katatonen Symptomen bis hin zum Erregungssturm, sowie Defizite höherer kognitiver Funktionen wie Prozesse des Arbeits-, und Langzeitgedächtnisses [3].

Mit einer über alle Ethnien und geographischen Bereiche der Welt gleich verteilten Lebenszeitprävalenz, die in der Literatur zwischen 0,3% und 1% angegeben ist, und einer jährlichen Inzidenzrate von ca. 15/100 000, handelt es sich um eine häufige psychiatrische Erkrankung [4,5]. Die Betroffenen sind oftmals langfristig in ihrem psychosozialen Funktionsniveau beeinträchtigt und dauerhaft auf medizinische Hilfssysteme angewiesen. Einem erheblichen Anteil der Patienten ist es nicht möglich, eine langfristige stabile Partnerschaftsbeziehung aufzubauen (ca. 30% der Betroffenen) oder eine feste berufliche Anstellung auf dem ersten Arbeitsmarkt zu erreichen (ca. 85% der Betroffenen) [6]. Die Lebenserwartung ist um ca. 12-15 Jahre reduziert, wobei die Patienten häufig aufgrund einer im



Laufe der Erkrankung erlittenen Verschlechterung des sozio-ökonomischen Status zunehmend Schwierigkeiten haben, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen [7]. Die Erkrankung geht außerdem mit einem Suizidrisiko von 5-10% einher [3]. Während die Verteilung zwischen Männern und Frauen überwiegend als ausgeglichen angegeben wird, so mehren sich Hinweise, die für eine Assoziation des männliche Geschlechts mit ungünstigeren Verlaufsformen sprechen [8]. Das Prädilektionsalter der Schizophrenie liegt zwischen 25 und 35 Jahren, wobei Männer im Durchschnitt ca. 5 Jahre früher erkranken als Frauen. Es kommt jedoch auch, wenngleich deutlich seltener, zu Erkrankungsfällen bereits im Kindesalter sowie im späteren Erwachsenenalter über 40 Jahre [3].

## **2.2 Klinik der Schizophrenie**

### **2.2.1 Drei wesentliche Symptomkomplexe**

Während die Auseinandersetzung über den Zusammenhang von klinisch-phänomenologisch erfassbarer Symptomatik und deren Stellenwert für Konzeption und Klassifikationsversuche der Schizophrenie in den Jahren nach Kraepelin und Bleuler zunächst anhielt, so hat sich zum Ende des 20. Jahrhunderts eine eher deskriptiv-orientierte, konventionalisierte Sichtweise herausgebildet, die über Fremdbeurteilungsinstrumente (z.B. *Scale for the Assessment of Positive/ Negative Symptoms; SAPS/SANS*) eine standardisierte und damit empirisch vergleichbare Symptomerfassung ermöglicht.

Eine wesentliche Unterscheidung erfolgt dabei nach Wing und Crow in Symptome, die häufig in akuten Krankheitsepisoden prominent, und bei gesunden Individuen nicht zu beobachten sind, wie Wahnphänomene, Halluzinationen oder Störungen der Ich-Integrität (sog. *Positivsymptome*, auch Plus-, oder Produktiv-Symptome) sowie eine Gruppe von Symptomen, die ein Weniger im Vergleich zu Gesunden anzeigen, wie Affektverflachung, Apathie, Anhedonie, Verarmung von Initiative, Intentionalität und Sprache oder sozialer Rückzug, und die vor allem zwischen akuten Krankheitsphasen das klinische Bild bestimmen (sog. *Negativ- oder Minus-Symptome*) [9-11].

*Neurokognitive Störungen* sind bei schizophrenen Patienten bereits lange beschrieben, gerieten allerdings erst in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus neurowissenschaftlicher Forschung. Im Vergleich zu Gesunden zeigen schizophrene Patienten um ein bis zwei Standardabweichungen schlechtere Leistungen in einer Fülle höherer kognitiver Funktionen, wie Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung, Arbeits- und Langzeitgedächtnis, oder Exekutivfunktionen [12]. Während dieser Symptomkomplex für die Diagnosestellung kaum Relevanz aufweist, so wird er dennoch als Kernsymptomatik der Schizophrenie angesehen, da sich neurokognitive Defizite

bei über 98% der Patienten nachweisen lassen, sich diese Einbußen bereits bei erstmalig erkrankten Personen und auch gesunden Verwandten ersten Grades sowie über den Krankheitsverlauf anhaltend darstellen, die Prognose der Betroffenen wesentlich mit bestimmen, und sich unter den bisherigen pharmakologischen Therapien kaum Verbesserungen erzielen lassen [13-15].

### **2.2.2 Syndromale Zuordnung und Verlaufsformen**

Bereits die unterschiedlichen Angaben in der Literatur zur Prävalenz der Schizophrenie verdeutlichen, dass es sich um eine Gruppe klinisch unterscheidbarer Syndrome handelt, die ein Spektrum schizophrener Störungen abbilden. Die aktuellen psychiatrischen Klassifikationssysteme (ICD-10 und DSM IV) dienen zur Diagnosestellung einer Schizophrenie, welche nach wie vor im Wesentlichen auf der dezidierten Erfassung der psychopathologischen Phänomene im Querschnitt sowie der Verlaufsbeurteilung und dem Ausschluss anderer Ursachen für die Symptomatik (z.B. hirnorganische Erkrankungen, Intoxikationen mit psychotropen Substanzen) fußt.

In der ICD-10 werden als wesentliche Krankheitsvarianten die *paranoide Schizophrenie* als deutlich häufigste Form mit im Vordergrund stehender wahnhafter und/ oder halluzinatorischer Symptomatik (hier insbesondere Stimmenhören), die *hebephrene Schizophrenie*, welche insbesondere durch Auffälligkeiten von Affektivität und Verhalten gekennzeichnet ist, sowie die *katatone Schizophrenie*, mit im Vordergrund stehenden psychomotorischen Symptomen wie Stupor oder Katalepsie und die *Schizophrenia simplex*, charakterisiert durch eine typischerweise schleichend progrediente Negativsymptomatik, unterschieden. Ferner haben depressive Zustände nach akuten Krankheitsphasen, in denen in der Regel die Positivsymptomatik das klinische Bild bestimmt, in Form der *postschizophrenen Depression* sowie sog. *Residualzustände* mit vorherrschender, meist im Verlauf stabiler Negativsymptomatik eine klinische Bedeutung.

Ähnlich heterogen wie die klinische Präsentation stellen sich auch die Verlaufsformen und Prognose der Erkrankung dar. Ein phasischer Verlauf mit rezidivierenden akuten Krankheitsphasen, die Wochen bis Monate andauern können und dazwischen bestehender Residualsymptomatik, die sich im Verlauf zu chronischen Zuständen ausbilden kann, kommt ebenso vor, wie Verlaufsformen mit kompletter Remission zwischen den Krankheitsphasen oder auch komplettem Ausbleiben erneuter Rezidive, während primär chronifizierend verlaufende Erkrankungen vergleichsweise selten sind [3]. Nichtsdestotrotz kann die Schizophrenie als die psychiatrische Erkrankung mit der schwerwiegendsten Prognose bezeichnet werden, wobei über die Hälfte der Patienten langfristig in ihrer sozialen Integrität deutlich eingeschränkt bleibt.

Der ersten akuten psychotischen Episode geht häufig ein meist über Monate bis Jahre zu beobachtendes *Prodromalstadium* voraus, in dem sich bereits diskretere Auffälligkeiten in Emotionalität, Denken und Wahrnehmung zeigen. Da der verzögerte Behandlungsbeginn der erstmaligen Erkrankungsmanifestation mit einer deutlichen ungünstigeren Prognose korreliert, haben sich in den letzten Jahren zunehmend Bestrebungen entwickelt, Risikopersonen möglichst früh zu identifizieren und im Rahmen spezifischer Frühinterventionen den Verlauf möglichst günstig zu beeinflussen. In diesem Rahmen durchgeführte Interventionsstudien erbrachten hinsichtlich Krankheits-Prädiktion und Effektivität der eingesetzten medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen positive Ergebnisse [16,17] (für eine Übersicht hierzu Vgl. auch [18]).

## 2.3 Ätiologie

### 2.3.1 Die neurobiologische Entwicklungshypothese

Daniel Weinberger entwickelte ursprünglich die Theorie, dass eine in der Individualentwicklung früh erworbene Läsion zu Funktionsstörungen des Präfrontalen Cortex (PFC) führe, welche sich dann später in der postpubertären Hirnentwicklung klinisch im Sinne einer schizophrenen Symptomatik manifestiere, sofern andere auslösende Faktoren hinzutreten. Eine früh entstandene Läsion im Sinne einer *Konnektivitätsstörung* fronto-temporo-limbischer Areale könne gemäß dieser Hypothese durch Veränderungen im Rahmen der Hirnentwicklung im Zuge der Adoleszenz dann später in Form schizophrener Symptomatik zum Vorschein kommen. Diese Vernetzungsstörung bedinge letztlich eine *Hypoaktivität im mesocorticalen Dopaminsystem* und, aufgrund fehlender corticaler Hemmung, eine *Hyperaktivität im mesolimbischen Dopaminsystem* [19,20].

Ein entscheidender Punkt in diesen Überlegungen ist die Tatsache, dass eine präfrontale Minderfunktion eine Enthemmung des subcorticalen Dopaminsystems nach sich ziehen kann [21]. Dies zeigt auch der Stand der Forschung zu Vernetzung und Interaktion des PFC mit der Ventralen Tegmentalen Area (VTA) im Mittelhirn und dem mesolimbischen Kerngebiet des Ventralen Striatums (VS). Der PFC hat hierbei über glutamaterge Efferenzen einen direkten Einfluss auf dopaminerge Mittelhirnneurone, deren Aktivierung eine erhöhte Dopaminausschüttung im PFC zur Folge hat. Außerdem findet bei Aktivierung dieser corticalen Efferenzen über nachgeschaltete GABAerge Interneurone eine Inhibierung der Dopaminausschüttung im VS statt. Eine

Minderfunktion des PFC müsste demnach durch Wegfall der hemmenden Wirkung eine Aktivitätssteigerung im mesolimbischen Dopaminsystem nach sich ziehen.

Die Bedeutung einer entwicklungsgeschichtlich frühen Läsion konnte in weiteren Studien an Ratten untermauert werden. Tiere, die postnatal beidseitig im temporo-limbischen Cortex läsiert worden waren, zeigten postpubertär eine erhöhte Responsivität, gemessen durch ihre motorische Aktivität, auf Amphetamingabe und Stressexposition. Lipska und Weinberger postulierten daher, dass eine früh in der Entwicklung erworbene temporo-limbo-corticale Läsion zu einer funktionellen Läsion des PFC im Sinne einer fehlerhaften Konnektivität fronto-temporo-limbo-corticaler Bereiche führe, was zu postpubertär auftretender Enthemmung des mesolimbischen Dopaminsystems führen könne, wenn die corticale Kontrolle unter Bedingungen wie Stressexposition nicht mehr wirksam sei [22].

Diese Befunde bestätigten sich in weiteren Untersuchungen an anderen Spezies. So konnte gezeigt werden, dass Amphetaminapplikation im PFC bei adult temporo-limbo-cortical läsierten und gesunden Rhesusaffen zu einer Hemmung der striatalen Dopaminausschüttung und des Dopamin-Umsatzes führt, während es bei neonatal läsierten Tieren zu einer verstärkten Dopamin-Freisetzung im Striatum kommt [23,24]. Heinz und Mitarbeiter fanden in einer Studie an neonatal temporo-limbisch läsierten Rhesusaffen zum einen eine erniedrigte Konzentration von N-Acetyl-Aspartat im PFC, was als Hinweise auf eine gestörte neuronale Organisation gewertet wurde, zum anderen eine erhöhte dopaminerge Neurotransmission im Striatum [23]. Somit konnte das Postulat von Lipska und Weinberger, dass eine früh erworbene Fehlvernetzung temporolimbischer Areale mit dem PFC die striatale Dopaminfreisetzung disinhibieren könne, bestätigt werden. Letztlich kann es somit zu einer Störung normalerweise schützender Mechanismen, die eine stressbedingte Dopaminfreisetzung modulieren können, kommen. Dies münde in einer positiven Rückkopplungs-Schleife, welche zu einer gestörten Homöostase führt; ein Zustand der bei Personen ohne früh erworbene Schädigung nicht auftreten kann [25,26]. Das folgende Schaubild stellt die Zusammenhänge zwischen corticalem und subcorticalem Dopaminsystem und deren Dysregulation dar:

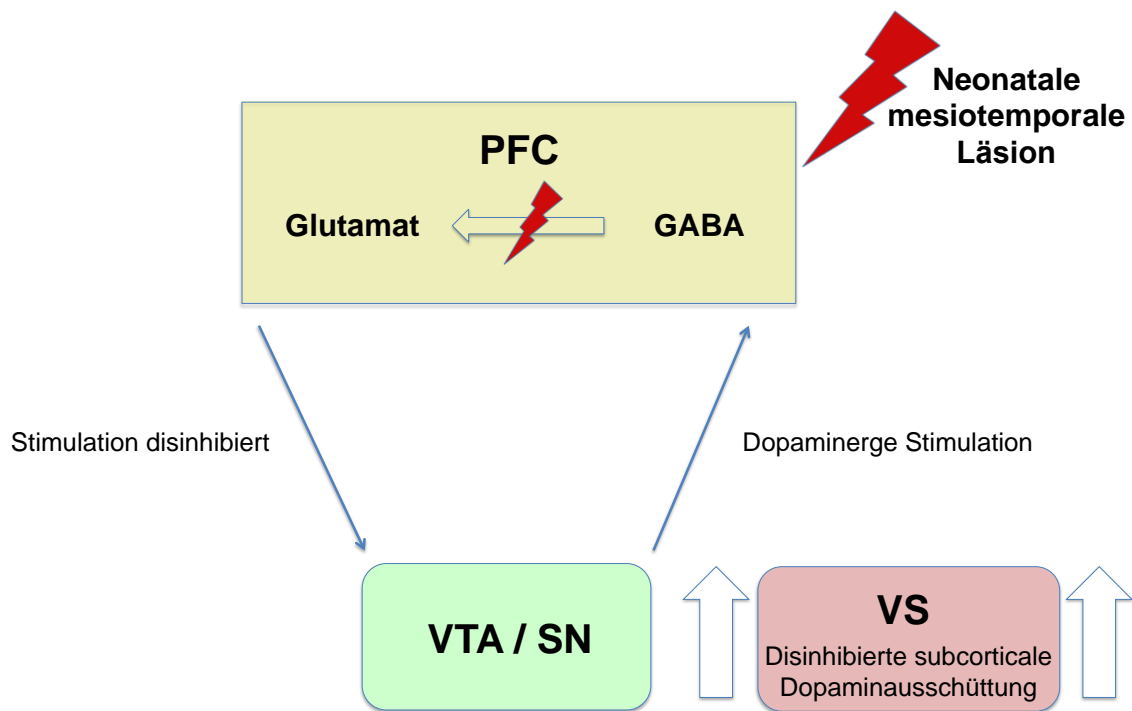


Abbildung 1 | Schaubild zum veränderten Zusammenwirken von corticalem und subcorticalem Dopaminsystem in der Schizophrenie.

Zusammenfassend steht die aus den 1980er Jahren stammende neurobiologische Entwicklungshypothese der Schizophrenie im Einklang mit dem aktuell gültigen Paradigma, dass es sich bei der Erkrankung ätiologisch um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Genetisch prädisponierende Faktoren müssen hierbei mit intrauterin, prä-, oder perinatal erfahrenen Schädigungen des sich entwickelnden zentralen Nervensystems (z.B. Geburtskomplikationen) und weiteren Umweltbedingungen in der späteren Individualentwicklung (z.B. Stressexposition) im Sinne eines Vulnerabilitäts-Stress-Modells zusammentreffen. Die pathophysiologische Endstrecke dieser Entwicklungen besteht im Auftreten der psychotischen Symptomatik, welche offenbar wesentlich mit Veränderungen dopaminerges Neurotransmittersysteme in Zusammenhang steht.

## 2.4 Das dopaminerge Belohnungssystem

### 2.4.1 Einführung und Strukturen

Wie bereits dargelegt, spielen dopaminerg vermittelte Prozesse eine prominente Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie. Dieses Neurotransmittersystem konstituiert sich im Wesentlichen aus Projektionen der VTA und Substantia Nigra (SN) zum VS bzw. Nucleus Accumbens (N. Acc), zur basolateralen Amygdala und zum Hippocampus (HC) (sog. *mesolimbische Bahn*), sowie aus Projektionen von VTA und SN zu präfronto-corticalen Arealen (sog. *mesocorticale Bahn*). Es wird auch als das *dopaminerge Belohnungssystem (Reward-System)* bezeichnet, dessen Konzeption durch Befunde bei Versuchen zur intrakraniellen Selbststimulation an Ratten entstand.

Stein und Wise gingen davon aus, dass die Erhöhung der Auftrittswahrscheinlichkeit von Verhaltensweisen auf Lustgefühle zurückgeführt werden kann, die das Verhalten belohnen. Eine Störung dieses Systems führe demnach zu Verlust der Lustempfindung bei Eintreffen der Belohnung, was als *Anhedoniehypothese* bezeichnet wird [27]. Die elektrophysiologischen Versuche an Rhesusaffen von Wolfram Schultz in den 1990er Jahren erbrachten weitere Erkenntnisse, die zu einer differenzierteren Sichtweise derartiger psychischer Korrelate dopaminerg Neurotransmission führten [28]. So feuerten dopaminerge Mittelhirnneurone in einem klassischen Konditionierungsparadigma, bei dem die Assoziation zwischen einem abstrakten sensorischen Reiz und einer gewissen Menge Fruchtsaft, der Belohnung, erlernt werden sollte, zunächst verstärkt bei Eintreffen einer Belohnung. Lernten die Affen jedoch den Zusammenhang zwischen dem sensorischen Reiz und der damit verbundenen Belohnung, so feuerten die Neurone bereits beim Eintreffen des Reizes und nicht erst bei der entsprechenden Belohnung. Die Autoren folgerten, dass die Neurone somit den ersten verlässlichen Prädiktor für das Eintreffen einer potentiellen Belohnung zu kodieren scheinen und nicht die Belohnung selbst. Weitere Studien zeigten, dass sowohl solche erlernten Ankündigungen einer Belohnung als auch unerwartete Belohnungen zu einem verstärkten Feuern dopaminerg Mittelhirnneurone und konsekutiver Dopaminausschüttung im Ventralen Striatum führen [29]. Außerdem konnte eine Abhängigkeit der Aktivität dopaminerg Mittelhirnneurone von der vorhergesagten „Größe“ der Belohnung in einem bestimmten Kontext nachgewiesen werden. Der Erhalt einer Belohnung kann sogar zur Unterdrückung der Entladungsrate der Neurone führen, wenn diese kleiner ist als ursprünglich erwartet [30].

Innerhalb dieses Systems nimmt das Ventrale Striatum eine prominente Rolle ein. Diese Struktur unterhält zahlreiche Verbindungen zu anderen dopaminerg innervierten corticalen Arealen (z.B.

PFC) und Teilen des limbischen Systems (z.B. Hippocampus-Formation) und ist somit Ort der Konvergenz mesocortico-mesolimbischen Informationsflusses. In diesem Kontext wurde dem Ventralen Striatum eine zentrale Rolle in der Umsetzung adaptiven, belohnungsassoziierten Verhaltens zugesprochen [31]. Um derartige Prozesse der Verhaltensverstärkung insbesondere langfristig umzusetzen, bedarf es auch Lernvorgängen, für welche das hier dargestellte Netzwerk durch die Beteiligung des Hippocampus wesentliche Voraussetzungen erfüllt.

#### **2.4.2 Die Rolle des Dopamins für Lernvorgänge**

Da sich diese Arbeit mit Informationsverarbeitung und Inkorporationsprozessen in das Langzeitgedächtnis befasst, soll an dieser Stelle auf die mittlerweile in vielen Bereichen gut belegte Beteiligung von Dopamin an Lern- und Gedächtnisprozessen eingegangen werden. Die gegenwärtige Vorstellung zu molekularbiologischen Korrelaten von Lernprozessen und Gedächtnis spricht der adaptiven Veränderung von Signalübermittlungsprozessen an der Synapse zwischen zwei Neuronen eine zentrale Rolle zu. Demzufolge beeinflussen Modifikationen der synaptischen Übertragung den Informationsfluss im Sinne eines Lernvorgangs und die Konsolidierung solcher Modifikationen kann zu einem Speicherprozess im Sinne einer Gedächtnisbildung führen. Die zugrundeliegenden Prozesse können in kurzfristig und langfristig wirksame unterteilt werden und bilden in ihrer Gesamtheit die Grundlage für *synaptische Plastizität*. Insbesondere die langfristig wirksamen Formen sind in der Lage die Stärke der synaptischen Übertragung an einzelnen synaptischen Verbindungen dauerhaft zu erhöhen bzw. zu verringern, man spricht hierbei von *Langzeitpotentierung (LTP)* respektive *Langzeitdepression (LTD)*. Diese Prozesse sind in Initiation, frühe und späte Aufrechterhaltung der synaptischen Plastizität gegliedert und beinhalten Aktivierungsprozesse verschiedener Typen glutamaterger Rezeptoren (AMPA und NMDA), wobei letztlich insbesondere der Anstieg an intrazellulärem Calcium einen Schlüsselpunkt darstellt, um über verschiedene intrazelluläre Kaskaden Effekte wie Rezeptorphosphorylierung oder Eingriffe in die Proteinbiosynthese herbeizuführen.

Einer der robustesten Befunde hinsichtlich dopaminerger Rezeptor- und Kanalmodulation im PFC und Striatum ist die D1-Rezeptor vermittelte Fazilitierung des Calcium-Einstroms über Interaktionen mit NMDA-Rezeptoren und L-Type-Calcium-Kanälen. Wie erwähnt, sind die dem Lernen und Gedächtnis zugrunde liegenden Prozesse in hohem Maße von einem ausreichenden Calcium- Einstrom abhängig, so dass eine dopaminerge Beeinflussung von LTP- und LTD-Induktion auf diesem Wege nicht überraschend erscheint. So konnte für diverse Hirnregionen die eine dopaminerge Innervation erhalten, eine Abhängigkeit synaptischer Plastizität von derartiger dopaminerger Neuromodulation gezeigt werden. Dies gilt für den PFC, wobei hier eine

Aktivierung sowohl von D1-, als auch D2-Rezeptoren für die Ausbildung synaptischer Plastizität entscheidend zu sein scheint [32], sowie die Amygdala und den Hippocampus [33-35]. Je nach beteiligtem Hirnareal vermitteln die Signale unterschiedliche Formen von Lernvorgängen und Gedächtnisprozessen. So ist dopaminerge Innervation des dorsalen Striatums wichtig für motorische Lernvorgänge und die Ausbildung automatisierter Tätigkeiten, während Projektionen zur Amygdala in emotional geprägte Lernprozesse wie die aversive Konditionierung involviert sind [36,37]. Im Hippocampus besteht ebenfalls eine entscheidende dopaminerge Einflussnahme auf die Ausbildung von Langzeitpotentierung und damit auf Mechanismen synaptischer Plastizität, die Enkodierungsprozessen ins Langzeitgedächtnis zugrunde liegen.

#### **2.4.3 Die Dopaminhypothese der Schizophrenie**

Die ersten effektiven antipsychotischen Medikamente wurden Mitte des letzten Jahrhunderts eher durch Zufall entdeckt und es war nicht zuletzt die Erforschung ihres Wirkmechanismus, die zur Postulierung der sog. *Dopaminhypothese* führte. Carlsson und Lindqvist schlugen 1963 vor, dass Chlorpromazin möglicherweise über eine Blockade von Dopaminrezeptoren seine antipsychotische Potenz entfalte sowie dass ein hyperaktives dopaminerges System die Ursache für die Entstehung der schizophrenen Positivsymptomatik sei [38]. Diese Hypothese fußte auf verschiedenartigen Beobachtungen. Ein wichtiger Aspekt hierbei ist, dass D-Amphetamin eine potente Substanz darstellt, um der Psychose ähnliche Symptome auszulösen [39]. In Läsionsstudien am Tier konnte gezeigt werden, dass die selektive Zerstörung noradrenerger Neurone keinen Einfluss auf die stimulatorische Wirkung von Amphetamin hatte, eine Läsion dopaminerger Neurone hingegen die Amphetamin-Effekte aufzuheben vermochte, so dass sich Hinweise ergaben, dass die Dopaminfreisetzung entscheidend an der Vermittlung der durch Amphetamin herbeigeführten Effekte beteiligt ist. Genauere Untersuchungen zur Wirkung von Medikamenten zur Behandlung von Symptomen der Schizophrenie (sog. *Neuroleptika* oder *Antipsychotika*) ergaben schließlich, dass die antipsychotische Potenz dieser Stoffe mit ihrer Bindungsaffinität zum D2-Rezeptor korreliert ist [40,41]. In der Tat vermitteln alle bekannten sog. klassischen Neuroleptika ihre Wirkung über Blockade des D2-Rezeptors und auch für die neuere Generation der sog. atypischen Antipsychotika scheint dieser Mechanismus nach wie vor zumindest eine Rolle zu spielen. Da dieser Rezeptortyp vornehmlich im Striatum vorkommt, wäre demnach, in Einklang mit dem oben dargestellten neurobiologischen Entwicklungsmodell der Schizophrenie, ein hyperaktives subcorticales Dopaminsystem an der Ausbildung des klinischen Bildes der Schizophrenie beteiligt [42].



## 2.4.4 Erweiterungen zur Dopaminhypothese

Erweiterungen zur Dopaminhypothese entwickelten sich in den 1990er Jahren und waren stark durch Befunde bildgebender Verfahren wie SPECT oder PET beeinflusst. Hierbei wird grundsätzlich von einer komplexeren Störung in der Regulation des Dopaminsystems bei der Schizophrenie ausgegangen und es werden insbesondere kognitive Störungen und die Negativsymptomatik mit einbezogen. Hierbei sei eine verminderte dopaminerge Transmission im PFC mit verringerter Aktivierung von D1-Rezeptoren, d.h. eine Unterfunktion im mesocorticalen System, ursächlich für das Auftreten von Negativsymptomen und kognitiven Defiziten. Hingegen seien eine Enthemmung des subcorticalen, mesolimbischen Dopaminsystems mit daraus folgender Hyperstimulation des D2-Rezeptors im Striatum für Positivsymptome wie Wahn und Halluzinationen verantwortlich [19].

### 2.4.4.1 Phasisches vs. tonisches Dopaminsignal

In den Überlegungen von Anthony Grace zum aberranten Dopaminsystem in der Schizophrenie spielt die Unterscheidung von Mechanismen der Dopaminfreisetzung in ein *tonisches Signal*, welches die Grundaktivität im dopaminergen System widerspiegelt, und ein *phasisches Signal*, welches in Reaktion auf einen Stimulus erfolgt, eine zentrale Rolle. Nach Grace bedingt die präfrontale Störung bei Schizophrenen eine Erniedrigung der tonischen Basalaktivität. Dies interferiere mit deren regulatorischer Einflussnahme auf das phasische System, so dass es letztlich zu einer Enthemmung der phasisch vermittelten Dopaminfreisetzung komme, wobei dieses stimulusabhängig freigesetzte Dopamin auf hyperresponsive D2-Rezeptoren treffe. Dies führe letztlich über Enthemmung weiterer Informationsschleifen zu psychotischen Symptomen [43].

Interessanterweise konnten auch behaviorale, lernassoziierte Korrelate nachgewiesen werden, welche mittels einer Aufgabe aus dem Bereich des verstärkenden Lernens untersucht wurden. Hierbei ist der Proband aufgefordert, durch strategisches Vorgehen eine möglichst große Belohnung zu erreichen. Es zeigte sich, dass eine Fazilitierung limbischer Eingänge in das VS durch Erhöhung der phasischen Dopaminfreisetzung und D1-Rezeptoraktivierung entscheidend ist für das Erlernen einer Antwortstrategie, während eine Reduktion im tonischen Signal entscheidend am Strategiewechsel beteiligt zu sein scheint, wenn sich die Kriterien für das Erreichen des vorgegebenen Ziels ändern. Eine fazilitierte Informationsverarbeitung zwischen PFC und VS könne diesen Ergebnissen zufolge ausschlaggebend für die Vermittlung behavioraler Flexibilität sein [44]. Dieser Befund passt ebenfalls sehr gut zu dem Umstand, dass eine Verringerung der tonischen Dopaminaktivität unter anderem dann eintritt, wenn es zum Ausbleiben einer erwarteten Belohnung kommt [45]. Dies wäre ein Zustand, der eine neue

Zielorientierung, i.S.v. präfronto-striatal vermittelter Handlungsflexibilität erforderlich machen könnte. Insgesamt erzeugt eine Aktivität im subcorticalen Dopaminsystem demnach eine phasische, D1-Rezeptor vermittelte Verstärkung der limbischen, i.e. hippocampalen Einflussnahme, und außerdem eine tonische, D2-Rezeptor vermittelte Abschwächung der präfrontocorticalen Einflussnahme auf Neurone im Ventralen Striatum. Somit kann die von der erweiterten Dopaminhypothese beschriebene Überaktivität im subcorticalen Bereich über eine verringerte Einflussnahme des PFC und einen dysfunktional starken Einfluss des Hippocampus zu einer Störung im zielgerichteten Verhalten führen, was sich klinisch in Schwierigkeiten des flexiblen Reaktionsverhaltens zeigen kann. In ihrem Modell beziehen Grace und Mitarbeiter auch die Interaktion zwischen PFC und Hippocampus mit ein, wobei im Normalfall eine Hemmung der hippocampalen Aktivität durch den PFC bestehe. Die für Schizophrene beschriebene Hypoaktivität im PFC führe demzufolge zu einer Enthemmung hippocampaler Aktivität, was eine Erhöhung der Dopaminaktivität im VS nach sich ziehen und das Kräfteverhältnis somit weiter in Richtung limbischer Kontrolle verschieben würde [46].

Insbesondere eine solche hippocampale Enthemmung in der Schizophrenie wird in einem weiteren von Lisman und Grace entwickelten Modell („Hippocampus-VTA-Schleife“) zusätzlich mit Forschungsergebnissen belegt und im Kontext möglicher Störungen in der Verarbeitung neuer Informationen weiterführend thematisiert. Diese Überlegungen zu einer hippocampalen Dysfunktion in der Schizophrenie werden im Kapitel zur Neuheitsdetektion ausführlicher dargestellt.

#### **2.4.4.2 Carlssons Netzwerkmodell**

Während bei den Überlegungen von Anthony Grace ein mesolimbisch-corticales Interaktionsmodell insbesondere auf Grundlage der Befunde zu distinkten Effekten von phasischem vs. tonischem dopaminergen System entstanden ist, bezieht Arvid Carlsson insbesondere andere Neurotransmittersysteme in sein Modell zur Regulation subcorticaler Dopaminaktivität durch den Präfrontalen Cortex mit ein. Das mesocortical Dopaminsystem übe demnach über direkte und indirekte glutamaterge Projektionen einen aktivierenden Einfluss und über glutamaterg-GABAerge Verbindungen einen hemmenden Einfluss auf das mesolimbische Dopaminsystem aus [47]. Schizophrene zeigten durch eine primäre Störung im PFC eine konsekutive Minderaktivität des normalerweise dominierenden inhibitorischen Mechanismus („corticale Bremse“), was in einer Enthemmung des mesolimbischen DA-Systems und letztlich des Thalamus resultiere. Dieser werde dadurch in seiner Funktion als Filter sensorischer

Informationen eingeschränkt, was sich in einer Überstimulation des Cortex und letztlich psychotischem Erleben manifestiere.

Nimmt man diesen Regelkreis als Grundlage und wendet hierauf weitere Befunde an, so können verschiedene Ausgangspunkte für die gestörte Interaktion von mesocorticalem und mesolimbischen Dopaminsystem erarbeitet werden. Diese sind im Einzelnen:

### **(1) *Eine Störung im NMDA-, bzw. Glutamatsystem***

Der nicht-kompetitive NMDA-Rezeptor Antagonist Ketamin führt sowohl zu Positiv- als auch zu Negativsymptomen [48]. Wie erwähnt, kommt es nach Amphetaminapplikation im Gesunden zu einer verstärkten Aktivität der „corticalen Bremse“ auf das mesolimbische Dopaminsystem. Blockiert man nach Amphetamingabe zusätzlich die glutamatergen NMDA-Rezeptoren mit Ketamin, so scheint dieser normale, inhibitorische Einfluss des Präfrontalen Cortex wegzufallen, und es kommt zu einer verstärkten mesolimbischen Dopaminaktivität, die in ihrer Größenordnung dem gestörten Antwortverhalten dieses Systems bei Schizophrenen entspricht [49]. Dieser Effekt wird darauf zurückgeführt, dass sich die NMDA-Rezeptor Fehlfunktion primär an GABA-ergen Interneuronen des PFC manifestiert [50]. Diese Befunde sprechen zum einen für die Beteiligung glutamaterger bzw. NMDA-vermittelter Neurotransmission an der Fehlregulation des Dopaminsystems und verbinden zum anderen direkt die Dopaminhypothese mit einer anderen klassischen Neurotransmitter-Hypothese der Schizophrenie, nämlich der NMDA-Hypofunktions-Hypothese [48,51].

### **(2) *Eine Störung des GABAergen Systems***

Die glutamaterg-exzitatorische Projektion präfrontaler Pyramidenzellen zum Mittelhirn wird über GABAerge Interneurone reguliert [52]. Eine Störung in diesem inhibitorischen System würde zu einer Enthemmung glutamaterger Projektionen zum Mittelhirn führen, was eine Enthemmung der subcorticalen Dopaminaktivität nach sich zöge. Interessanterweise sind Veränderungen im GABAergen System (des PFC) einer der konsistentesten post-mortem Befunde der Schizophrenieforschung [53]. So fand sich unter anderem eine etwa 50%ige Reduktion der erwähnten GABAergen Zellverbände im PFC von Schizophrenen [54].

### **(3) *Eine Störung des präfrontalen Dopaminsystems***

Die Zerstörung von meso-corticalen Dopamin-Projektionen führt zu einer Enthemmung des subcorticalen Systems, während eine Stimulation meso-corticaler Dopamin-Projektionen zur Inhibition des subcorticalen Systems führt. Dopamin scheint in corticalen Arealen, zumindest

teilweise, hemmend auf die Pyramidenzellen einzuwirken, welche die Dopamin-Freisetzung in VTA und SN stimulieren und an diesem Effekt scheinen wiederum GABAerge Interneurone beteiligt zu sein. Somit könnte die für die Schizophrenie postulierte Hypoaktivität im corticalen Dopaminsystem selbst auch Ausgangspunkt der subcorticalen dopaminergen Enthemmung sein. Insgesamt lässt sich festhalten, dass auch die Ergebnisse aus der Bildgebungs-Forschung der letzten Jahre, welche erstmalig eine direkte Überprüfung der relevanten Hypothesen am Menschen ermöglichten, Hinweise liefern für den Zusammenhang D1-vermittelter, präfrontal-corticaler dopaminergener Minderfunktion und kognitiven Symptomen auf der einen, sowie D2- vermittelter, striärer dopaminergener Hyperfunktion und Positivsymptomen auf der anderen Seite [26,55,56]. Zusammenfassend soll folgendes Schaubild die gegenwärtig einflussreichsten Modelle zu Genese und Interaktionsprozessen des gestörten Dopaminsystems in der Schizophrenie darstellen:

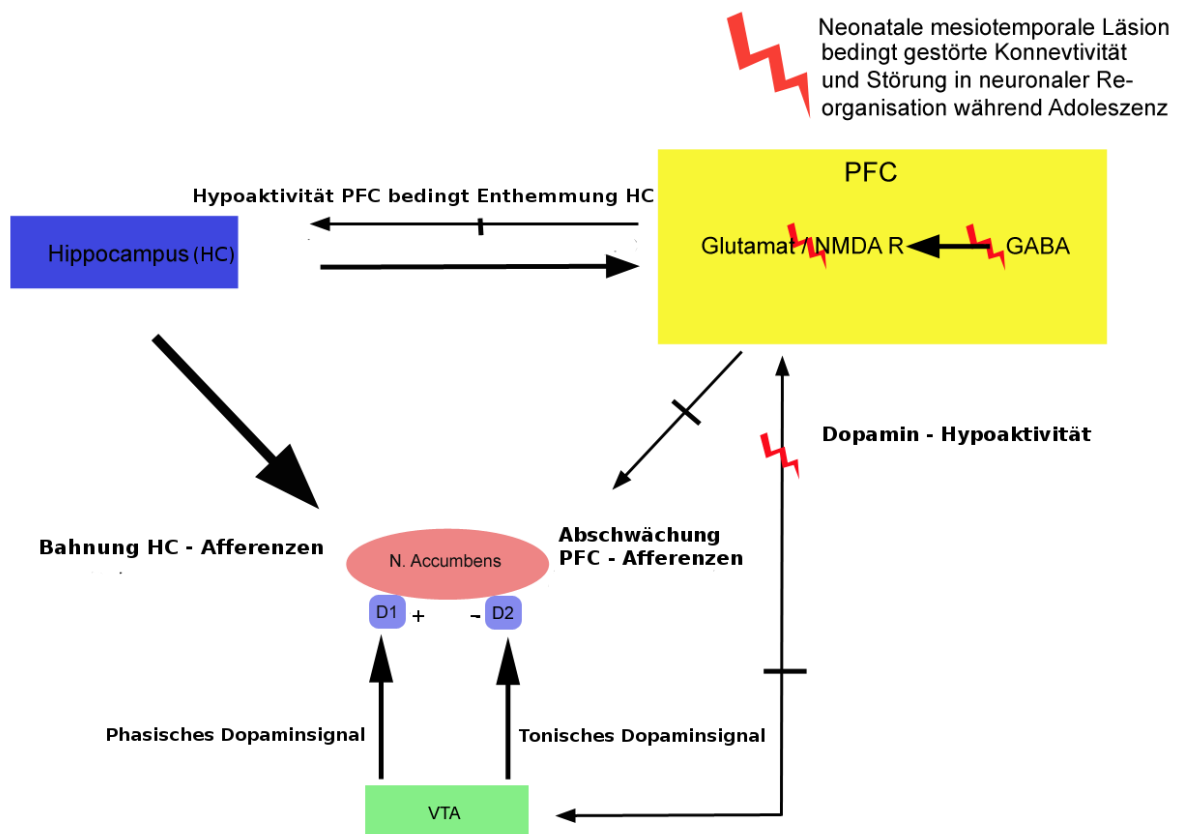


Abbildung 2 | Schaubild zur veränderten dopaminergen Neurotransmission und deren Auswirkungen auf funktionelle neuronale Netzwerke in der Schizophrenie.

## **2.5 Die *Aberrant Saliency* Hypothese**

### **2.5.1 Einführung Salienz**

Das dopaminerge System erfüllt wesentliche Aufgaben der Verhaltenssteuerung aufgrund seiner Rolle in der Verarbeitung belohnungsassoziierter Umweltreize. Robinson und Berridge führten in den 1990er Jahren Experimente zur Rolle des Dopamins im Rahmen von Belohnungsprozessen durch. Wie erwähnt, scheint die Erhöhung der Dopaminausschüttung im VS bzw. dem Ncl. Accumbens an der Verhaltensverstärkung beteiligt zu sein. Eine vorübergehende dopaminerge Minderfunktion in diesen Arealen resultierte in Versuchen an Ratten zwar in einer Abnahme des zielgerichteten Verhaltens, welches dem Teilaspekt der Begierde (*Wanting*) entspreche, die hedonistischen Aspekte beim Konsum, also das eigentlich Lustgefühl (*Liking*), blieben jedoch intakt. Dies führte zur Postulierung des *incentive saliency* Konzeptes dopaminergere Neurotransmission. Das mesolimbische dopaminerge System sei dabei Vermittler dieser in etwa mit „anspornendem Hervorheben“ zu übersetzenden psychologischen Funktion, bei der eine Art psychischer Umwandlung eines sensorischen Reizes in ein attraktives und zur Handlung anspornendes, also subjektiv motivierendes Objekt stattfindet. Der Reiz wird demnach hervorgehoben und wichtig, also *salient*, in dem Sinne, dass er potentiell eine Verhaltensänderung herbeizuführen im Stande ist. Im Sinne dieses Konzeptes interagierten Netzwerke die motivationale Aspekte vermitteln mit Informationsschleifen der Willkürmotorik und können somit zu zielgerichteten, motivierten Handlungen führen [57].

### **2.5.2 Schizophrenie als *Saliency-Syndrom***

Die Konzeptionalisierung der Schizophrenie, spezifischer der psychotischen Dekompensation in der Schizophrenie, als Saliency-Syndrom geht davon aus, dass es im Rahmen akuter psychotischer Episoden durch chaotische, von Reizen der Umgebung unabhängige, Freisetzung von Dopamin zu einer fehlerhaften Saliency-Zuschreibung zu Stimuli kommt, die im Normalfall irrelevant sind [58-60]. Aus kognitiv-neurowissenschaftlicher Perspektive kann dieser Vorgang mit Störungen in der Verarbeitung von Vorhersagen und der tatsächlichen sensorischen Erfahrung (*Prädiktionsfehler-Prinzip, prediction error*) in den dargestellten meso-cortico-limbischen Netzwerken in Verbindung gebracht werden. Wahnhafte Erleben entstehe demnach prozessartig, wenn es durch Faktoren wie beispielsweise Stress oder Amphetaminkonsum zu unkontrollierter Dopaminausschüttung komme [61]. Externe und interne Reize würden nun verstärkt mit Saliency belegt, also motivational bedeutsam erlebt, was anfangs noch als neuartige und geschärfte Wahrnehmung der Welt als faszinierend empfunden werden könne. Die zunehmend entstehende

Ratlosigkeit des Individuums angesichts dieser mit irrationaler Bedeutung aufgeladenen Umwelt, erfordere dann einen kognitiven Versuch, dem abweichend salienten Erleben einen Sinn zu verleihen. Gelingt dies, entstehe ein Gefühl der Erleichterung, welches eine weitere Suche nach Erklärungen nach sich ziehe und somit den Aufbau eines Wahnsystems unterstützen könne. Antipsychotika leisteten innerhalb dieses Modells über die von ihnen erzielte Durchbrechung der neurochemischen Störung eine Dämpfung der außer Kontrolle geratenen Salienzattribution. Dies lege den Grundstein für die individuelle Aufarbeitung der im Laufe der Psychose entstandenen (falschen) Überzeugungen, deren Dekonstruktion durch psychotherapeutische Interventionen unterstützt werden könne und sollte [59]. Die veränderte Salienzzuschreibung ist zunehmend als ein derart zentrales Merkmal schizophrener Psychosen angesehen worden, dass im Zuge der Überarbeitungen der psychiatrischen Klassifikationssysteme (ICD und DSM) eine Charakterisierung der Schizophrenie als *Salienz-Syndrom (salience syndrome)* vorgeschlagen wurde [62].

### **2.5.3 Befunde der funktionellen Bildgebung zum Konzept der aberranten Salienz in der Psychose**

Passend zu diesen theoretischen Konzepten, konnten Murray et al. in einer fMRT-Studie an akut-psychotischen, erstmalig erkrankten Schizophrenie-Patienten demonstrieren, dass diese veränderte Signale im dopaminergen Mittelhirn, dem ventralen Striatum und limbischen Strukturen im Rahmen von Prädiktionsfehler-Kodierungsprozessen aufweisen [63]. Veränderungen von fMRT-Signalen im Mittelhirn und VS bei schizophrenen Patienten während der Bearbeitung von Aufgaben, in denen Erwartung und tatsächliche Erfahrung moduliert wurden, korrelierten in einer anderen Studie mit dem Schweregrad wahnhafter Symptomatik. Auch an gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass derartige Signalwertabweichungen mit dem Auftreten Wahn-ähnlicher Überzeugungen (*delusion-like beliefs*) in Zusammenhang standen [64,65]. Die Arbeitsgruppe um Jonathan Roiser entwickelte mit dem *Saliency Attribution Test (SAT)* ein mittlerweile gut evaluiertes und valides Untersuchungsinstrument, um die Tendenz eines Individuums, Veränderungen in der Salienz-Zuschreibung vorzunehmen, zu messen. Sie konnten zeigen, dass schizophrene Patienten mit verstärkter Wahnsymptomatik höhere Werte für Salienz im SAT aufweisen [66]. Eine aktuelle Studie an gesunden Probanden kombinierte fMRT mit PET und dem SAT im Rahmen eines Lernparadigmas, um das angenommene Zusammenwirken von veränderter Prädiktionsfehler-Kodierung, aberranter Salienzattribution und präsynaptischer Dopaminkonzentration zu untersuchen. Interessanterweise wurde hier erstmals nachgewiesen, dass Personen mit höheren Werten der Salienzzuschreibung geringere fMRT-

Vorhersagefehlersignale im VS aufweisen und die präsynaptischen Dopaminkonzentrationen in diesem Bereich positiv mit aberranter Salienzattribution korreliert sind [67].

#### **2.5.4 Neurobiologische Grundlagen – Das Salienz-Netzwerk**

Ausgehend von diesen konzeptionellen Überlegungen zur Entstehung psychotischer Symptomatik wurden in den letzten Jahren diverse funktionelle Bildgebungsstudien durchgeführt, welche das Ziel verfolgten, weitere beteiligte Strukturen und Charakteristika der funktionellen Interaktion und Implementierung eines *Salienz-Netzwerkes* zu identifizieren. Nachdem viele Bildgebungsstudien sich über das Subtraktionsprinzip mit der Zuweisung distinkter kognitiver Prozesse zu bestimmten Strukturen beschäftigten, kam es nicht zuletzt durch die Fülle der experimentell bestimmbareren Einzelprozesse, die mit einem Hirnareal in Verbindung gebracht werden können, zu einem Paradigmenwechsel. Ein neuerer Ansatz betrachtet Netzwerke verschiedener Strukturen im Kontext bestimmter Aufgaben, um so die Grundlagen der neuronalen Implementierung geistiger Prozesse erklärbarer zu machen (Vgl. auch [68]). In der funktionellen Bildgebung konnten hierdurch funktionelle Netzwerke von Hirnstrukturen identifiziert werden, die Co-Aktivierung in Ruhe, d.h. ohne Ausführung einer bestimmten kognitiven Operation, zeigen (sog. *Default-Mode-Network, DMN*). Außerdem konnte ein Netzwerk von Strukturen gefunden werden, welches bei Bearbeitung verschiedenartiger kognitiver Prozesse gemeinsam aktiviert ist (sog. *Central-Executive-Network, CEN*).

Die Inselrinde (Insula) und der anteriore cinguläre Cortex (ACC), hier insbesondere die dorsalen Areale, zeigen Co-Aktivierungen im Rahmen verschiedenartiger Aufgaben, wobei diese Aktivierungen weniger von der Art der Aufgabe bestimmt erscheinen, als vielmehr Aspekte individueller Bedeutsamkeit, d.h. Salienz, zu kodieren scheinen [69]. Seeley et al. identifizierten mittels eines Region of Interest-, und Independent-Component-Analyse-Ansatzes diese beiden Strukturen als wesentlich innerhalb eines Netzwerkes, welches interessanterweise auch subcorticale Strukturen umfasst, wie die Amygdala, das Striatum, den Thalamus, die SN oder die VTA [70]. Als eine wesentliche Aufgabe dieses *Salienz-Netzwerks* wurde vorgeschlagen, in Abhängigkeit von den aktuellen umweltbedingten Anforderungen an das Individuum mit dem Wechsel zwischen verschiedenen neuronalen Netzwerken betraut zu sein. Hiermit sind funktionelle Systeme gemeint, welche entweder im Rahmen nach Extern gerichteter Prozesse, z.B. der Bearbeitung einer bestimmten Gedächtnisaufgabe im Rahmen eines Experiments, oder selbstbezogener, nach „Innen“ gerichteter Prozesse Aktivität aufweisen [71]. Hierbei sei die Detektion der kognitiv oder emotional relevantesten, d.h. salientesten, externen oder internen Informationseinheiten die zentrale Aufgabe, um das Verhalten zu steuern.

Für die Schizophrenie konnten sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen des Salienz-Netzwerkes nachgewiesen werden. White et al. fanden in einer fMRT-Untersuchung zur funktionellen Netzwerkkonnektivität bei antipsychotisch behandelten Patienten eine im Vergleich zu gesunden Probanden reduzierte Konnektivität zwischen Insula und ACC, sowie mit Strukturen des CEN [72]. Die Autoren benannten Insula und ACC auch als *corticales Salienz-Antwortsystem* mit Bezug auf die von Heinz und Kapur entwickelten Vorstellungen zur stimulusunabhängigen Erhöhung dopaminerger Aktivität im VS als Ursprungsort, und brachten die Veränderungen innerhalb dieses Netzwerkes ebenfalls mit klinischen Phänomenen der Schizophrenie in Zusammenhang. Weitere Studien fanden bilateral signifikante Volumenminderungen der Insula und des ACC bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden, Veränderungen der funktionellen Konnektivität zwischen diesen Strukturen sowie Korrelationen der morphologischen und funktionellen Veränderungen mit der Positivsymptomatik [73,74]. Im Rahmen einer fMRT-Untersuchung zur Belohnungsverarbeitung zeigten antipsychotisch behandelte Patienten Aktivierungen des Salienz-Netzwerkes auf belohnende Reize, jedoch verminderte Aktivierungen im Striatum und Mittelhirn. Interessanterweise war die funktionelle Konnektivität zwischen Mittelhirn und Insula in der Patientengruppe reduziert und korrelierte außerdem mit der psychotischen Symptomatik [75]. Die Autoren konnten somit erstmals Hinweise liefern, dass eine gestörte Interaktion zwischen dem corticalen Salienz-Netzwerk und subcorticalen, wesentlich an dopaminerg vermittelter Belohnungsverarbeitung beteiligten Strukturen, psychotischen Symptomen zugrunde liegen könnte.

In der bereits im vorherigen Kapitel zitierten Arbeit von Boehme et al., fanden die Autoren außerdem verminderte Aktivierungen im orbitofrontalen Cortex (OFC) bei Probanden mit höheren Werten in aberranter Salienzzuschreibung. Der OFC wurde in diversen tierexperimentellen Studien sowie bei Untersuchungen am Menschen mit raschen Adaptationsvorgängen beim Wechsel von Verstärkerkontingenzen in Verbindung gebracht und wird somit auch als Teil des Belohnungs-, bzw. Verstärkungssystems aufgefasst [76]. Eine fMRT-Untersuchung an Gesunden erbrachte den Befund, dass Belohnungswerte im OFC verarbeitet werden und sich auch eine mögliche funktionelle Gliederung entlang der anterior-posterioren Achse dieses Areals ableiten lässt [77]. Zudem konnte in einer fMRT-Studie zur Feedback-Verarbeitung im Rahmen eines Belohnungsparadigmas (*monetary incentive delay task, MID*, Vgl. [78]) mit unmedizierten schizophrenen Patienten eine veränderte Aktivierung einer an den OFC angrenzenden Struktur, dem ventralen medialen PFC (VMPFC), gefunden werden, die mit dem Schweregrad von Wahnsymptomen korreliert war [79]. Außerdem konnte hier eine reduzierte funktionelle Konnektivität zwischen VMPFC und VS nachgewiesen werden.



## 2.6 Antipsychotika

In Abhängigkeit der Häufigkeit von Krankheitsrezidiven gestalten sich die Empfehlungen zur Dauer der Fortführung einer medikamentösen, d.h. antipsychotischen Therapie über die akute Krankheitsphase hinaus. Es ist an dieser Stelle von Bedeutung, dass dabei die bei einem erheblichen Teil der Patienten festzustellende hohe Rezidivrate aktuell mit der Empfehlung zu einer Therapie über mehrere Jahre, mitunter sogar lebenslang, einhergeht (Vgl. hierzu auch die aktuelle S3-Leitlinie der DGPPN). Die fortdauernde Einnahme von Antipsychotika wiederum hat mittels moderner bildgebender Verfahren nachweisbare, differenzierte und, in Abhängigkeit von Dauer und Art der eingesetzten Substanzen, heterogene Auswirkungen auf das Gehirn. Dies schränkt die Tragweite der Aussagekraft von Studien, in denen mit Antipsychotika behandelte (sog. *medizierte*) schizophrene Patienten untersucht werden, deutlich ein, so dass Untersuchungen an unmedizierten Patienten für das weitere Verständnis der neurobiologischen Grundlagen der Erkrankung einen hohen Stellenwert haben [80].

Im Folgenden soll nun ein kurzer Überblick über Wirkprinzipien der wesentlichen Medikamentengruppen und über deren Auswirkungen auf die Hirnfunktion gegeben werden.

### 2.6.1 Typische Antipsychotika

Chlorpromazin oder das Standardmedikament Haloperidol zählen zur Gruppe der sog. *typischen Antipsychotika* (auch *Typika*, *konventionelle* oder *klassische Antipsychotika*). Bildgebungsstudien konnten zeigen, dass diese Medikamente ihre Wirkung über zentrale Dopaminrezeptoren vom Typ D2 im Mittelhirn und den Basalganglien ab einer Rezeptorbesetzung von ca. 60% vermitteln, der Wirkungsgrad von der Affinität zum D2-Rezeptor abhängig ist sowie dass Symptome des Morbus Parkinson, wie Rigor oder Tremor, durch Blockade von D2-Rezeptoren in der Substantia nigra (SN) vermittelt werden [81,82].

### 2.6.2 Atypische Antipsychotika

Eine heterogene Gruppe von Medikamenten, die sog. *atypischen Antipsychotika* (auch *Atypika* oder *Antipsychotika der zweiten Generation*), ist in den letzten ca. 20 Jahren eingeführt worden, wobei hierzu u.A. Clozapin (Referenzsubstanz), Risperidon, Olanzapin, Amisulprid, Quetiapin, Ziprasidon oder Aripiprazol zählen. Während die genauen neurochemischen Wirkmechanismen der Atypika noch nicht abschließend geklärt sind, so gilt als gesichert, dass deren Wirkungen auch direkt über andere Neurotransmittersysteme (z.B. Serotonin über 5HT-Rezeptoren) und weitere Untergruppen dopaminergere Rezeptoren (z.B. D1- und D5- Rezeptoren) vermittelt werden.

### 2.6.3 Befunde zum Einfluss von Antipsychotika auf die Hirnfunktion

Es existiert eine enorme Vielfalt an mittels unterschiedlichster Methoden über die Jahrzehnte zusammengetragenen Befunden zu neurochemischen sowie strukturellen und funktionellen Hirnveränderungen bei schizophrenen Patienten. In den letzten Jahren konnte insbesondere durch bildgebende Verfahren nachgewiesen werden, dass auch der Einsatz von Antipsychotika zu distinkten Veränderungen von Struktur und Funktion des menschlichen Gehirns führt, wobei an dieser Stelle ein Überblick über den aktuellen Forschungsstand funktioneller Veränderungen gegeben werden soll.

Regionale Veränderungen der Hirndurchblutung (*regionaler zerebraler Blutfluss, rZBF*) werden als Surrogatmarker für neuronale Aktivität angesehen und eine aktuelle Metaanalyse zu 47 mittels PET und SPECT durchgeführten Studien kommt zu dem Schluss, dass es zu lokalisationspezifischen Veränderungen des rZBF unter Antipsychotika-Behandlung bei schizophrenen Patienten kommt sowie dass Typika und Atypika unterschiedliche Effekte zeigen. Während unter konventionellen Medikamenten wiederholt Erhöhungen der rZBF im Ventralen Striatum gefunden worden, führten atypische Medikamente zu verstärktem rZBF in corticalen Arealen (frontal, parietal, temporal und occipital). Die Autoren sehen dies als möglichen Ausdruck der andersartigen und vielfältigeren Affinität der Atypika zu verschiedenen Neurotransmittersystem und Rezeptoren und weisen abschließend daraufhin, dass für die Interpretation von Bildgebungsstudien sowohl Medikationsstatus als auch Art und Dauer der Behandlung berücksichtigt werden sollten [83]. In einer Übersichtsarbeit zu Untersuchungen des „Ruhezustands“ des Gehirns, d.h. bei wachem Bewusstsein, jedoch ohne spezifische Aufgabe (sog. *Resting-State-Studien*), folgerten Davis und Kollegen insgesamt eine verstärkte Basalganglien-Aktivierung der Patienten unter Behandlung sowie eine Reduktion corticaler Aktivierungen in Ruhe, wobei dieser Effekt bei Atypika betont zu sein schien. Insgesamt würde in vielen Studien eine „Normalisierung“ der Ruheaktivierung bei behandelten Patienten beschrieben, im Sinne einer Annäherung der vor Medikationsbeginn messbaren Veränderungen an die Gruppe der Kontrollprobanden [84]. In einer aktuellen Arbeit wurde mittels fMRT die *funktionelle Konnektivität (FK)*, ein Maß für die zeitlich korrelierte Aktivität in unterschiedlichen Hirnregionen, der VTA an einer Gruppe unmedizierter Patienten untersucht, bei denen dann im Verlauf eine Behandlung mit Risperidon etabliert wurde. Die Patienten zeigten zunächst eine reduzierte funktionelle Konnektivität der VTA zu verschiedenen corticalen und subcorticalen Strukturen, wie dem dorsalen anterioren cingulären Cortex (dACC), dem Hippocampus oder dem Thalamus. Diese reduzierte FK der Patienten von VTA und dACC vor der medikamentösen Intervention korrelierte dabei mit einem guten Ansprechen der Symptomatik nach sechs Wochen

Therapie. In einer erneuten fMRT-Untersuchung eine Woche nach Behandlungsbeginn fand sich außerdem eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen nicht mehr veränderte FK der VTA mit dem Thalamus [85]. Eine andere fMRT-Untersuchung fand eine Zunahme der funktionellen Konnektivität des ventralen Striatums mit dem anterioren Cingulum, dem dorsolateralen PFC (DLPFC), dem Hippocampus sowie der Insula, zwölf Wochen nachdem bei zunächst unbehandelten Patienten eine Atypika-Behandlung mit Risperidon oder Aripiprazol begonnen wurde [86].

Zusammenfassend zeigen sich also vielgestaltige funktionelle Hirnveränderungen im Zusammenhang mit der medikamentösen antipsychotischen Behandlung bei schizophrenen Patienten. Diese Veränderungen betreffen für Pathophysiologie und Symptomenentstehung wesentliche Hirnregionen. In der Mehrzahl der vorliegenden bildgebenden Studien wurden hinsichtlich des Wirkstoffs, Dosierung und Dauer der Antipsychotika-Behandlung heterogene Gruppen untersucht, wobei Angaben zur, im klinischen Alltag häufigen, Begleitmedikation mit z.B. Benzodiazepinen, Stimmungsstabilisierern oder Antidepressiva teilweise unklar bleiben. Studien mit unbehandelten Patienten mit psychotischen Symptomen sind vergleichsweise selten, da die Patienten häufig nicht in der Lage sind, an komplexeren Untersuchungen teilzunehmen.

Um die Zusammenhänge von psychopathologischen Phänomenen und zugrundeliegenden neurophysiologischen Veränderungen besser zu verstehen und somit die bislang von vielen Autoren als unzureichend angesehene Behandlung der Schizophrenie, mit Raten des fehlenden Ansprechens auf die zur Verfügung stehenden Medikamente von ca. 30%, verbessern zu können, erscheinen daher Studien an unmedizierten Patienten von essentiellstem Interesse (Vgl. auch [80]).

## **2.7 Die Rolle des Hippocampus im Kontext der Schizophrenie**

### **2.7.1 Strukturelle und funktionelle Veränderungen des Hippocampus bei der Schizophrenie**

Im Folgenden sollen nun die Erkenntnisse zu strukturellen und funktionellen Veränderungen des Hippocampus im Rahmen der Schizophrenie vorgestellt werden. Einer der konsistentesten Befunde hinsichtlich struktureller neuroanatomischer Auffälligkeiten stellt eine sowohl in post-mortem Untersuchungen als auch Bildgebungsstudien gefundene bilaterale, eventuell links betonte, hippocampale Volumenminderung im Vergleich zu Gesunden dar, die metaanalytisch mit ca. 4% angegeben wird, bzw. mit 6% für das parahippocampale Volumen [87]. Interessant ist hierbei, dass derartige Veränderungen schon bei Ersterkrankten gefunden werden und sogar bei Verwandten ersten Grades, also Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie [88,89]. Forschungsergebnisse deuten in Richtung einer selektiven Verminderung hippocampaler GABAerger Neurone, welche zur Klasse der Parvalbumin-bindenden Interneurone gehören [90]. Eine Arbeit von Lisman und Kollegen versucht diese Veränderungen im Kontext von Neurotransmittersystem-Interaktionen und einer der Homöostase hippocampaler Pyramidenzellaktivität dienenden Informationsschleife zu betrachten. Gefundene reduzierte Spiegel der Proteine Parvalbumin und GAD67 dienen hierbei kompensatorisch der Reduktion inhibitorischer Signale GABAerger Interneurone, um einer zu geringen Pyramidenzellaktivität entgegenzuwirken. Als Sensor dieser Aktivität diene hierbei der NMDA-Rezeptor auf den Interneuronen, der im Sinne einer Hypofunktion entsprechend der Glutamat-Hypothese der Schizophrenie verändert ist. Durch das entstehende fehlerhafte Signal einer geringen Pyramidenzellaktivität werde dem Modell nach die inhibitorische neuronale Aktivität maladaptiv gedrosselt und somit eine hippocampale Überaktivität unterhalten, welche laut den Autoren direkte Relevanz für den hyperdopaminergen Zustand in der Schizophrenie habe [91].

Funktionelle Bildgebungsstudien mit schizophrenen Patienten erbrachten den Befund einer gestörten Aktivität des Hippocampus in Ruhe (sog. *Baselineaktivität*). So wurde in zwei frühen PET-Studien ein erhöhter rZBF im medialen Temporallappen gefunden. Es konnten Korrelationen von linksseitigen Erhöhungen dieses Ruheblutflusses mit allgemeiner Psychopathologie bzw. Schweregrad der Positivsymptomatik nachgewiesen werden [92]. Eine Untersuchung von Heckers erbrachte zudem, dass diese Hyperaktivität auch bei kognitiver Aktivierung zu beobachten ist, und lieferte somit erste Hinweise auf eine gestörte hippocampale Aktivierung bei Schizophrenen im Rahmen von Aufgaben zum episodischen Gedächtnis [93]. In dieser Studie zum Abruf von verbalen Gedächtnisinhalten rekrutierten die Gesunden ein fronto-temporales Netzwerk, während die schizophrene Gruppe keine Aktivierung im Hippocampus, wohl aber eine Betonung

präfrontaler Aktivität zeigte. Die Autoren interpretierten die Befunde als ein mögliches funktionelles Korrelat gestörter cortico-hippocampaler Netzwerkfunktion sowie dahingehend, dass die aufgabenunabhängigen Hyperaktivierungen möglicherweise mit einer ungestörten Rekrutierung des Hippocampus während des Abrufes von Gedächtnisinhalten interferieren [94,95]. In einer Arbeit von Medoff und Kollegen wurden mittels PET Ruhemessungen und Messungen nach Applikation von Ketamin im Bereich der Hippocampus-Formation durchgeführt [96]. Es zeigten sich ein erhöhter Ruheblutfluss im Hippocampus unmedizierter Schizophrener im Vergleich zu medizierten Patienten und gesunden Kontrollprobanden sowie ein aktivitätsdrosselnder Effekt der Ketamin-Applikation für die Patientengruppe. Die Autoren setzten diesen Befund in Bezug zur vorgeschlagenen glutamatergen Pathologie in der Schizophrenie und folgerten, dass eine Hypofunktion des NMDA-Rezeptors in der Hippocampus-Formation Veränderungen bedinge, die wiederum zu dysfunktionaler Informationsverarbeitung in cortico-hippocampalen Netzwerken beitrage, welche entscheidend an Gedächtnisprozessen beteiligt seien. Die Befundzusammenschau deutet also in Richtung einer, möglicherweise auf einer Störung des NMDA-Rezeptors basierenden, tonischen Hyperaktivität des Hippocampus als Ursache der dysfunktionalen Aktivierungen bei kognitiven Aufgaben. Interessanterweise gibt es aus Tiermodellen zur Schizophrenie abgeleitete Hinweise für einen Zusammenhang dieser Hyperaktivität mit einem im Sinne einer Enthemmung gestörten subcorticalen dopaminergen System [91,97].

Entsprechend der ersten Ergebnisse von Heckers konnte eine fMRT-Untersuchung zur Enkodierung von präsentierten Gesichtern eine, vor dem Hintergrund einer erhöhten Ruheaktivität auftretende, verminderte rechtsseitige hippocampale Aktivierung bei Schizophrenen nachweisen. Dies wurde als eine gestörte Modulationsfähigkeit dieser Hirnregion schizophrener Patienten für die Verarbeitung komplexer visueller Stimuli interpretiert [98]. Ragland und Kollegen führten sowohl PET- als auch fMRT-Studien zu Enkodierung und Abruf von verbalem Material (Wortlisten) bei schizophrenen Patienten durch. Für die Enkodierung wiesen sie bilaterale Minderaktivierungen im PFC sowie eine höhere parahippocampale Aktivität in der fMRT-Untersuchung nach [99,100]. Für den Gedächtnisabruf aktivierten die Patienten links hippocampal sowie im linken PFC weniger stark als die gesunde Kontrollgruppe und der erfolgreiche Abruf der Wörter war mit Aktivität in einem deutlich weitläufigeren Netzwerk (mesiotemporale, orbitofrontale, superior frontale Areale) assoziiert als bei den Gesunden (rechtsseitiger PFC). Es wurde eine funktionelle Konnektivitätsstörung präfrontaler und temporo-limbischer Strukturen bei der Schizophrenie gefolgert. Die Autoren einer Metaanalyse von 18 PET- und fMRT- Studien zur Implementierung von Prozessen des deklarativen Gedächtnis kommen zusammenfassend zu dem

Schluss, dass sich die größten Aktivierungsunterschiede zwischen Gesunden und Schizophrenen im medialen Temporallappen sowie links inferioren PFC finden lassen [101]. Auch in einer aktuelleren Arbeit von Boyer und Kollegen wird darauf hingewiesen, bei der Charakterisierung neuronaler Korrelate von Gedächtnisstörungen in der Schizophrenie ein erweitertes Netzwerk um den Hippocampus inklusive angrenzender Cortexareale sowie den PFC zu betrachten [102].

### **2.7.2 Befunde zum Hippocampus - abhängigen Gedächtnis und dessen Veränderungen bei der Schizophrenie**

Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit sind ein zentrales Merkmal schizophrener Erkrankungen und so hat sich die neuropsychologische Forschung seit jeher mit derartigen Störungen beschäftigt. Doch vor dem Hintergrund genereller Einbußen in verschiedenen kognitionspsychologischen Domänen, wie z.B. Aufmerksamkeit oder Exekutivfunktionen, scheinen Störungen von Lern- und Gedächtnisprozessen, und hier insbesondere des Langzeitgedächtnisses, eine besondere Position einzunehmen. Das distinkte und in diesem Teil der Arbeit zu beschreibende Profil der Langzeitgedächtnisstörungen ist eines der konstantesten klinischen Phänomene schizophrener Patienten und zeigt sich unabhängig von verschiedensten Variablen wie Geschlecht, Bildungsstand und Intelligenz, Medikationsstatus oder –dauer, Depressionswerten oder Schweregrad der Positivsymptomatik der Erkrankung [103-105]. Auch Angehörige von erkrankten Personen zeigen ein qualitativ vergleichbares Profil an Auffälligkeiten, was diese Einbußen als möglicherweise genetisch determinierten Teil der Vulnerabilität eine Schizophrenie zu entwickeln, erscheinen lässt. Die Bedeutsamkeit der Erforschung und damit genauen Charakterisierung der Gedächtnisstörungen schizophrener Patienten wird auch vor dem Hintergrund folgenden Zusammenhanges deutlich. Zum einen sind Gedächtnisstörungen gute Prädiktoren für das funktionelle Outcome der Patienten, gemessen anhand psychosozialer Parameter wie Aktivitäten des täglichen Lebens oder den Möglichkeiten einer Arbeit nachzugehen [106,107]. Auf der anderen Seite sprechen sie, ähnlich den klinischen Phänomenen aus dem Bereich der Negativsymptomatik, nur sehr schlecht auf die gegenwärtig verfügbare Antipsychotikatherapie an [108]. In der wissenschaftlichen Diskussion zu effektiven Behandlungsstrategien für die Schizophrenie nehmen kognitive Funktionsstörungen als Zielparameter gegenwärtig eine zentrale Rolle ein (Vgl. auch [109,110]).

Starke Beeinträchtigungen werden im episodischen Teilbereich des expliziten Gedächtnissystems Schizophrener gefunden. Funktionell gesehen haben Schizophrene die größten Einbußen beim freien Abruf von gespeicherten Gedächtnisspuren (sog. *free recall*). So erbrachte eine Meta-Analyse, die 70 neuropsychologische Studien zu verschiedenen Langzeitgedächtnismaßen

inkludierte, eine große Effektstärke für Einschränkungen im Gedächtnisabruf ( $d=1,21$ ), wobei Schizophrene insgesamt mehr als eine Standardabweichung unter den Leistungen Gesunder lagen, bei zwar signifikanten aber deutlich moderater beeinträchtigten Wiedererkennungslleistungen (sog. *recognition memory*) ( $d=0,64$ ) [103]. Die Abrufleistungen schizophrener Patienten scheinen dabei in besonders starkem Maße auf *Vertrautheits-Effekten* zu fußen. Eine Möglichkeit dies experimentell zu untersuchen, besteht in der Anwendung des sog. „Remember/Know“-Paradigmas. Hierbei müssen die Probanden in einem Wiedererkennungstest angeben, ob sie den jeweiligen Stimulus lediglich kennen (*know*) oder sich tatsächlich an das ursprüngliche Ereignis der Einspeicherung erinnern (*remember*). Schizophrene zeigen in derartigen Experimenten sowohl weniger remember-Antworten als Gesunde, als auch weniger remember- als know-Antworten, insgesamt also offenbar eine selektive Beeinträchtigung der bewussten Erinnerungsfähigkeit [111]. Ähnliches lässt sich auch aus Aufgaben zum sog. *Source Monitoring* folgern, also der Fähigkeit den Kontext in dem ein bestimmter Stimulus präsentiert worden ist, beim Wiedererkennen dieses Stimulus mit zu erinnern. Auch hier schneiden Schizophrene schlechter ab, wobei die reine Wiedererkennungsfähigkeit erhalten ist [112]. Insgesamt scheint also ein auf Vertrautheit basierender Mechanismus, der insbesondere bei reinen Wiedererkennungsaufgaben für einen erfolgreichen Abruf ausreicht, relativ ausgespart zu sein, während die bewusste „Zeitreise“ zurück zum Enkodierungsprozess beeinträchtigt zu sein scheint. Dies erklärt auch das schlechtere Abschneiden Schizophrener bei Aufgaben, bei denen verschiedene Eigenschaften eines Reizes prozessiert werden müssen oder auch kontextuelle zeitliche oder räumliche Bezüge abgeprüft werden, da insbesondere diese kognitive Leistung, in der Literatur im Gegensatz zu *item recognition memory* oft als *associative recognition memory* angegeben, auf den Prozess einer bewussten Erinnerungsleistung angewiesen ist [113]. In der aktuellen Diskussion wird diese Art der Störung, die man auch als Defizit im autoegetischen Bewusstsein auffassen kann, auf eine dysfunktionale, für den Aufbau einer kohärenten Repräsentation jedoch unentbehrliche, Verarbeitung und Verbindung verschiedener inhaltlicher und kontextueller Elemente eines Ereignisses (*contextual binding*) zurückgeführt [102,114]. Intakte Bindungsprozesse bestimmen demnach Frequenz, Konsistenz und Effektivität in der Anwendung autoegetischer Abrufprozesse und sind als eine entscheidende Funktion des Hippocampus vorgeschlagen worden [115]. Geht man davon aus, dass der erfolgreiche Abruf insbesondere von solchen Assoziationsprozessen zwischen Inhalt und Kontext im Hippocampus abhängt [116], so macht dies zweierlei Dinge deutlich: Zum einen wird aus diesen aktuellen Arbeiten deutlich, dass Störungen im Hippocampus als mögliches neuronales Korrelat der Langzeitgedächtnisstörungen in der Schizophrenie in Frage kommen, und zum anderen, dass der Grund für das schlechtere Abschneiden in Erinnerungstests

möglicherweise auf einem deutlich früher in der Informationsverarbeitungskette entstandenen Defizit während der Enkodierung beruht. Schizophrene Patienten zeigen ein ähnliches Störungsprofil wie Patienten mit Läsionen des medialen Temporallappen, nämlich eine im Vordergrund stehende Störung in der Erstellung neuer episodischer Gedächtnisinhalte, welche primär auf einer insuffizienten Enkodierungsfähigkeit beruht [117,118]. In einer fMRT-Studie wurden gesunde Probanden und schizophrene Patienten im Kontext einer Enkodierungs- und Abrufaufgabe von Wörtern untersucht. Die Patienten zeigten für das freie Wiedererinnern schlechtere Leistungen, während jedoch die Wiedererkennungslleistung vergleichbar der Kontrollgruppe war. Diese selektiven Einbußen waren dabei mit Positivsymptomatik korreliert. Unabhängig vom Erinnerungserfolg zeigten Patienten zudem hippocampale Hyperaktivität während der Enkodierung sowie reduzierte Aktivierung des ACC und DMPFC im Kontext erfolgreichen Wiedererinnerns. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse als direkte Evidenz für den Zusammenhang von Positivsymptomatik und Gedächtnisstörungen mit der von Gesunden abweichenden hippocampalen Hyperaktivität bei der Schizophrenie [119].

Zusammenfassend kann man sagen, dass einige der Befunde auf ein primäres Defizit in dem für die gesamte Organisation des deklarativen Gedächtnisses entscheidenden medialen Temporallappen inklusive des Hippocampus hindeuten, während andere Autoren die im Rahmen der Schizophrenie auftretenden Gedächtnisstörungen eher als eine Folge von Beeinträchtigungen in von präfrontocorticalen Regionen vermittelten Funktionen vermuten, wobei insbesondere kognitive Kontrollprozesse für die Generierung und den spontanen Einsatz von semantischen Organisations- und Suchstrategien eine wichtige Rolle zu spielen scheinen. Festzuhalten bleibt an dieser Stelle, dass die Schizophrenie von robusten und ausgedehnten Einbußen im Langzeitgedächtnis geprägt ist, die materialunabhängig zu sein scheinen und insbesondere den freien, bewussten Abruf von episodischem, multimodal zu assoziierendem Material betreffen. Dies ist möglicherweise auf eine frühe Störung während der Enkodierung des Materials zurückzuführen. Auch die Wiedererkennungsfähigkeit ist eingeschränkt, wenngleich aufgrund einer verstärkten Nutzung anderer Strategien nicht in dem selben Maße.

## **2.8 Störung der Neuheits-Verarbeitung bei der Schizophrenie**

Jessen und Kollegen nutzten eine Wortlisten-Aufgabe für eine fMRT-Untersuchung und fanden bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Gesunden verminderte hippocampale Aktivierungen linksseitig (Enkodierung) bzw. bilateral (Abruf), wobei die Ergebnisse nicht auf die behaviorale Leistung (korrekter Abruf) zurückzuführen waren [120]. In dieser Studie wurde erstmals von



einem Schizophrenie-spezifischen *Neuheits-Effekt* berichtet. Während der Einspeicherung neuer Wörter aktivierten Schizophrene verstärkt den rechten anterioren Hippocampus, während sie im posterioren Anteil bilateral geringere Signalintensitäten aufwiesen. Bei vergleichsweise guter Wiedererkennungs-Leistung wurde dies nicht als generelle Störung sondern andersartige Implementierung der Identifikation neuer Wörter bei Schizophrenen interpretiert. Eine weitere fMRT-Studie untersuchte den Enkodierungsprozess komplexer visueller Stimuli (Farbfotografien) und fand trotz vergleichbarer Wiedererkennungs-Leistung ein andersartiges Aktivierungsmuster in der Hippocampusregion der schizophrenen Probanden: Während Gesunde eine stärkere hippocampale Rekrutierung für neue vs. wiederholt präsentierte Bilder zeigten und die Höhe dieser Aktivierung mit späterer Gedächtnisleistung korrelierte, zeigte sich für die Schizophrenen ein gegenläufiges Muster, d.h. die hippocampale Aktivität war für bekannte Stimuli höher als für neue und die Aktivität während der Präsentation neuer Bilder korrelierte invers mit dem Erfolg des späteren Abrufes [121]. Die Autoren folgerten eine gestörte Enkodierung neuer Reize. Sie erklärten sich die guten Ergebnisse im Gedächtnistest mit einer oberflächlicheren Enkodierungsstrategie, die ein Bekanntheitsgefühl der studierten Fotografien ermögliche, welches in Anbetracht der geringen Anforderungen im Abruftest für ein erfolgreiches Abschneiden ausreiche. Es wurden keine Hirnareale gefunden, die bei Schizophrenen stärker aktivierten als bei Gesunden, was den Autoren eine kompensatorische Nutzung anderer Netzwerke unwahrscheinlich erscheinen ließ.

## **2.9 Neuheits-Verarbeitung: Die Hippocampus-VTA-Schleife**

In besonderem Maße lassen Methoden der funktionellen Bildgebung wie PET und fMRT Rückschlüsse auf neurale Korrelate höherer neurokognitiver Leistungen beim Menschen zu, zu denen auch die Neuheits-Verarbeitung gezählt werden kann. PET-Studien bei denen verschiedene Formen von Stimuli (Wörter, Sätze und Bilder von Personen und Landschaften) zum Einsatz kamen, die sowohl akustisch als auch visuell dargeboten wurden, erbrachten in konsistenter Weise bilaterale temporo-parietale Aktivierungen für neue versus bekannte Reize [122-124]. In einer dieser Arbeiten fand sich außerdem ein erhöhter rZBF für neue versus bekannte Bilder von Gesichtern und Landschaften in Strukturen des erweiterten limbischen Systems rechtshemisphärisch, inklusive Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Cingulum sowie medialem PFC und OFC. Da sich ein solcher Signalanstieg auch für den linken Hippocampus fand, kamen die Autoren zu dem Schluss, dass der Hippocampus eine zentrale Position in einem Netzwerk von Strukturen innehat, die mit der Detektion von Neuheit betraut sind und

interpretierten diese Funktion als Teil des Enkodierungsprozesses von Informationen ins Langzeitgedächtnissystem [122]. In einer weiteren PET-Untersuchung wurden die Beiträge des PFC und des Hippocampus zur Enkodierung von verbal-auditorischem Material (Kategorie – Beispiel – Wortpaare) unter verschiedenen Bedingungen untersucht. Es fand sich eine verstärkte Aktivierung des links anterioren Hippocampus für die Neuheit der präsentierten Stimuli, die umso stärker ausgeprägt war, je höher der Grad an präsentierter Neuheit war [125].

Der Hippocampus unterhält Verbindungen zu den dopaminergen Kerngebieten in SN und VTA. Mittels einer Informationsschleife über den Ncl. Accumbens, das ventrale Pallidum und die VTA kommt es zur Freisetzung von Dopamin im Hippocampus, was Prozesse der Gedächtniskonsolidierung initiiert. Gemäß des von Lisman und Kollegen entwickelten Modells der *Hippocampus-VTA-Schleife* kommt es in diesem neuronalen Netzwerk zu einer Modulation der Informationen über die Neuheit von sensorischen Informationen durch weitere Eingangssignale über gegenwärtige Ziele und behaviorale Relevanz (via PFC) sowie weitere salienz- und affektassoziierte Signale (via Ncl. Pedunculopontinus, PPTg). Die Konvergenz dieser Informationen in der VTA kontrolliere dem Modell nach letztlich den dopaminergen Einfluss auf den Hippocampus und damit wiederum die Freisetzung von Dopamin in hippocampalen Arealen, was letztlich eine Konsolidierung in das Langzeitgedächtnis ermögliche [126]. Abbildung 3 illustriert dieses Modell.

Wie in den vorangegangenen Kapiteln dargelegt wurde, bestehen bei der Schizophrenie multiple Veränderungen, die sowohl die beteiligten Strukturen als auch deren Funktionen betreffen, was eine Störung von Neuheitsverarbeitung und damit einhergehend von Konsolidierung dieser Informationen in das hippocampale Gedächtnissystem wahrscheinlich macht. Die beteiligten Strukturen, i.e. Hippocampus, fronto-corticale Areale, Striatum, sind dem aktuellen Forschungsstand nach zudem wesentlich für die Entstehung neurochemischer Aberrationen und die Genese psychotischer Symptomatik in der Schizophrenie. Die genauen Zusammenhänge von gestörter Neuheitsverarbeitung und klinischer Symptomatik schizophrener Patienten sind bislang nicht abschließend untersucht. Es liegen hier insbesondere kaum Studien mit nicht behandelten Patientenpopulationen vor, welche für das tiefere Verständnis der neurobiologischen Grundlagen der Schizophrenie und damit auch die Entwicklung neuer therapeutischer und präventiver Ansätze essentiell erscheinen.

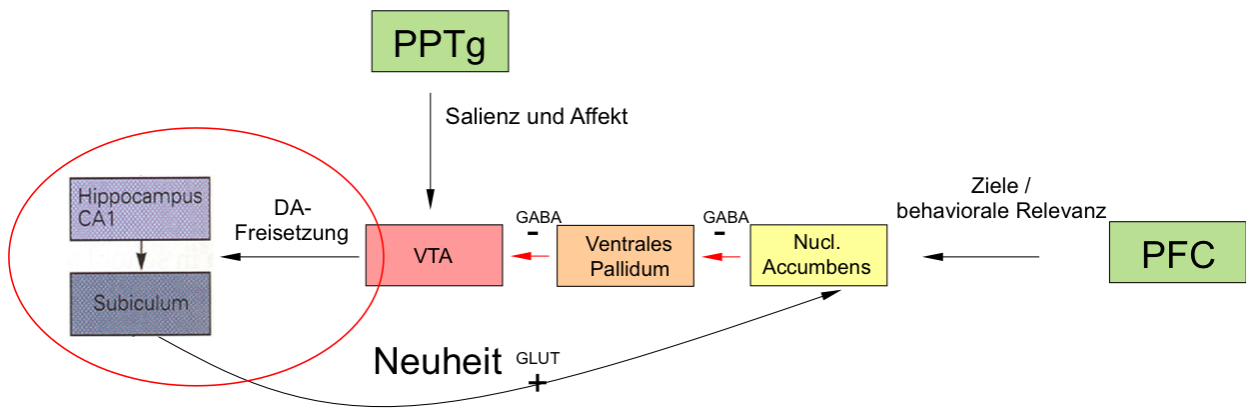


Abbildung 3 | Schematische Darstellung des HC-VTA-Schleife Modells zum Zusammenhang von neuronalem Neuheitssignal, dopaminergem (DA) Neurotransmission und Zusammenführung der Informationen auf Ebene des Hippocampus. Modifiziert nach Lisman & Grace, 2005.

## 2.10 Hypothesen und Fragestellungen

Grundlage der vorliegenden Dissertation ist eine Querschnittstudie, in welcher akut-psychotische, jedoch nicht antipsychotisch behandelte Patienten mit einer Schizophrenie sowie eine Kontrollgruppe gesunder Probanden mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht wurden. Hierbei wurde ein experimentelles Design gewählt, welches die Untersuchung der impliziten neuronalen Verarbeitung von neuen komplexen visuellen Stimuli sowie der anschließenden Wiedererkennungslleistung ermöglichte.

Ein Teil der in dieser Dissertationsschrift präsentierten Studienergebnisse wurden in einer internationalen Fachzeitschrift mit peer-review Gutachtersystem publiziert:

*Schott BH †, Voss M †, Wagner B †, Wüstenberg T, Düzel E & Behr J. Fronto-limbic novelty processing in acute psychosis: disrupted relationship with memory performance and potential implications for delusions. Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2015;9:144.*

† Diese Autoren hatten den gleichen Anteil an der Publikation.

Basierend auf den in der Einleitung dargestellten wissenschaftlichen Befunden sollen folgende Hypothesen untersucht werden:

Haupthypothese 1:

Die Gruppe der Patienten zeigt eine Störung der hippocampalen Funktion im Kontext der impliziten Aufgabe zur Prozessierung neuer Stimuli. Basierend auf den dargelegten Forschungsergebnissen wird eine reduzierte Neuheits-spezifische hippocampale Antwort, bestimmt anhand des BOLD-Signals für den Kontrast neues vs. bekanntes Bild, im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erwartet.

Haupthypothese 2:

Die alterierte Funktion des Hippocampus in der Patientengruppe zeigt ein behaviorales Korrelat. Die angenommene Neuheits-spezifische Antwort korreliert nur in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden positiv mit der Wiedererkennungslleistung der präsentierten visuellen Stimuli in einer Untersuchung 24 Stunden nach dem durchgeführten fMRT-Experiment.

### Haupthypothese 3:

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten zeigten zum Untersuchungszeitpunkt Positivsymptome. Es wird eine im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden erhöhte Neuheitsspezifische BOLD-Antwort in Hirnregionen, die mit der Prozessierung von Saliens in Zusammenhang gebracht werden, erwartet. Insbesondere werden derartige Effekte in OFC, ventralem Striatum, Insula, ACC und dopaminergen Mittelhirnstrukturen (VTA, SN) erwartet.

### Haupthypothese 4:

Basierend auf dem Modell der Hippocampus-VTA Schleife von Lisman und Kollegen werden in einer Analyse der funktionellen Konnektivität von Hippocampus mit dem ventralen Striatum signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen für den Kontrast neues vs. bekanntes Bild erwartet. Darüberhinaus werden in der Patientengruppe Veränderungen der funktionellen Konnektivität des Hippocampus mit Insula, OFC, ACC erwartet.

Die Ausführungen in der Einleitung legen einen Zusammenhang zwischen gestörter Verarbeitung salienter Informationen in fronto-limbischen Netzwerken und dem Auftreten von Positivsymptomatik, insbesondere im Sinne von Wahnsymptomatik (Vgl. [79]), bei schizophrenen Patienten nahe. Im Rahmen einer explorativen Datenanalyse soll daher Folgendes untersucht werden:

### Fragestellung 1:

Ergeben sich korrelative Zusammenhänge zwischen Neuheits-abhängiger Hirnaktivierung der untersuchten Patienten mit der anhand des SAPS gemessenen Positivsymptomatik zum Untersuchungszeitpunkt?

## **3 Methodik**

### **3.1 Einleitung**

Für die vorliegende Dissertation wurde eine auf der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) basierende Querschnitt-Studie mit akut psychotischen, an einer Paranoiden Schizophrenie (ICD-10: F20.0) erkrankten Patienten sowie nach verschiedenen Kriterien ausgewählten gesunden Kontrollprobanden durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Studienteilnahme erhielten die Patienten keine antipsychotisch wirksame Medikation. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt und die Teilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis. Alle Teilnehmer wurden ausführlich über den Studienablauf aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme, wobei insbesondere auf den jederzeit möglichen Widerruf der Studienteilnahme hingewiesen wurde.

### **3.2 Beschreibung der Studienkohorte**

#### **3.2.1 Patienten-Gruppe**

Es wurden insgesamt 17 Patienten aus den stationär-psychiatrischen Abteilungen sowie der psychiatrischen Institutsambulanz der Charité Universitätsmedizin Berlin (Charité Campus Mitte sowie Psychiatrische Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig Krankenhaus) für die Studienteilnahme rekrutiert. Aufgrund ausgeprägter Bewegungsartefakte wurde eine weibliche Patientin von den weiterführenden Analysen ausgeschlossen, so dass sich letztlich eine Gruppengröße von N= 16 Patienten (13 männlich, 3 weiblich; Durchschnittsalter 30,4 Jahre,  $\pm$  6,9 Jahre) ergab. Die Diagnosestellung der Patienten war zum Zeitpunkt der Rekrutierung bereits fachärztlich psychiatrisch erfolgt und sie wurden zur Prüfung der Eignung für die Studie durch einen Facharzt für Psychiatrie untersucht. Die Auswahl der Patienten erfolgte in Abstimmung mit den zuständigen Ärzten der jeweiligen Station bzw. der Ambulanz. Als Einschlusskriterium wurde das Vorliegen einer Paranoiden Schizophrenie nach ICD-10 Kriterien (ICD-10: F20.0) definiert. Ausschlusskriterien waren vorbestehende oder anamnestisch bekannte, sich systemisch oder auf den zerebralen Blutfluss auswirkende neurologische oder somatische Erkrankungen (z.B. Epilepsie, Parkinson-Syndrome, Multiple Sklerose, Zustand nach Hirninfarkt, Schilddrüsenerkrankungen), zu Studienbeginn detektierte strukturelle Hirnläsionen in den durchgeführten anatomischen T1-gewichteten MRT Messungen sowie komorbide psychiatrische Erkrankungen der Achse 1 nach SKID. Es wurde mit allen Probanden ein für die Studie angefertigter Anamnesebogen zur standardisierten Erhebung diverser demographischer Daten

durchgeführt. Hierbei wurden lebensgeschichtliche Entwicklungen, wie Komplikationen unter der Geburt, höchster erreichter Schulabschluss oder aktueller Familienstand sowie krankheitsspezifische Variablen wie Alter bei Ersterkrankung und Vorerfahrungen mit der Behandlung durch Antipsychotika erfasst (siehe Tabelle 1). Die psychopathologische Symptomatik wurde mittels der *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* sowie der *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SAPS & SANS; [127,128]) qualitativ und quantitativ erfasst und dokumentiert. Hierbei werden verschiedenste psychopathologische Phänomene auf einer 6-stufigen Skala (0= nicht vorhanden, 5= schwergradig ausgeprägt) durch den Untersucher beurteilt.

Als wesentlich festzuhalten ist an dieser Stelle der Umstand, dass bei allen Patienten sowohl Positiv- als auch Negativsymptome vorlagen (Gesamtwert SAPS  $48,2 \pm 16,2$ ; Gesamtwert SANS  $45,2 \pm 15,3$ ). Hierbei zeigten sich für die 13 bewerteten Items der Kategorie „Wahnphänomene“ ein aufsummierter Mittelwert von  $18,5 (\pm 5,3)$  sowie für die Globalbeurteilung der Wahnphänomene ein Mittelwert von  $3,1 (\pm 1,0)$ .

Ferner waren alle Patienten zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie bezüglich antipsychotischer Medikation unbehandelt, wobei dies über einen zeitlichen Abstand von mindestens vier Halbwertszeiten des zuvor eingenommenen Antipsychotikums definiert wurde. Insgesamt vier Patienten hatten auch in der Vorgeschichte noch nie eine antipsychotische Medikation eingenommen. Auf die wissenschaftliche Bedeutung des Umstandes, zum Zeitpunkt der durchgeführten Untersuchungen bezüglich antipsychotisch wirksamer Medikation unbehandelt zu sein, wurde bereits in der Einleitung hingewiesen. Für einen Zeitraum von mindestens 12 Stunden vor Teilnahme an der MRT-Untersuchung waren alle Patienten außerdem frei von anderen zentralnervös wirksamen Substanzen wie illegalen Drogen und auch Benzodiazepinen.

### **3.2.2 Kontrollprobanden-Gruppe**

Die Kontrollgruppe umfasste insgesamt 24 gesunde Probanden (20 männlich, 4 weiblich), wobei die Daten von vier männlichen Probanden verworfen werden mussten, da es zu fehlerhafter technischer Aufzeichnung der MRT-Daten oder zu nicht ausreichend korrigierbaren Bewegungsartefakten während der Untersuchungen kam. Somit ergab sich im Endeffekt eine Gruppengröße von  $N=20$  (16 männlich, 4 weiblich; Durchschnittsalter 31,5 Jahre,  $\pm 8,8$  Jahre) für die Kontrollgruppe. Die Akquise der Studienteilnehmer erfolgte über lokale Aushänge auf dem Gelände der Charité Campus Mitte sowie über Internet-Anzeigen oder durch direkte Rekrutierung aus dem Bekanntenkreis der Untersucher. Alle Kontrollprobanden wurden mithilfe des SKID-1

Untersuchungsmanuals auf das Vorliegen etwaiger psychiatrischer Achse-1 Erkrankungen untersucht, welche ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme darstellten. Insbesondere ein aktuell bestehender oder in der Vorgeschichte der Probanden festzustellender schädlicher oder abhängiger Konsum gemäß ICD-10-Kriterien von legalen oder illegalen Substanzen wurde sorgfältig erfasst und betroffene Probanden von der Studie exkludiert. Weitere Ausschlusskriterien stellten das Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung bei einem Angehörigen ersten Grades sowie das bereits für die Patienten berichteten Kriterium einer sich systemisch auswirkenden neurologischen oder internistischen Erkrankung dar. Um eine optimale Untersuchbarkeit der psychologischen Variablen zu erzielen, wurde die Kontrollgruppe so zusammengestellt, dass Unterschiede hinsichtlich soziodemographischer und neuropsychologischer Eigenschaften möglichst gering gehalten wurden (sog. *matching* der Untersuchungsgruppen). Es ergaben sich insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollprobanden und Patienten hinsichtlich Geschlechtsverteilung ( $p=0,740$ ,  $\chi^2$  Test), Alter ( $p=0,711$ , t-Test), Schulbildung ( $p=0,522$ ,  $\chi^2$  Test), Muttersprache ( $p=0,777$ ,  $\chi^2$  Test), Händigkeit ( $p=0,571$ ,  $\chi^2$  Test) und Rauchverhalten ( $p=0,48$ , t-Test). Es ergaben sich signifikante Unterschiede im MWT-B, einem Maß der kristallinen Intelligenz, welche insbesondere durch niedrige Ergebnisse der Nicht-Muttersprachler zu Stande kamen, so dass der MWT-B-Wert in weiterführenden Analysen nicht berücksichtigt wurde ( $p=0,016$ , t-Test).

### **3.2.3 Neurokognitives Funktionsniveau**

Bei allen Studienteilnehmern erfolgte vor Durchführung der MRT-Untersuchungen neben der genannten Erhebung wesentlicher demographischer Daten die klinisch-psychologische Untersuchung mittels des *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)*, einer neuropsychologischen Testbatterie zur Erfassung der Leistungsfähigkeit in verschiedenen kognitionspsychologischen Teilbereichen. Diese umfasst Aufgaben zum verbalen Gedächtnis (*Verbal Memory* Aufgabe), dem Kurzzeitgedächtnis (*Digit Sequencing* Aufgabe), zu motorischen Fähigkeiten und Informationsverarbeitung (*Token Motor* Aufgabe), Aufmerksamkeit und Geschwindigkeit von Informationsverarbeitung (*Symbol Coding* Aufgabe), der sprachlichen Flüssigkeit (*Verbal Fluency* Aufgabe) sowie Problemlösen und Exekutivfunktionen (*Tower of London* Test). Aufgrund der flexiblen und, mit einer Gesamtdauer von ca. 35 Minuten pro Proband, vergleichsweise schnellen Durchführbarkeit sowie guten Ergebnissen bezüglich Gütekriterien wie Sensitivität und Wiederholbarkeit hat der BACS mittlerweile einen festen Stellenwert in Untersuchungen zu Kognitionsprozessen bei schizophrenen Patienten eingenommen [129]. Zur Auswertung wurde ein ein-seitiger T-Test angewandt, da aufgrund der



Vielzahl an Befunden zu neurokognitiven Einbußen bei Schizophrenie-Patienten eine gerichtete Alternativhypothese anzunehmen ist. Mittels Levene-Tests wurde auf Varianzgleichheit der Gruppen getestet, wobei sich eine ungleiche Verteilung für den Test zum verbalen Gedächtnis ( $F=5.141$ ,  $p=0.03$ ) fand und das T-Test-Ergebnis dementsprechend interpretiert wurde.

	Patienten	Kontrollgruppe	p
N	16	20	
Geschlecht (m / w)	13 / 3	16 / 4	0.740 ( $\chi^2$ test)
Alter ( $\pm$ SD)	30.4 $\pm$ 6.9	31.5 $\pm$ 8.8	0.711 (t-test)
Schulbildung			
Unterhalb			
Haupt/Realschule			
Haupt/ Realschule	1	0	
Abitur	5	7	
Abitur	10	13	0.522 ( $\chi^2$ test)
Muttersprache			
(Deutsch/Andere)	11 / 5	14 / 6	0.777 ( $\chi^2$ test)
Händigkeit (r / l)	15/1	19/1	0.571 ( $\chi^2$ test)
MWT-B (0-38)	23.31 $\pm$ 4.9	27.65 $\pm$ 5.2	0.016 (t-test)
Rauchverhalten			
(Fagerström Skala 0-6)	1.38 $\pm$ 2.1	0.9 $\pm$ 1.9	0.48 (t-test)
SAPS /SANS – Total	93.5 $\pm$ 23.6	-	
SAPS – Total	48.2 $\pm$ 16.2	-	
SANS – Total	45.2 $\pm$ 15.3	-	
Wahnphänomene	18.5 $\pm$ 5.3	-	
Globalbeurteilung Wahn	3.1 $\pm$ 1.0	-	
Antipsychotika – naiv	N = 4		

*Tabelle 1 | Dargestellt sind die soziodemographischen Daten von Patienten und Kontrollprobanden sowie die psychopathologischen Daten der Patienten. Angegeben sind absolute Zahlen sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen. SD: Standardabweichung; MWT-B: Mehrfachauswahl-Wortschatztest; SAPS/SANS: Scale for Assessment of Positive/Negative Symptoms.*

### 3.3 Methodische Grundlagen: Funktionelle Magnetresonanztomographie

#### 3.3.1 Einleitung

Mit der *funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)* entstand Anfang der 1990er Jahre ein Verfahren, das, verkürzt formuliert, eine Möglichkeit zur Untersuchung des Gehirns während kognitiver Prozesse und somit Aussagen über deren Lokalisation und zunehmend auch funktionellen Realisierung darstellt. Die Grundlage bietet das auf dem physikalischen Prinzip der *nukleären Magnetresonanz (NMR)* fußende, in den 1970er Jahren in der Medizin etablierte

bildgebende Verfahren der *Magnetresonanztomographie (MRT)*, welche durch Erregung und Detektion elektromagnetischer Signale die Erzeugung hochauflösender dreidimensionaler Bilder von Geweben in Abhängigkeit derer magnetischer Eigenschaften erlaubt. Die hohe Popularität des fMRT ergibt sich zum einen aus einer sehr guten räumlichen Auflösung sowie die Umstände, dass hierbei keine radioaktiven Substanzen oder Röntgenstrahlung eingesetzt werden, keinerlei direkter Eingriff in das Gewebe vorgenommen wird (sog. *nicht invasives* Verfahren) und bei Beachtung von gültigen Kontraindikationen (z.B. Vorhandensein magnetisierbarer Elemente im Körper wie Herzschrittmacher oder Gefäßclips) bis auf eine geringgradige lokale Erwärmung des Gewebes keine schweren unmittelbaren oder langfristig zu erwartenden Nebenwirkungen beschrieben sind, und somit eine hohe Wiederholbarkeit der Untersuchung am Individuum gegeben ist [130,131].

### **3.3.2 Das BOLD-Prinzip als Grundlage der Untersuchbarkeit von Funktion im fMRT**

Um die Aussagekraft und den Interpretationsrahmen der mithilfe der fMRT gewonnenen Daten beurteilen zu können, soll an dieser Stelle in das von Ogawa 1990 entdeckte Grundprinzip eingeführt werden, nämlich dass das mittels MRT gewonnene Signal durch eine Veränderung des Sauerstoffgehaltes des Blutes manipulierbar ist, was man als *BOLD-Effekt (blood oxygenation level dependent)* bezeichnet. Dieser wurde kurze Zeit später genutzt, um aktive Bereiche des menschlichen Gehirns mittels MRT darzustellen und kann als Grundprinzip der fMRT bezeichnet werden [132,133].

Lokale Aktivität von Neuronen führt zu verstärkter Stoffwechselaktivität, wobei aufgrund fehlender Glucosespeicher im Gehirn eine ständige Zufuhr von Sauerstoff und Glucose durch das arterielle Versorgungssystem gewährleistet werden muss. Es kommt dabei initial zu verstärkter Sauerstoffausschöpfung des Blutes, was sich in einem Anstieg der lokalen Konzentration an desoxygeniertem Hämoglobin (*dHb*) widerspiegelt. Als Reaktion auf den erhöhten Energiebedarf folgt dann, mit einer zeitlichen Verzögerung im Sekundenbereich, die sogenannte *hämodynamische Reaktion (HR)*, welche eine Erweiterung der Gefäße und damit eine verstärkte lokale Durchblutung sowie eine Erhöhung des lokalen Blutvolumens bedingt. Hierbei überschreitet die Zunahme des Blutflusses die lokale Sauerstoffausschöpfung, was als *Überkompensation* oder *überschießende Antwort (overshoot)* charakterisiert wird. Die Menge an mit Sauerstoff beladenem Hämoglobin (*HbO<sub>2</sub>*) steigt hierbei lokal deutlich an, während die Menge an dHb absinkt.

Für die Signalmessung mittels fMRT macht man sich nun die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von *HbO<sub>2</sub>* und *dHb* zu Nutze. Hierbei zeigt sich dHb im Magnetfeld paramagnetisch, was im Rahmen der MRT-Messungen zu lokalen Inhomogenitäten des

Magnetfeldes führt. Diese üben wiederum einen Einfluss auf das Verhalten der elektromagnetisch angeregten Protonen aus, was letztlich zu einem Signalanstieg in sog. *T2-gewichteten* Aufnahmen führt. *Transversalrelaxation* (Zeitkonstante  $T_2$ , in physiologischem Gewebe als  $T_2^*$  bezeichnet) und *Longitudinalrelaxation* (Zeitkonstante  $T_1$ ) bezeichnen dabei bestimmte Verhaltensänderungen der Protonen im Rahmen der elektromagnetischen Erregungsvorgänge während der MRT-Untersuchung. Der geschilderte Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und Stoffwechselprozessen die mit Veränderungen des Verhältnisses von  $HbO_2$  und  $dHb$  einhergehen und die Erzeugung von lokalen Feldinhomogenitäten des Magnetfeldes bedingen, bildet die Grundlage des im BOLD-fMRT aufgezeichneten Signals. Dieses kann letztlich bei Untersuchungen am Menschen in  $T_2^*$ -gewichteten Bildern als lokaler, dynamischer Prozess im Zeitverlauf im Rahmen der hämodynamischen Antwortkurve (*haemodynamic response function, HRF*) abgebildet werden (siehe Abbildung 4).

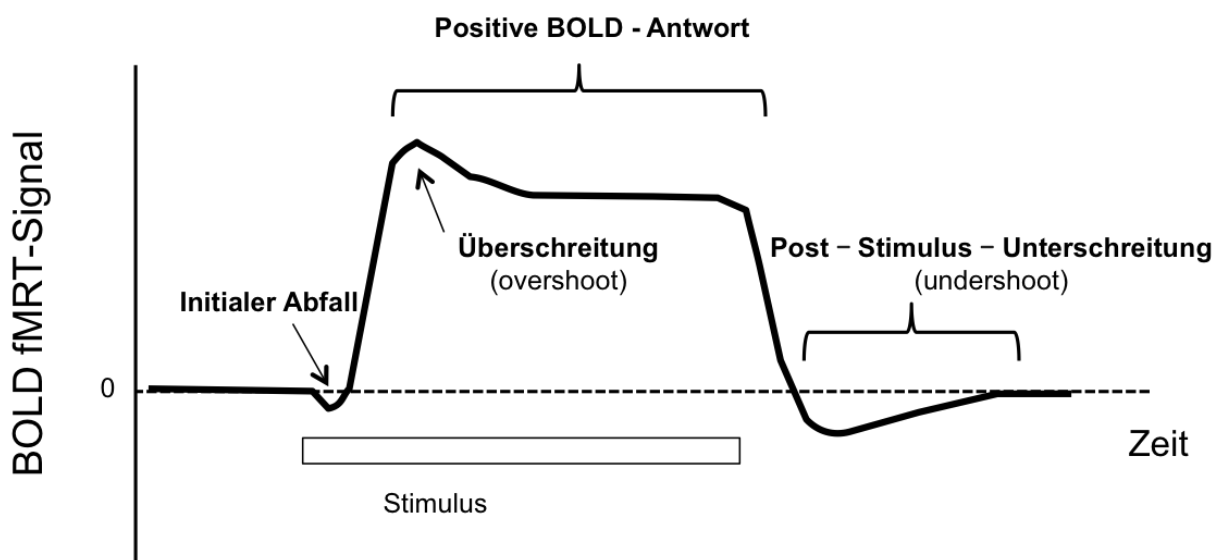


Abbildung 4 | Zeitverlauf der mittels fMRT gemessenen BOLD-Antwort (modifiziert nach [134]).

Diese Ausführungen machen auch deutlich, dass es sich beim fMRT-Signal um ein indirektes Maß für lokale neuronale Aktivität handelt. Diverse Prozesse sind hier einer Stimulus-bedingten, und elektrophysiologisch z.B. im Rahmen von Einzellableitungen direkt messbaren, Aktivierung eines neuronalen Zellverbandes und der Messung des BOLD-Signals zwischengeschaltet, deren dynamische Zusammenhänge bislang letztlich nicht abschließend geklärt sind. Eine Reihe von

Studien konnte diese Zusammenhänge jedoch zunehmend erklären, wenngleich dies weiterhin einen zentralen, kontrovers diskutierten, Forschungsbereich der funktionellen Bildgebung darstellt (Vgl. auch [135]).

Sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Ereignisse scheinen gleichermaßen die geschilderten Stoffwechselvorgänge zu induzieren und sind somit im fMRT nicht dissoziierbar [136]. Logothetis und Kollegen vollzogen grundlegende Untersuchungen am Gehirn anästhesierter Primaten, wobei die neurophysiologischen Methoden der intracorticalen Einzelzelleitungen zur Erfassung von Aktionspotentialen, und der Elektroenzephalographie (EEG) zur Bestimmung der lokalen Feldpotentiale (*local field potentials, LFPs*) mit der fMRT kombiniert wurden. Es zeigte sich hierbei, dass das BOLD-Signal am besten durch die durchschnittlichen LFPs erklärbar ist, was die Autoren zu dem Schluss brachte, dass am ehesten synaptische Aktivität, sprich die neuronalen Eingangssignale einer Neuronenpopulation, und lokale Informationsverarbeitungsprozesse abgebildet werden [137].

### **3.3.3 Prinzipien von Datengewinnung und Analyse in der fMRT**

Im Rahmen der funktionellen Messungen werden die gleichen Schichten mit einer hohen zeitlichen bei vergleichsweise guter räumlicher Auflösung wiederholt gemessen, wobei schnelle Mess-Sequenzen erforderlich sind, um das BOLD-Signal in kurzer Messzeit sensibel erfassen zu können. Eine der gängigsten Mess-Sequenzen der fMRT ist die sog. T2\*-gewichtete echo-planare Bildgebungssequenz (*echo planar imaging* oder *EPI-Sequenz*), welche auch in der hier berichteten Studie zum Einsatz kam. Letztlich führt die Messung zur Entstehung eines vier-dimensionalen Datensatzes, welcher das BOLD-Signal einer jeden Volumeneinheit (sog. *Voxel*) zu einem bestimmten Zeitpunkt der Untersuchung widerspiegelt, in deren Verlauf der Proband die verschiedenen experimentellen Bedingungen durchläuft. Man spricht von einer *Signalzeitreihe* eines Voxels, welche die Grundlage für die erforderliche statistische Auswertung liefert. Um Aussagen über Aktivierungen bestimmter neuronaler Population mittels fMRT treffen zu können, bedarf es der Kontrastbildung zwischen definierten Untersuchungsbedingungen, da das gemessene fMRT-Signal, wie bereits geschildert, durch eine hochgradig indirekte Natur sowie das Fehlen einer physikalischen Einheit und eines Nullpunktes gekennzeichnet ist. Man spricht im experimentellen Design daher von *Kontrasten* und der Erzeugung von *contrast images* der interessierenden Bedingung mit einer Referenz-, oder Ruhebedingung [138]. Die statistische Analyse wird für jeden Voxel entlang seiner Signalzeitreihe separat durchgeführt und die räumliche Übertragung der Ergebnisse in Form statistischer Karten (*statistical parametric maps*) realisiert. Grundlage bildet hierbei das Allgemeine lineare Modell (*general linear model, GLM*),

welches die multiple Korrelationsanalyse erlaubt, die durch das Vorhandensein multipler Untersuchungsbedingungen erforderlich wird. Die erwarteten fMRT-Signalzeitreihen der verschiedenen Untersuchungsbedingungen (*Prädiktoren* od. *unabhängige Variablen*) werden im Rahmen der Generierung eines *Modells* (oder *Designmatrix*) zusammengefasst. Auf Basis der Daten erfolgt dann eine Schätzung der zu jeder Untersuchungsbedingung zugehörigen Amplitude der Signalzeitreihen in einem einzelnen Voxel (= *Regressionskoeffizienten* oder *Beta-Gewichte*). Die Anwendung von Signifikanztests erfolgt durch Untersuchung der Linearkombinationen verschiedener Beta-Gewichte, so dass für jeden Voxel neben dem Beta-Gewicht ein Kennwert eines statistischen Verfahrens entsteht. Für die fMRT kann das GLM in folgender Gleichung wiedergegeben werden:

$$Y = Xb + e$$

Y = Signalzeitreihe eines Voxels; X = Designmatrix (auch Modell), b = Variable oder Prädiktor, e = Fehlerterm

Die statistischen Auswertungen erfolgen zunächst individuell für jeden Einzelprobanden (sog. *First-level Analyse*), bevor die Ergebnisse dann in Gruppenstatistiken zusammengefasst werden, um Zwischen-Gruppen-Effekte zu untersuchen (sog. *Second-level Analyse*). Um die statistische Präzision und Verwertbarkeit zu erhöhen sowie zur Optimierung des Signal-Rausch-Abstandes (*signal-to-noise-ratio, SNR*) sind zunächst einige Vorbereitungsschritte der Rohdaten erforderlich, was man als Vorverarbeitung (*preprocessing*) bezeichnet (Frackowiak, 2003). Diese umfasst in der Regel zunächst eine Bewegungskorrektur sowie eine Korrektur für die fehlende Gleichzeitigkeit der Daten. Zur Entfernung unerwünschter niederfrequenter Signalveränderungen werden Hochpassfilter eingesetzt; außerdem werden die Daten räumlich geglättet. Ein kritischer Punkt in der funktionellen Bildgebung ist die Tatsache der enormen interindividuellen Variabilität der Anatomie des Gehirns. Um für eine Gruppe gültige Aussagen zur Lokalisation eines gefundenen Signals treffen zu können, ist es erforderlich, diese anatomischen Unterschiede zu korrigieren, wobei man sich häufig im Vergleich zu den funktionellen Daten besser aufgelöster anatomischer Referenzdaten der Probanden bedient, um diesen Effekt der Angleichung (sog. *Normalisierung*) zu erzielen. Zum Umgang mit dem auftretenden statistischen Problem der multiplen Vergleiche, welches durch die getrennte Berechnung der einzelnen Voxel entsteht, müssen ferner Verfahren zur Fehlerkorrektur angewandt werden, wie Bonferroni-Korrektur, Rate fälschlicherweise entdeckter Voxel (*false discovery rate*= FDR), oder FWE-Korrektur (*family-wise-error*).

### 3.4 Methodische Grundlagen: Funktionelle Konnektivität

Kognitive Prozesse und somit auch psychopathologische Phänomene oder neurokognitive Defizite im Rahmen psychischer Erkrankungen wie der Schizophrenie als Resultate von funktionellen (oder dys-funktionellen) Interaktionsprozessen zwischen verschiedenen Hirnarealen aufzufassen, erscheint ein fruchtbarer Ansatz um tiefergehenden Einblick in die zugrundeliegenden neuronalen Systemprozesse zu erlangen, was im neurowissenschaftlichen Diskurs eine zunehmend prominente Rolle einnimmt. Die systematische Untersuchung solcher Funktionszusammenhänge kann mittels (f)MRT-Untersuchungen realisiert werden, u.A. im Rahmen von sog. *Konnektivitätsanalysen*. Hierbei sind verschiedene Konzepte von Konnektivität zu unterscheiden. Während die *strukturelle Konnektivität* die neuroanatomische Existenz von neuronalen Verbindungen (z.B. Assoziationsfasern), und somit die strukturell gegebene Möglichkeit zu Interaktionsprozessen zwischen verschiedenen Hirnstrukturen beschreibt, können mithilfe der Konzepte von *funktionaler* und *effektiver Konnektivität* weiterführende Aussagen über den Zusammenhang beobachtbarer Prozesse in unterschiedlichen Strukturen, z.B. zum Zeitpunkt der Bearbeitung einer definierten kognitiven Aufgabe, getroffen werden, welche bezüglich ihrer Aussagekraft und Anwendbarkeit jedoch Differenzen aufweisen. Die theoretischen und methodischen Grundlagen derartiger Modelle fanden im Bereich der Elektrophysiologie bereits in den 1960er Jahren Anwendung, und die Prinzipien wurden in den 1990er Jahren auf die funktionelle Bildgebung übertragen [139,140].

**Funktionelle Konnektivität** wird im Bereich der fMRT als zeitliche Korrelation neurophysiologischer Prozesse in verschiedenen Hirnarealen oder anders, als Korrelation von detektierten fMRT-Signalveränderungen in räumlich getrennten Voxeln bzw. Voxel-Clustern definiert [141]. Die einfache Korrelation von Signalzeitreihen erlaubt dabei keine Aussagen über die zugrundeliegenden Mechanismen der festgestellten Interaktion. Die Untersuchung funktioneller Konnektivität kann zum einen keinen Richtungszusammenhang der Interaktion zwischen Areal A und Areal B herstellen, und zum anderen lässt das Konzept die Möglichkeit zu, dass der gefundene Zusammenhang auf dem Einfluss einer weiteren Struktur beruhen kann. Eine unter einer bestimmten experimentellen Bedingung gefundene Korrelation der fMRT-Zeitreihen in Areal A und Areal B muss also per se nicht unbedingt bedeuten, dass die experimentelle Manipulation hierfür ursächlich ist, vielmehr kann es sich hierbei um das Ergebnis des Einflusses von Areal C handeln auf Areal A und Areal B handeln, welcher wiederum durch neuronale Prozesse in weiteren Arealen bestimmt sein kann. Der enorme Vorteil von Analysen zur funktionellen Konnektivität besteht jedoch in ihrer, aufgrund der mathematisch universellen

Gültigkeit, existierenden Unabhängigkeit von einem Modell des zu untersuchenden neuronalen Systems. Die funktionelle Konnektivität  $r$  zweier Voxel-Zeitreihen  $\{x_t\}$  und  $\{y_t\}$  lässt sich mathematisch als äquivalent zum Pearson-Korrelationskoeffizienten  $r$  der beiden Zeitserien auffassen:

$$r_{xy} = \frac{cov_{xy}}{S_x * S_y}$$

( $S_x, S_y$ = Standardabweichung;  $cov_{xy}$ = Kovarianz der beiden Zeitserien  $\{X_t\}, \{Y_t\}$ )

Es bedarf an dieser Stelle der Erwähnung, dass fMRT-Untersuchungen, die auf den oben geschilderten Prinzipien einer Standardanalyse der akquirierten Daten beruhen, d.h. auf die Analyse von Korrelationszusammenhängen von Voxel-Zeitreihen mit experimentellen Prädiktoren auf Grundlage des GLM abzielen, Aussagen über funktionelle Zusammenhänge nicht ermöglichen, sondern vielmehr auf die Lokalisation spezifischer kognitiver Prozesse abzielen. Eine Untersuchung der funktionellen Konnektivität kann also als Erweiterung der basalen fMRT-Analyse aufgefasst werden. Als Anwendungsbeispiel sei hier das Prinzip der *psychophysiologischen Interaktionsanalyse* erwähnt (*PPI*; [142]).

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde ein kombinierter Ansatz gewählt, um einerseits Hypothesen hinsichtlich neuronaler Korrelate höherer kognitiver Prozesse zu überprüfen. Andererseits sollen im Rahmen hypothesengestützter Analysen zur aktivitätsabhängigen funktionellen Konnektivität weiterführende Schlussfolgerungen zur möglicherweise gestörten Implementierung derartiger Prozesse bei schizophrenen Patienten im Sinne einer netzwerkbasierter Betrachtungsweise angestellt werden.

## **3.5 Experimentelles Paradigma und Versuchsablauf**

### **3.5.1 Das fMRT-Experiment**

Bei dem eingesetzten experimentellen Paradigma handelt es sich um ein *visuelles Oddball-Paradigma*, welches eine modifizierte Version eines von Schott und Kollegen in einer 2011 veröffentlichten Studie verwendeten Experimentes darstellt [143]. Den Probanden wurden im Rahmen einer zwei-stufigen Untersuchung Landschafts-Fotografien präsentiert, die in insgesamt vier verschiedene Gruppen von Bildern unterteilt werden: Standard-Bild (*standard image*), neues

Bild (*novel image*), Ziel-Bild (*target image*) und bekanntes Bild (*familiar image*). Über eine im Untersuchungsraum installierte Gegensprechanlage wurden die Probanden vor den einzelnen Mess-Sequenzen mittels eines Ablaufprotokolls über den Fortgang des Experimentes und ihre Aufgaben instruiert und sie konnten bei Unklarheiten Fragen an die Untersucher richten. Im **ersten Abschnitt** der Untersuchung, der Familiarisierungsphase, wurden den Probanden insgesamt acht verschiedene Bilder präsentiert, wobei sowohl *standard*, als auch *target image* jeweils 66x wiederholt wurden. Außerdem wurden sechs weitere Bilder jeweils 10x in pseudo-randomisierter, auf einem Römischen Quadrat basierenden, Reihenfolge präsentiert. Die Probanden wurden somit mit diesen Bildern vertraut gemacht, so dass diese im zweiten Abschnitt des Experimentes als familiarisierte Bilder (*familiar images*) dienen konnten. Die Stimulus-Dauer betrug hier 1,5sec, das Inter-Stimulus-Intervall (ISI) betrug 2,0sec. Die Teilnehmer wurden instruiert, sich die Bilder aufmerksam anzuschauen, ohne dass ihnen in dieser ersten Phase eine weitere Aufgabe gegeben wurde. Während dieses Abschnittes des Experimentes erfolgte die Aufzeichnung der anatomischen Daten, welche im Rahmen weiterer Analyseschritte für die Normalisierung verwendet wurden (s.u.). Nach Abschluss dieses Abschnittes wurde den Probanden erneut das *target image* auf dem Bildschirm präsentiert und erklärt, dass in der folgenden Untersuchungsphase bei dessen Erscheinen um eine motorische Antwort gebeten wird. Hierzu wurde den Probanden nun ein MRT-kompatibles Eingabegerät mit Handtaster gegeben, welches mit dem Stimulationsrechner im Bedienungsraum verbunden war, so dass die Antworten während des Experimentes über *Presentation*<sup>®</sup>, das auf dem Stimulationsrechner installierte Programm, welches den mit den MRT-Aufzeichnung exakt koordinierten Ablauf des Experiments leistete, aufgezeichnet werden konnten. Die Antwort erfolgte bei Rechtshändern mit dem rechten, bei Linkshändern mit dem linken Zeigefinger.

Das eigentliche fMRT-Experiment bestand im **zweiten Abschnitt** der Untersuchung aus einer impliziten Untersuchung der neuronalen Antwort auf Neuheit als eine Eigenschaft der präsentierten komplexen visuellen Stimuli. Den Probanden wurden nun in zufälliger Reihenfolge 60 verschiedene bis dato unbekannte Bilder (*novel images*) jeweils einmalig, 60x die *familiar images* aus der ersten Untersuchungsphase (jedes der sechs Bilder 10x), 90x das *standard image* sowie 30x das *target image* präsentiert, wobei die Probanden instruiert wurden, ausschließlich auf das *target image* mittels Knopfdruck zu reagieren und alle anderen Bilder aufmerksam anzuschauen. Die Stimulus-Dauer betrug hier 1,25sec, wobei das ISI zwischen 2,25 und 6,25sec mittels einer näherungsweise exponentiellen Verteilung variiert wurde, um die BOLD-Antwort optimal schätzen zu können. Zwischen den einzelnen Probanden wurde sowohl die Reihenfolge der Bilder randomisiert, als auch die Auswahl der insgesamt erforderlichen 60 neuen Bilder aus



einem Gesamtpool von 120 Bildern. Die Gesamtzeit des MRT-Experimentes betrug ca. 35 Minuten. Abschließend wurde eine fünfminütige Messung bei wacher Bewusstseinslage jedoch ohne spezifische Aufgabe durchgeführt (*Resting-State Messung*). Da die Ergebnisse dieses Untersuchungsabschnittes nicht Teil der vorliegenden Dissertationsschrift sind, wird an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen.

### 3.5.2 Behaviorale Untersuchung der Gedächtnisleistung

Am Tag nach den MRT-Messungen wurde untersucht, inwieweit die Probanden zu einer Wiedererkennungsleistung der während der MRT-Untersuchung insgesamt 60 verschiedenen und jeweils einmal gesehenen *novel images* imstande waren, wobei das Wiedererkennen als behaviorales Maß für eine erfolgreiche Enkodierung der implizit verarbeiteten Stimuli in das maßgeblich hippocampal vermittelte Langzeitgedächtnis diente. Hierzu wurden den Probanden die 60 *novel images* vom Vortag in zufälliger Reihenfolge mit 60 komplett unbekanntem Bildern an einem Desktop-Computer präsentiert (Stimulus-Dauer 1,0sec, ISI 3,0sec). Die Probanden wurden instruiert, mittels motorischer Antwort auf der Computertastatur zu reagieren, wobei folgende Antwortmöglichkeiten vorgegeben wurden:

1) sicher bekannt, 2) vermutlich bekannt, 3) vermutlich unbekannt, 4) sicher unbekannt.

Die statistischen Auswertungen erfolgten mittels der Statistiksoftware SPSS (IBM SPSS Statistics Version 23). Um ein Maß der Gedächtnisleistung zu erzielen, bei dem sowohl *Treffer* (bekanntes Bild als solches identifiziert), als auch *Fehlalarme* (unbekanntes Bild als bekannt identifiziert) berücksichtigt werden, wurde das statistische Maß  $d'$  für jeden Probanden berechnet [144]. Der Sensitivitätsindex  $d'$  wurde hier als Maß für die Gedächtnisleistung gewählt, da sich dieser statistische Parameter als wenig anfällig für unerwünschte systematische Effekte zeigt und somit als robustes Maß für die Wiedererkennungsleistung eignet. Der Wert ergibt sich aus den z-transformierten Wahrscheinlichkeitsmaßen der Treffer  $p(t)$  und Fehlalarme  $p(fa)$ :

$$d' = z[p(t)] - z[p(fa)]$$

Bei zwei Kontrollprobanden und einem Patienten betragen die *Fehlalarm-Quoten* 0, so dass ein Fehler von  $0,5/N$  addiert wurde (Vgl. [145]). Die resultierenden adjustierten Werte von  $d'$  wurden für die Korrelationsanalysen verwendet. Abbildung 5 stellt den Ablauf der MRT-Untersuchungen in einer Übersicht dar.

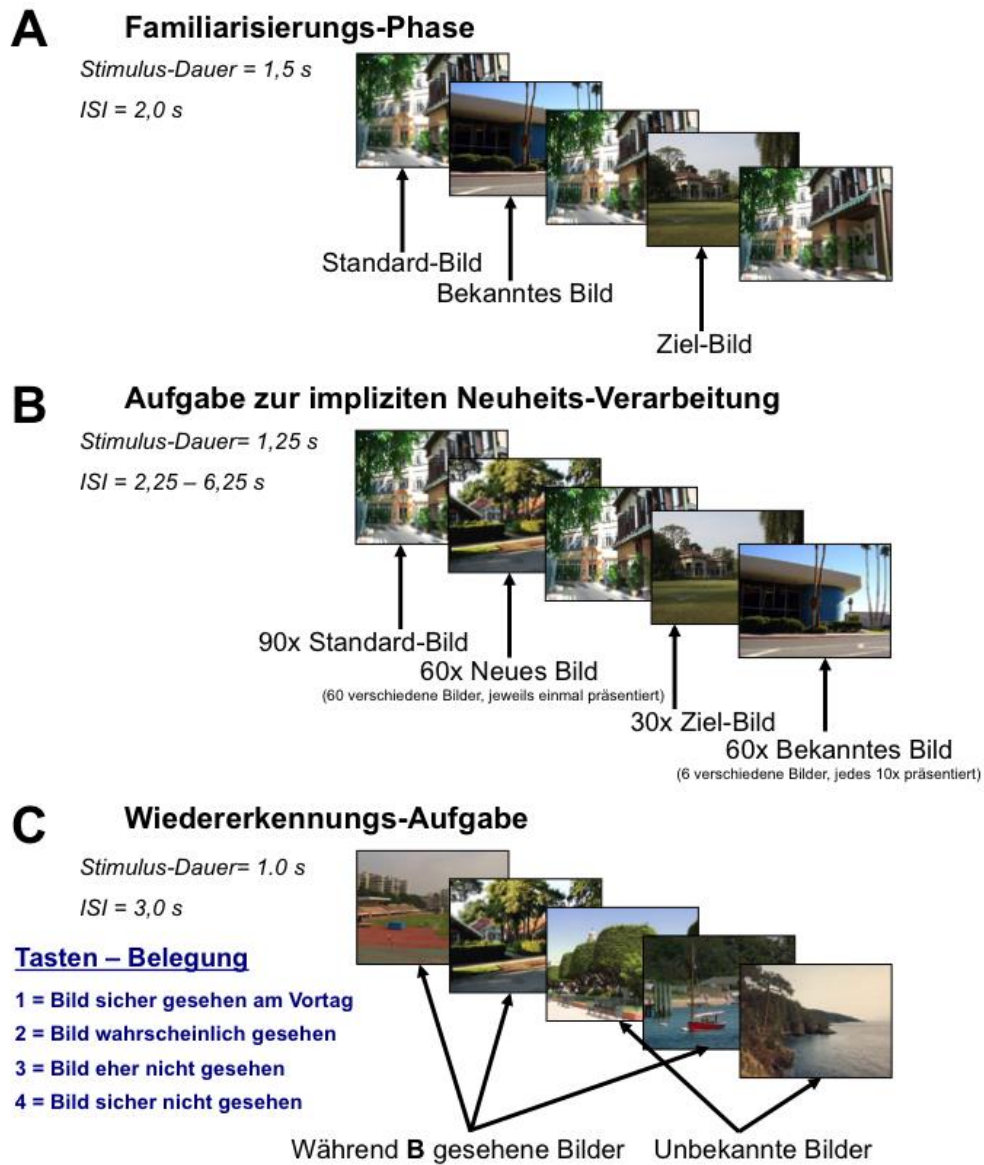


Abbildung 5 | Schema des Untersuchungsparadigmas der fMRT-Untersuchung sowie der Gedächtnisaufgabe 24 Stunden nach erfolgter fMRT-Untersuchung.

## 3.6 Akquisition der MRT und fMRT Daten

Die Untersuchungen erfolgten an einem Siemens Sonata 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen (Siemens, München) mit einer Standard-Kopfspule. Es erfolgte zunächst die Aufzeichnung einer Übersichtsaufnahme (*localizer*). Während der Familiarisierungsphase des Experimentes wurde ein hoch aufgelöster, T1-gewichteter anatomischer Datensatz mittels einer MPRAGE-Sequenz aufgenommen (*magnetization prepared rapid gradient echo*; Matrix = 512 x 512 Pixel, Voxelgröße = 0,448 x 0,448 x 1mm, 208 Schichten)

Die funktionelle Datenerhebung basierte für jeden Probanden auf der Aufzeichnung von 450 Aufnahmen einer T2\*-gewichteten EPI - Sequenz (TR = 2000 ms, TE = 35 ms; 35 axiale Schichten (Matrix 64 x 64 Pixel); Voxelgröße = 3.5 x 3.5 x 3.5mm; Aufnahme in aufsteigender Reihenfolge (*ascending*)). Die sechs zu Beginn einer EPI - Sequenz aufgezeichneten Bilder wurden aufgrund von in dieser Phase bestehenden Instabilitäten des Magnetfeldes von der Analyse verworfen.

## 3.7 Bearbeitung und Analyse der fMRT Daten

### 3.7.1 Allgemeines

Die Auswertung der Daten erfolgte offline an einem Rechner mit Linux-Betriebssystem sowie mittels der Software MATLAB R2008a ([www.mathworks.com](http://www.mathworks.com)) und der hierauf installierten Software *Statistical Parametric Mapping* (SPM 8, Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, England; [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)).

### 3.7.2 Vorverarbeitung der Daten

Im Rahmen der Vorverarbeitung (*preprocessing*) erfolgte zunächst mittels der SPM-Funktion *realignment* die Korrektur für Kopfbewegungen zwischen den einzelnen Bildern, welche einen maßgeblichen Einfluss auf die Ergebnisse nehmen können. Anschließend wurde eine künstliche Eliminierung der zeitlichen Unterschiede zwischen den Aufnahmen der einzelnen Schichten mithilfe der *slice-timing* Operation in SPM erzeugt. Nun erfolgte die Koregistrierung (*co-registration*) des vor der EPI-Sequenz gewonnenen T1-gewichteten, hochauflösenden und die individuelle Anatomie abbildenden MPRAGE-Bildes auf den Mittelwert der EPIs (*mean EPI*) und anschließend die Segmentierung mithilfe des in SPM implementierten Algorithmus. Eine Überführung der Gehirne aller Probanden in denselben geometrischen Raum ist Voraussetzung, um die funktionellen Daten einer statistischen Analyse zugänglich zu machen und präzise räumliche Zuordnungen der Hirnaktivierungen zu ermöglichen. Hierzu erfolgte die stereotaktische räumliche Normalisierung (*normalization*) der EPI-Bilder auf ein Template des *International*

*Consortium for Brain Mapping (ICBM)* (<http://loni.usc.edu/ICBM/>). Hierbei wurden die Parameter aus dem Segmentierungsschritt verwendet (Voxelgröße 3 x 3 x 3mm). Der letzte Schritt der Vorverarbeitung bestand in der Glättung (*smoothing*) der normalisierten EPI-Bilder mithilfe eines Gauss-Filters (*full width at half maximum*, FWHM = 8 x 8 x 8mm). Hierdurch werden eine weitere Verringerung der interindividuellen anatomischen Variabilität, eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses (*signal-to-noise-ratio*, SNR) sowie eine Vorbereitung der Daten auf die Anwendung der Gauss-Feld-Theorie, welche für präzise Aussagen zu statistischen Raumeffekten erforderlich ist und eine Grundlage der Arbeitsweise von SPM darstellt, erzielt. Um Artefakte durch langsame Drifts der Magnetisierung zu reduzieren, wurde ein Hochpass-Filter mit einer cut-off Frequenz von 128 s eingesetzt.

### **3.7.3 Einzelprobanden – Statistik**

Die eigentliche Analyse der funktionellen Daten umfasste die voxelweise Schätzung der Änderungen des T2\*-Signals im zeitlichen Verlauf der Untersuchung eines jeden einzelnen Probanden (Einzelstatistik, *first-level statistics*) sowie die Zusammenfassung der Einzelstatistiken zu Gruppenstatistiken, um Zwischen-Gruppen-Effekte in weiteren Analyseschritten zu untersuchen (Gruppenstatistik, *second-level statistics*).

Es wurde hierzu eine für das gewählte Untersuchungs-Paradigma spezifische Designmatrix erstellt, welche die Basis für die Parameterschätzung im Rahmen der Anwendung des Allgemeinen linearen Modells bildete. Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um ein ereignis-korreliertes (*event-related*) experimentelles Paradigma handelt, wurden die BOLD-Signale als delta-Funktionen zum Auftreten der Stimuli modelliert. Diese delta-Funktionen wurden mit der HRF gefaltet und die resultierenden Zeitreihen bildeten die zu untersuchenden Effekte (novel, familiar, standard, target), wobei die  $\beta$ -Werte für jede Bedingung durch das GLM für jeden Einzelprobanden berechnet wurden.

Die aus der Bewegungskorrektur gewonnenen Bewegungsparameter wurden als Kovariaten eingefügt. Die Parameter des GLM wurden mittels des parametrischen Schätzverfahrens der „*maximalen Wahrscheinlichkeit*“ ermittelt, wobei die Restriktionen des Modells beachtet wurden (*restricted maximum likelihood*, *ReML*).

Die entstehenden Kontrast-Bilder („con\_xxx.img“) wurden durch Linearkombinationen zur Erstellung des interessierenden Kontrastes zwischen der Untersuchungsbedingung „neues Bild“ und der Bedingung „familiarisiertes Bild“ genutzt. Dieser Kontrast wird im Folgenden als *Neuheitskontrast* bezeichnet. Letztlich wurden somit für jeden einzelnen Probanden lineare t-Kontraste der interessierenden Untersuchungsbedingung (Neuheit) im Vergleich zu einer

Basisbedingung (Bekanntheit) bestimmt, welche die individuelle Hirnaktivität des Probanden abbildeten.

### **3.7.4 Gruppenstatistik**

Die t-Statistik-Kontraste (*contrast images*) der Bedingung novel vs. familiar aus den Einzelstatistiken wurden in den Gruppenstatistiken weiter ausgewertet. Entsprechend der ersten Haupthypothese wurde zunächst der gerichtete Kontrast (Kontrollprobanden > Patienten) berechnet. Das hier verwendete Modell bildete eine Kovarianzanalyse (*analysis of covariance, ANCOVA*), wobei die Diagnose als Zwischengruppen-Variable und Alter und der Fagerström-Wert als Kovariaten dienten. Zur Untersuchung des in Haupthypothese zwei angenommenen Unterschiedes zwischen den Gruppen für den Zusammenhang von Hippocampus-Aktivierung und anschließender Wiedererkennungsleistung erfolgten für beide Gruppen getrennt Korrelationsanalysen zwischen den jeweils höchsten gemessenen Signalveränderungen im rechten Hippocampus für den Neuheitskontrast auf der einen, und den errechneten und adjustierten  $d'$ -Werten als sensitives Maß für die Wiedererkennungsleistung auf der anderen Seite. Gemäß Haupthypothese drei werden Effekte in spezifischen Arealen, die in die Verarbeitung von salienten und somit auch neuen Reizen involviert sind, erwartet. Angesichts dieser a-priori bestehenden Annahmen und des geringen Stichprobenumfangs wurden hierzu Region of Interest – Analysen durchgeführt.

### **3.7.5 Region of Interest - Analysen**

In Untersuchungen an Gesunden und Schizophrenie-Patienten konnte gezeigt werden, dass bestimmte Hirnareale an der Prozessierung der Neuheit eines Reizes beteiligt sind, was zu weiterführenden Netzwerktheorien über die Implementierung dieser Prozesse führte (Vgl. Einleitung). Im Sinne eines hypothesengeleiteten Ansatzes wurden bestimmte Zielregionen (*regions of interest, ROIs*) definiert, um schwächere Effekte in diesen Arealen nicht durch eine zu konservative sog. *whole-brain* Korrektur zu übersehen. Es wurden anatomische ROIs für den Hippocampus (basierend auf vorhandenen Daten zu den CA-Subregionen des Hippocampus sowie des Subiculus; SPM Anatomy Toolbox; [146]) und das Striatum (mittels der Software Automated Anatomical Labeling, AAL; WFU Pickatlas, Wake Forest University) erstellt. Die ROIs für OFC, rACC und VS wurden auf Grundlage verfügbarer anatomischer Toolboxen sowie auf Basis von Daten aus relevanter Literatur erstellt. Der Algorithmus zur Erstellung der ROIs wurde aus früheren Arbeiten beteiligter Mitarbeiter der Arbeitsgruppe übernommen (Vgl. hierzu [147,148]). Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0.05$  festgelegt, wobei in den genannten ROIs

eine *family-wise-error*-Korrektur (*FWE*) durchgeführt wurde, um für multiples Testen zu korrigieren.

### **3.7.6 Korrelation von Hippocampus - Aktivität und Gedächtnisleistung**

Um den Zusammenhang zwischen Hirnaktivierung im Hippocampus und Gedächtnisleistung zu untersuchen, gingen die maximalen Aktivierungswerte des Hippocampus für den Kontrast novel vs. familiar in eine post-hoc Korrelationsanalyse mit den erhobenen Daten des Gedächtnistests (angepasste Werte des Sensitivitätsindex  $d'$ ) auf Grundlage eines Shepherd's pi - Korrelationstests ein. Bei diesem Verfahren erfolgt zunächst ein Resampling der Mahalanobis-Distanz der einzelnen Datenpunkte ( $D_S$ ). Alle Werte deren durchschnittliche  $D_S$  einen Wert von 6 oder größer annimmt, werden als Ausreißer identifiziert und aus den Analysen genommen. Spearmans Rangkorrelationskoeffizient ( $\rho$ ) wird für die verbleibenden Daten berechnet und die p-Werte werden schließlich mit 2 multipliziert, da das Entfernen von Datenpunkten zu einem Anstieg falsch-positiver Ergebnisse führen kann. Auf diese Weise konnte der in der Literatur kritisch diskutierten Anfälligkeit von Gehirn-Verhaltens-Korrelationsanalysen (*brain-behavior-correlations*) für statistische Ausreißer begegnet werden ([149]; Darstellung des Shepherd's pi-Test Vgl.[150]; Skript siehe <https://sampendu.wordpress.com/shepherds-pi/>).

### **3.7.7 Konnektivitätsanalysen**

#### **3.7.7.1 Allgemeines**

Zur Untersuchung von möglichen Veränderungen der Konnektivität des Hippocampus und fronto-corticaler Regionen während der Verarbeitung neuer Stimuli in der Patientengruppe wurde der Ansatz der *psycho-physiologischen Interaktion* gewählt (*PPI*, [142,151]). Hierbei geht man davon aus, dass die im fMRT gemessene Aktivität zweier Hirnregionen (physiologische Variable) zwischen denen ein funktioneller Zusammenhang für eine bestimmte kognitive Operation angenommen wird, über die Zeit korreliert sein sollte, und untersucht die Veränderungen dieser Co-Aktivierungen (Interaktion) in Abhängigkeit von einer Veränderung des experimentellen Kontextes (psychologische Variable). Es wurde zunächst auf Basis der bereits in der Einleitung ausführlich dargestellten Evidenz zu seiner entscheidenden Rolle im Rahmen der Prozessierung von Neuheit ein Bereich im Hippocampus als Referenzvoxel (*seed-voxel*) bestimmt. Aufgrund des ausgeprägten Neuheits-Effekts im OFC in der Patientengruppe (siehe Ergebnisse), wurde außerdem eine Korrelationsanalyse der BOLD-Signal-Zeitreihen mit den Signalveränderungen im OFC als weiterer Referenzregion (*seed-region*) durchgeführt.

### 3.7.7.2 Einzelprobandenstatistik

Im Rahmen der Einzelstatistiken wurden separate PPI-Modelle erstellt. Hierbei wurden die Referenzregionen sowohl anatomisch als auch anhand der funktionellen Daten bestimmt, um einen möglichst sinnvollen Kompromiss aus anatomischer Genauigkeit und Signal-Rausch-Verhältnis zu erzielen. Basierend auf den beschriebenen OFC-, und Hippocampus-ROIs wurden hierzu die BOLD-Signal-Zeitreihen aus einem kugelförmigen Bereich (Radius 6mm) um jeweils den Voxel herum bestimmt, der die höchste Varianz erklärte, und diese im Rahmen einer Entfaltungsanalyse (*deconvolution analysis*) mit der HRF verrechnet.

Die resultierenden Zeitreihendaten wurden im Sinne einer zweisechrittigen Faltungsoperation zunächst mit der psychologischen Variable Neuheit (Variable P, definiert als Kontrast *novel vs. familiar image*) und anschließend der HRF verrechnet. Hierbei entstanden neue Variablen (X), die als Kovariaten in neue GLMs einbezogen wurden. Die ursprüngliche BOLD Eigenvariate (über alle Voxel in einem Volumen räumlich gemittelter Signalverlauf) und die psychologische Variable P (*novel vs. familiar*), jeweils mit der HRF gefaltet, ergaben weitere Kovariaten in den Design-Matrizen. Als weitere nicht interessierende Kovariaten wurden außerdem die Regressoren der *standard-* und *target-* Bedingung und die sechs Bewegungsparameter einbezogen sowie eine Konstante, welche die Signalmittelung über die Scans repräsentierte.

### 3.7.7.3 Gruppenstatistik

Im Rahmen der Gruppenstatistik wurde zunächst eine zwei-faktorielle Varianzanalyse (*analysis of variance, ANOVA*) mit den Faktoren Patienten vs. Kontrollprobanden x Hippocampus-, vs. OFC-Referenzregion gerechnet, wobei Alter und Rauchverhalten (Wert des Fagerström-Testes) als Kovariaten dienten. Eine small-volume FWE-Fehlerkorrektur mit einem Signifikanzlevel von 0.05 wurde eingesetzt, und es wurde für kombinierte anatomische und probabilistische ROIs der im Rahmen der Analysen gefundenen Regionen mit erhöhter funktioneller Konnektivität (i.e. rACC und VS/NAcc, Vgl. Ergebnisse) korrigiert.

In der Patientengruppe fanden abschließend Korrelationsanalysen mit dem Mittelwert des mittels SAPS bestimmten Ausprägungsgrades für die Globalbeurteilung von Wahnphänomenen statt. Hierzu wurden die höchsten Parameterschätzwerte des rACC und des mPFC aus den Analysen zu signifikanten Zwischen-Gruppen-Unterschieden extrahiert und deren Zusammenhang mit Wahnphänomenen als psychopathologischer Variable mittels oben geschilderter Shepherd's pi – Korrelationsanalyse durchgeführt [150].

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

#### 4.1.1 Neurokognitives Funktionsniveau – Ergebnisse der BACS-Testung

In der hier präsentierten Studie wurden alle Teilnehmer innerhalb von drei Tagen nach der fMRT-Messung mittels BACS untersucht, wobei alle Probanden die Untersuchungen komplett absolvierten. Drei Patienten lehnten die Testung ab, so dass die Ergebnisse von N= 13 Patienten und N= 20 Kontrollprobanden ausgewertet wurden.

In Übereinstimmung mit bisherigen Forschungsergebnissen fanden sich in allen Einzeltests in BACS bessere Ergebnisse der Kontrollprobanden im Vergleich zu den Patienten, angegeben durch höhere Mittelwerte der Kontrollgruppe in den jeweiligen Aufgaben. Die statistische Analyse mittels einseitigem T-Test bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit alpha von 0.05 erbrachte einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied mit besserem Abschneiden der Kontrollgruppe in den Tests zum verbalen Gedächtnis ( $p= 0.003$ ), Kurzzeitgedächtnis ( $p= 0.004$ ), Motorik und Informationsverarbeitung ( $p= 0.018$ ), sprachlicher Flüssigkeit ( $p= 0.002$  für Letter fluency Aufgabe bzw.  $p= 0.004$  für Semantic fluency Aufgabe), sowie in der Aufgabe zu Aufmerksamkeits- und Informationsverarbeitungsprozessen ( $p= 0.006$ ).

Lediglich in der Untersuchung exekutiver Funktionen und von Problemlöseverhalten fand sich kein statistisch-signifikanter Unterschied ( $p= 0.175$ ). Tabelle 2 stellt eine Übersicht der Ergebnisse dar.

<b>BACS Modul</b>	<b>Patienten</b>	<b>Kontrollprobanden</b>	<b>p</b>
<i>Verbales Gedächtnis</i>	42.23 ± 14.38	54.55 ± 8.71	0.003
<i>Digit Sequencing</i>	17.77 ± 4.38	21.85 ± 3.73	0.004
<i>Token Motor Task</i>	65.85 ± 18.72	77.60 ± 12.00	0.018
<i>Letter fluency</i>	22.69 ± 7.85	31.00 ± 7.19	0.002
<i>Semantic fluency</i>	19.00 ± 5.82	25.55 ± 6.72	0.004
<i>Symbol Coding</i>	48.08 ± 15.18	61.15 ± 12.50	0.006
<i>Tower of London</i>	16.85 ± 3.69	17.85 ± 2.39	0.175

Tabelle 2 | Ergebnisse der kognitiven Testung mittels BACS. Dargestellt sind Mittelwerte, Standardabweichung (SD) und Ergebnisse des einseitigen t-Tests.



#### 4.1.2 Verhaltensdaten - Zielerkennungstest

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik für die Zielerkennungsaufgabe während der fMRT-Untersuchung dargestellt. Hierbei erzielten sowohl Patienten als auch die Kontrollprobanden eine hohe Trefferquote (abgegebene Reaktion auf Zielbild im Verhältnis zu allen präsentierten Zielbildern) mit einem Mittelwert für die Patienten von 0.983 (Standardabweichung SD= 0.031) und für die Kontrollgruppe von 0.976 (SD= 0.061). Beim statistischen Vergleich der beiden Gruppen mittels eines zwei-seitigen Mann-Whitney-U-Tests ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Performance beider Gruppen ( $Z= 0.36$ ,  $p= 0.359$ ). Die mittlere Reaktionszeit für korrekt identifizierte Zielbilder lag bei den Patienten bei 607ms (SD= 92ms) und bei den Kontrollprobanden bei 565ms (SD= 43ms). Im einseitigen T-Test ergab sich hier ein Gruppenunterschied ( $T_{30}= -1.74$ ,  $p= 0.046$ ). Der Anteil falscher Antworten (*Fehlalarme*, Anzahl Tastendrucke bei anderen Bildern als dem Zielbild / alle abgegebenen Antworten) lag bei den Patienten (MW= 0.008, SD= 0.011) im Vergleich mit den gesunden Probanden (MW= 0.006, SD= 0.021) statistisch signifikant höher ( $Z= -1.77$ ,  $p= 0.038$  im Mann-Whitney-U-Test). Aufgrund technischer Probleme bei der Datenaufzeichnung konnten für zwei Patienten und zwei Kontrollprobanden keine behavioralen Daten ermittelt werden.

	<b>Patienten</b>	<b>Kontrollprobanden</b>
Trefferquote	0.983 ± 0.031	0.976 ± 0.061
Reaktionszeit Treffer (ms)	607 ± 92	565 ± 43
Fehlalarmquote	0.008 ± 0.011	0.006 ± 0.021

*Tabelle 3 | Ergebnisse des Zielerkennungstests. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen.*

### 4.1.3 Verhaltensdaten – Wiedererkennungslleistung

Im 24 Stunden nach der fMRT-Untersuchung durchgeführten Gedächtnistest zeigten beide untersuchten Gruppen eine Wiedererkennungslleistung der zuvor als neue Bilder präsentierten Stimuli, wobei die Trefferquote (definiert als Anteil der korrekt als bekannt identifizierten Bilder an allen bekannten Bildern) jeweils signifikant höher lag als die Fehlalarmquote (Rate fälschlicherweise als bekannt identifizierten Bilder an allen unbekanntem Bildern) (Kontrollgruppe:  $T_{19} = 4.91$ ,  $p < 0.001$ ; Patienten:  $T_{15} = 3.74$ ,  $p = 0.001$ ). Die gesunden Kontrollprobanden zeigten signifikant mehr Treffer sowie eine signifikant höhere Trefferquote. Des Weiteren waren die Werte der korrigierten Trefferquote (definiert als Treffer – Falschalarm-Rate) in der Gruppe der Kontrollprobanden signifikant höher ( $T_{34} = 2.12$ ,  $p = 0.0421$ , zweiseitiger T-Test). Ein Patient und zwei gesunde Kontrollprobanden wiesen Falschalarm-Raten von 0 auf, so dass der Sensitivitätsparameter  $d'$  adjustiert wurde (Vgl. Methodik). Es zeigte sich bezüglich dieses Wertes kein signifikanter Gruppenunterschied ( $T_{34} = 0.19$ ,  $p = 0.850$ ). Tabelle 4 fasst die geschilderten Ergebnisse zusammen.

	<b>Patienten</b>	<b>Kontrollprobanden</b>	<b>p</b>
Treffer	12.81 ± 9.57	22.45 ± 11.29	0.010
Trefferquote	0.23 ± 0.19	0.38 ± 0.19	0.029
Fehlalarmquote	0.17 ± 0.19	0.24 ± 0.14	0.212
$d'$ (adjustiert)	0.407 ± 0.423	0.438 ± 0.512	0.850

*Tabelle 4 | Ergebnisse des Wiedererkennungstests. Dargestellt sind Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte des einseitigen t-Tests.*

## 4.2 fMRT-Ergebnisse

### 4.2.1 Aktivierungen für den Neuheitskontrast - Überblick

Die Berechnung des Neuheitskontrastes (Untersuchungsbedingung neues Bild vs. bekanntes Bild) über beide Gruppen erbrachte Aktivierungen in einer Vielzahl von frontalen, parietalen, temporalen und occipitalen Hirnregionen für unkorrigierte p-Werte und Cluster-basiert mittels False-Discovery-Rate korrigierte p-Werte [152]. Insbesondere fanden sich sowohl rechts-hemisphärisch als auch links-hemisphärisch Aktivierungen der Hippocampus-Formation (siehe Tabelle 5). Während bei der Analyse des Neuheitskontrastes für die Gruppe der Kontrollprobanden erneut Aktivierungen der rechts-hemisphärischen Hippocampusformation gefunden worden, konnte für die Patientengruppe ein Aktivierungseffekt im rechten OFC nachgewiesen werden. Die Tabellen 6 und 7 stellen die Ergebnisse in einer Übersicht dar. Die Ergebnisse der Berechnungen für die Gruppendifferenzen der Kontraste (Patienten > Kontrollprobanden und Kontrollprobanden > Patienten) sind in den Tabellen 8 und 9 wiedergegeben.

**Tabelle 5: Aktivierungs-Übersicht für den Neuheitskontrast über beide Gruppen**

Hirnregion	x	y	z	SPM{T}	p (FDR cluster)	p (unkorrigiert)
Cuneus R	15	-94	13	6,15	0,000	0,000
Gyrus occipitalis medialis L	-30	-91	13	5,72		0,000
Gyrus fusiformis R	39	-64	-17	5,19		0,000
Gyrus praecentralis L	-39	5	37	5,92	0,000	0,000
Gyrus frontalis medius L	-39	8	49	4,61		0,000
Gyrus temporalis superior L	-66	-28	4	4,97	0,000	0,000
Gyrus temporalis medius L	-57	-43	-14	4,11		0,000
Gyrus temporalis superior L	-60	-4	-2	3,99		0,000
Gyrus frontalis inferior R	54	32	7	4,92	0,380	0,000
Hippocampus R	33	-28	-14	4,76	0,050	0,000
Gyrus parahippocampalis R	36	-16	-17	3,04		0,002
Gyrus lingualis L	-15	-85	-20	4,66	0,000	0,000
Gyrus lingualis L	-15	-73	-8	4,33		0,000
Gyrus occipitalis medius L	-33	-85	-14	3,66		0,000
Gyrus frontalis medius R	45	41	25	4,6	0,020	0,000
Gyrus frontalis medius R	45	26	34	4,19		0,000
Gyrus frontalis medius R	27	41	25	3,24		0,001
Gyrus angularis L	-45	-64	31	4,57	0,030	0,000
Cerebellum L	-15	-37	-23	4,5	0,000	0,000
Cerebellum L	-6	-37	-20	4,44		0,000
Gyrus parahippocampalis L	-30	-28	-17	3,82		0,000
Gyrus frontalis medius R	24	17	49	4,42	0,270	0,000

Insula L	-18	29	10	4,33	0,270	0,000
Gyrus frontalis inferior L	-30	32	10	2,94		0,003
Gyrus cinguli posterior L	-6	-55	7	4,16	0,120	0,000
Gyrus cinguli posterior L	-12	-58	16	4,11		0,000
Gyrus cinguli posterior R	3	-55	7	2,84		0,004
Gyrus frontalis superior L	-21	50	28	4,11	0,010	0,000
Gyrus frontalis medius L	-12	38	37	4,06		0,000
Gyrus frontalis medius L	-15	32	43	3,67		0,000
Gyrus fusiformis L	-42	-58	-23	3,99	0,050	0,000
Insula L	-27	-28	22	3,96	0,400	0,000
Insula R	39	-22	16	3,94	0,160	0,000
Clastrum R	30	-25	13	3,79		0,000
Gyrus temporalis medius L	-33	-64	10	3,92	0,180	0,000
Gyrus temporalis medius L	-36	-76	10	3,58		0,001
Precuneus R	33	-82	34	3,9	0,380	0,000
Gyrus temporalis medius L	-54	-4	-23	3,82	0,280	0,000
Gyrus temporalis inferior L	-63	-4	-20	3,54		0,001
Precuneus L	-15	-46	31	3,82	0,550	0,000
Gyrus frontalis medius L	-12	47	4	3,8	0,350	0,000
Gyrus frontalis medius L	-12	56	7	3,15		0,002
Gyrus parahippocampalis L	-27	-4	-23	3,65	0,380	0,000
Gyrus parahippocampalis L	-33	-13	-20	3,33		0,001
Gyrus postcentralis L	-63	-7	19	3,62	0,340	0,001
Retrosplenialer Cortex L	-27	-37	1	3,61	0,550	0,001
Gyrus frontalis medius R	24	38	40	3,57	0,570	0,001
Gyrus temporalis superior L	-48	-19	4	3,31	0,570	0,001
Gyrus temporalis superior L	-48	-28	-2	3,25		0,001
Gyrus frontalis medius L	-39	44	-5	3,2	0,380	0,002
Gyrus frontalis medius L	-42	53	-5	2,82		0,004

*Tabelle 5 | Tabellarische Darstellung der BOLD-Kontraste für den Neuheitskontrast für die Gruppen der Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Angabe von Gehirnregion, Talairach – Koordinaten, T-Wert sowie Cluster basierter FDR-korrigierter und unkorrigierter Signifikanzwerte (alle  $p < 0,005$ ).*

**Tabelle 6: Aktivierungs-Übersicht für den Neuheitskontrast (Kontrollgruppe)**

Hirnregion	x	y	z	SPM{T}	p (FDR cluster)	p (unkorrigiert)
Gyrus praecentralis L	-39	5	37	6	0,1108	0,0000
Gyrus occipitalis medius L	-30	-91	13	5,53	0,0002	0,0000
Gyrus lingualis L	-9	-88	-5	5		0,0000
Cuneus L	-24	-88	19	4,3		0,0001
Gyrus occipitalis medius R	18	-94	10	5,29	0,0000	0,0000
Gyrus occipitalis inferior R	42	-82	-5	4,95		0,0000
Gyrus occipitalis medius R	39	-85	7	4,92		0,0000
Gyrus parahippocampalis R	36	-31	-17	5,16	0,0193	0,0000
Gyrus parahippocampalis R	42	-22	-17	3,75		0,0004
Gyrus parahippocampalis R	30	-13	-11	3,49		0,0008
Insula R	39	-25	16	4,99	0,0375	0,0000
Clastrum R	30	-25	13	3,97		0,0002
Gyrus praecentralis R	48	-1	28	3,72		0,0004
Kleinhirnwurm L	-6	-37	-20	4,87	0,0006	0,0000
Kleinhirnwurm L	-21	-37	-23	4,76		0,0000
Kleinhirnwurm L	-27	-46	-23	3,54		0,0007
Gyrus praecentralis L	-48	-10	13	4,48	0,1127	0,0001
Gyrus praecentralis L	-57	-4	13	3,47		0,0008
Gyrus temporalis superior L	-51	-19	4	3,08		0,0022
Gyrus temporalis medius R	63	-40	4	4,48	0,0254	0,0001
Gyrus temporalis medius R	54	-46	4	3,6		0,0006
Gyrus temporalis medius R	54	-34	-2	3,27		0,0013
Gyrus frontalis medius L	-12	47	4	4,39	0,4426	0,0001
Gyrus frontalis inferior R	39	41	4	4,26	0,2575	0,0001
Gyrus temporalis superior L	-48	-28	-2	4,23	0,4804	0,0001
Cingulum (posterior) L	-15	-55	16	4,2	0,4804	0,0001
Gyrus frontalis inferior R	48	14	19	4,19	0,4804	0,0001
Gyrus temporalis medius R	51	-76	13	4,08	0,4804	0,0002
Gyrus praecentralis L	-45	-19	37	4,03	0,4804	0,0002
Cerebellum L	-39	-67	-23	3,97	0,4804	0,0002
Gyrus temporalis superior L	-42	-49	7	3,85	0,4804	0,0003
Gyrus fusiformis L	-45	-55	-11	3,77	0,4804	0,0004
Gyrus frontalis inferior R	-9	35	37	3,75	0,4804	0,0004
Gyrus lingualis L	-15	-73	-8	3,75	0,4804	0,0004
Gyrus lingualis L	-21	-73	-2	3,24		0,0015
Inferiorer Parietallappen R	39	-67	40	3,73	0,0551	0,0004
Gyrus temporalis medius R	39	-61	22	3,65		0,0005
Inferiorer Parietallappen R	45	-58	40	3,62		0,0005
Gyrus frontalis medius L	-30	47	7	3,7	0,4804	0,0004
Gyrus frontalis medius R	21	20	40	3,67	0,4804	0,0005
Gyrus frontalis superior R	24	14	49	3,49		0,0008
Precuneus L	-27	-73	37	3,66	0,4804	0,0005
Gyrus frontalis medius R	45	26	34	3,61	0,4804	0,0006
Cuneus R	30	-85	31	3,59	0,4804	0,0006
Gyrus frontalis inferior L	-57	17	22	3,58	0,2731	0,0006

Gyrus frontalis medius L	-48	14	31	3,23		0,0015
Gyrus frontalis medius L	-54	29	22	3,04		0,0024
Cingulum (anterior) R	6	38	28	3,56	0,4804	0,0006
Gyrus frontalis medius R	48	35	19	3,54	0,4804	0,0007
Insula L	-27	-25	25	3,49	0,4804	0,0008
Gyrus angularis L	-42	-64	34	3,32	0,4804	0,0012
Gyrus parahippocampalis L	-30	-4	-23	3,3	0,4804	0,0013
Gyrus parahippocampalis L	-33	-13	-20	3,01		0,0026
Gyrus temporalis superior L	60	-7	-2	3,26	0,4804	0,0014
Gyrus frontalis medius R	27	44	13	3,23	0,4804	0,0015
Gyrus temporalis superior L	-66	-25	7	3,15	0,4804	0,0018
Gyrus temporalis medius L	-60	-31	4	3,01		0,0027

*Tabelle 6 | Tabellarische Darstellung der BOLD-Kontraste für den Neuheitskontrast für die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden. Angabe von Gehirnregion, Talairach – Koordinaten, T-Wert sowie Cluster basierter FDR-korrigierter und unkorrigierter Signifikanzwerte (alle  $p < 0,005$ ).*

**Tabelle 7: Aktivierungs-Übersicht für den Neuheitskontrast (Patienten)**

Hirnregion	x	y	z	SPM{T}	p (FDR cluster)	p (unkorrigiert)
Gyrus frontalis medius R	30	47	-11	4,75	0,2286	0,0000
Gyrus frontalis superior R	21	53	-5	3,54		0,0007
Cuneus L	-3	-91	7	4,56	0,0237	0,0000
Cuneus L	-6	-73	10	4,1		0,0002
Gyrus lingualis R	3	-82	1	4		0,0002
Gyrus frontalis medius L	-39	8	49	4,53	0,2286	0,0000
Gyrus frontalis inferior R	54	32	7	4,44	0,6612	0,0001
Gyrus temporalis medius L	-66	-28	1	4,32	0,3612	0,0001
Cuneus R	15	-94	16	4,17	0,6065	0,0001
Precuneus R	6	-61	31	4,08	0,6586	0,0002
Gyrus frontalis superior L	-21	50	28	3,88	0,2286	0,0003
Gyrus frontalis superior L	-15	41	37	3,66		0,0005
Gyrus frontalis medius L	-15	32	43	3,19		0,0017
Gyrus postcentralis R	36	-25	46	3,78	0,6586	0,0003
Gyrus angularis L	-45	-64	31	3,78	0,3612	0,0003
Gyrus fusiformis L	-42	-58	-23	3,73	0,6065	0,0004
Gyrus temporalis superior L	-48	-10	1	3,72	0,5405	0,0004
Gyrus temporalis superior L	-63	-10	1	3,58		0,0006
Gyrus temporalis medius L	-51	-19	-17	3,67	0,6612	0,0005
Gyrus frontalis medius R	24	20	52	3,59	0,6586	0,0006
Gyrus lingualis L	-15	-85	-20	3,51	0,3612	0,0007
Gyrus fusiformis L	-24	-85	-17	3,45		0,0008

Gyrus lingualis L	-18	-79	-14	2,92		0,0033
Gyrus frontalis superior R	18	44	34	3,47	0,6586	0,0008
Gyrus frontalis medius R	45	41	25	3,47	0,4553	0,0008
Gyrus frontalis medius R	36	41	22	3,35		0,0011
Gyrus frontalis medius R	6	53	-11	3,43	0,3612	0,0009
Gyrus supramarginalis R	51	-55	25	3,22	0,6586	0,0016

*Tabelle 7 | Tabellarische Darstellung der BOLD-Kontraste für den Neuheitskontrast für die Gruppe der Patienten. Angabe von Gehirnregion, Talairach – Koordinaten, T-Wert sowie Cluster basierter FDR-korrigierter und unkorrigierter Signifikanzwerte (alle  $p < 0,005$ ).*

**Tabelle 8: Aktivierungs-Übersicht für den Neuheitskontrast (Patienten > Kontrollen)**

Hirnregion	x	y	z	SPM{T}	p (FDR cluster)	p (unkorrigiert)
Orbitofrontaler Cortex R	30	47	-11	4,57	0,5632	0,0000
Gyrus frontalis medius R	21	53	-8	3,34		0,0011
Nuclues caudatus L	-12	26	13	4,42	0,6984	0,0001
Gyrus frontalis medius R	3	59	-8	3,23	0,6984	0,0015

*Tabelle 8 | Tabellarische Darstellung der BOLD-Kontraste für den gerichteten Neuheitskontrast Patienten > Kontrollen. Angabe von Gehirnregion, Talairach – Koordinaten, T-Wert sowie Cluster basierter FDR-korrigierter und unkorrigierter Signifikanzwerte (alle  $p < 0,005$ ).*

**Tabelle 9: Aktivierungs-Übersicht für den Neuheitskontrast (Kontrollen > Patienten)**

Hirnregion	x	y	z	SPM{T}	p (FDR cluster)	p (unkorrigiert)
Gyrus praecentralis R	21	-25	67	4,83	0,3915	0,0000
Gyrus fusiformis R	42	-49	-20	4,37	0,3915	0,0001
Cerebellum R	33	-49	-23	3,67		0,0005
Gyrus lingualis R	21	-91	-5	4,19	0,6130	0,0001
Nucleus lentiformis L	-30	-16	-8	4,11	0,6130	0,0001
Gyrus temporalis medius R	54	-70	16	3,82	0,6549	0,0003
Gyrus temporalis medius L	-57	-58	7	3,77	0,3915	0,0004
Gyrus temporalis superior L	-48	-55	7	3,33		0,0012
Gyrus postcentralis L	-48	-22	34	3,61	0,3915	0,0005
Inferiorer Parietellappen R	39	-67	40	3,58	0,6130	0,0006

Cerebellum L	-24	-34	-26	3,54	0,6130	0,0007
Gyrus frontalis medius L	-3	-16	61	3,46	0,6130	0,0008
Gyrus frontalis medius R	6	-16	64	2,92		0,0033
Gyrus cinguli L	-18	-43	40	3,44	0,6130	0,0009
Precuneus L	-27	-49	40	2,9		0,0034
Gyrus frontalis inferior L	-57	17	19	3,39	0,3915	0,0010
Gyrus praecentralis L	-57	-1	13	3,29		0,0013
Gyrus frontalis medius L	-48	14	28	3,19		0,0017
Gyrus temporalis superior L	-48	14	-11	3,39	0,6130	0,0010
Nucleus ruber L	-3	-19	-5	3,37	0,6310	0,0011
Cerebellum L	-9	-28	-11	2,89		0,0035
Gyrus frontalis superior L	-3	8	64	3,29	0,6848	0,0013
Cerebellum R	24	-61	-17	3,22	0,6130	0,0015

*Tabelle 9 | Tabellarische Darstellung der BOLD-Kontraste für den gerichteten Neuheitskontrast Kontrollen > Patienten. Angabe von Gehirnregion, Talairach – Koordinaten, T-Wert sowie Cluster basierter FDR-korrigierter und unkorrigierter Signifikanzwerte (alle  $p < 0,005$ ).*

#### **4.2.2 Hippocampale Neuheitsverarbeitung**

Sowohl die Gruppe der Patienten als auch die Gruppe der Kontrollprobanden zeigten eine Aktivierung des rechten Hippocampus für den Kontrast der Untersuchungsbedingung *neues vs. bekanntes Bild* ( $T_{34} = 4.76$ ; Koordinaten:  $[x\ y\ z] = [33\ -28\ -14]$ ;  $p = 0.006$  bei FWE-Korrektur). Innerhalb der eingesetzten Hippocampus-ROIs fand sich kein Voxel mit einer signifikanten Zwischengruppen-Differenz bei einem Signifikanzniveau  $p < 0.005$ , unkorrigiert. Es fand sich somit kein signifikanter Gruppenunterschied für die Neuheits-abhängige hippocampale Aktivierung. In beiden Untersuchungsgruppen fand sich außerdem eine Aktivierung der linken Hippocampusformation (Gyrus parahippocampalis) für den Neuheits-Kontrast (*neues vs. bekanntes Bild*), der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (Koordinaten:  $[x\ y\ z] = [-30\ -28\ -17]$ ;  $p = 0.051$  bei FWE-Korrektur). Abbildung 6 bietet eine visualisierte Übersicht der geschilderten Ergebnisse.





[x y z] = [33 -28 -14]  
T = 4.76

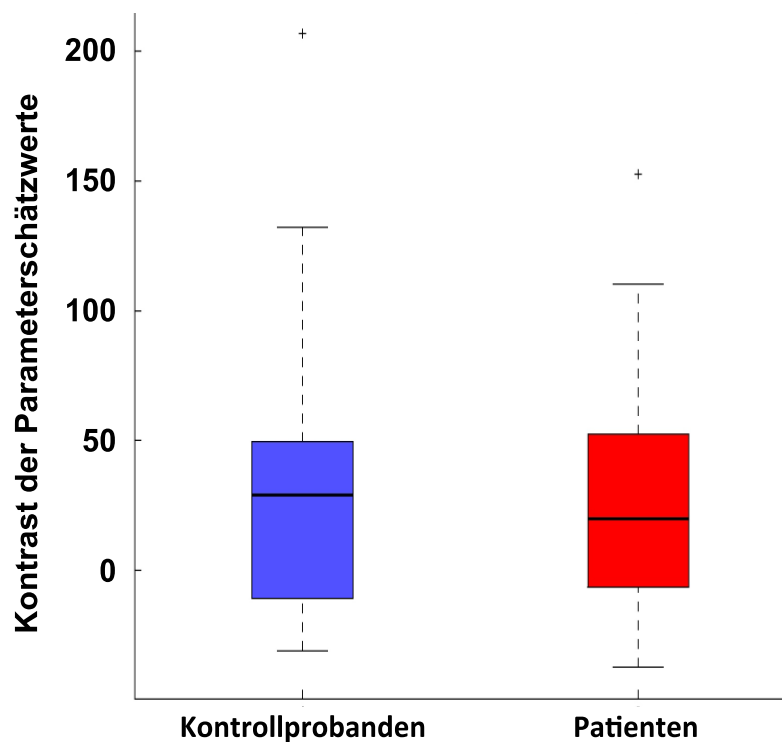


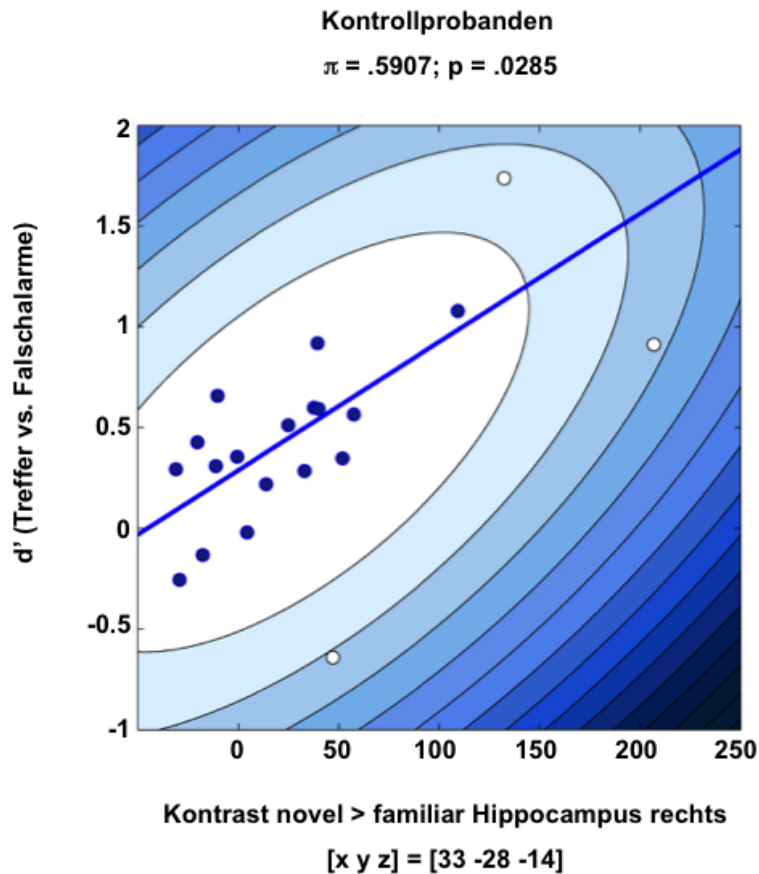
Abbildung 6 | Hippocampale Neuheits-Verarbeitung der Kontrollprobanden und Patienten. Zu illustrativen Zwecken sind die Aktivierungen unkorrigiert für ein Signifikanzniveau von  $p < 0.005$  dargestellt. Außerdem sind die Kontraste der Parameterschätzwerte für die peak voxel abgebildet,  $\pm$  Standardfehler.

### 4.2.3 Zusammenhang von Hippocampus-Aktivierung und Gedächtnisleistung

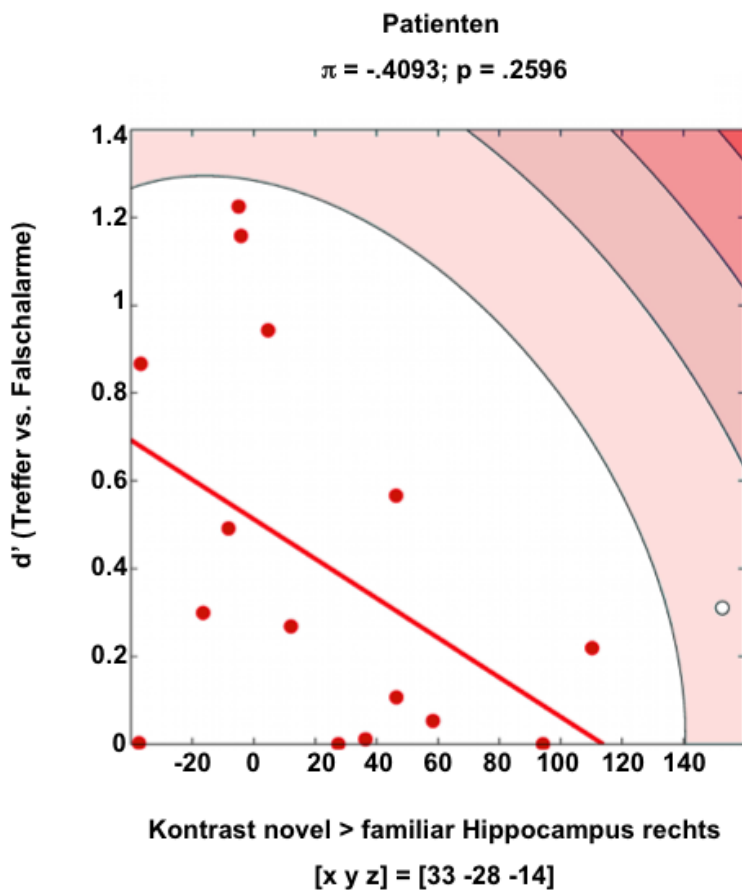
Im nächsten Schritt der Auswertung wurde der angenommene Zusammenhang zwischen Neuheitsbedingter hippocampaler Aktivität und nachfolgender Wiedererkennungslleistung im Gedächtnistest untersucht. Hierzu erfolgten für beide Gruppen getrennt Korrelationsanalysen zwischen den jeweils höchsten gemessenen Signalveränderungen im rechten Hippocampus für den Kontrast der Untersuchungsbedingung *neues vs. bekanntes Bild* auf der einen, und den errechneten und adjustierten  $d'$ -Werten (Vgl. Methodik) als sensitives Maß für die Wiedererkennungslleistung auf der anderen Seite. Da Korrelationsanalysen zwischen funktionellen Bildgebungsdaten und Verhaltensdaten anfällig gegenüber statistischen Ausreißern sind, wurde die statistische Methode der Shepherd's pi Korrelation angewandt (Vgl. Methodik).

In der Gruppe der Kontrollprobanden fand sich eine mittelgradige positive Korrelation zwischen der Neuheits-bezogenen Hippocampus-Aktivität und der Leistung im Gedächtnistest ( $\pi = 0.591$ ,  $p = 0.0285$ , zwei-seitig). Bei den Patienten zeigte sich ein negativer korrelativer Zusammenhang, bei einem statistisch jedoch nicht signifikanten Ergebnis ( $\pi = -0.409$ ,  $p = 0.2596$ , zwei-seitig). Ein direkter Vergleich der Korrelationskoeffizienten zwischen Patienten und Kontrollprobanden mithilfe Fisher's Z-Test erbrachte einen hoch-signifikanten Unterschied ( $Z = 2.83$ ,  $p = 0.0047$ , zwei-seitig).

Bei einfacher Anwendung der Korrelationsrechnung nach Spearman ohne der geschilderten Extraktion von statistischen Ausreißer-Werten, zeigte sich ein qualitativ vergleichbares Ergebnis hinsichtlich der korrelativen Zusammenhänge (Kontrollprobanden:  $\rho = 0.559$ ,  $p = 0.0103$ ; Patienten:  $\rho = -0.339$ ,  $p = 0.1990$ ). Eine Illustration der dargelegten Ergebnisse bieten die nachfolgenden Abbildungen.



*Abbildung 7 / Die gesunden Kontrollprobanden zeigen eine positive Korrelation zwischen hippocampaler Aktivierung bei Präsentation neuer Bilder und erfolgreicher Wiedererkennungsleistung nach 24 Stunden.*



*Abbildung 8 / Für die Patientengruppe zeigt sich ein negativer, jedoch nicht statistisch signifikanter korrelativer Zusammenhang zwischen hippocampaler Aktivierung bei Präsentation neuer Bilder und erfolgreicher Wiedererkennungsleistung nach 24 Stunden.*

#### 4.2.4 Neuheits-bezogene Aktivierung im orbitofrontalen Cortex in der Patientengruppe

Bei einem Vergleich der parametrischen Schätzwertkontraste des Neuheitskontrastes zeigte sich in der Patientengruppe eine neuronale Aktivierung im rechten OFC (rOFC; Koordinaten:  $[x\ y\ z] = [3\ 47\ -11]$ ). Die Auswertung erfolgte auf Grundlage einer kombinierten *region of interest* Analyse mittels einer auf Basis von verschiedenen Studien zur Reizverarbeitung im OFC und auf zugänglichen anatomischen Daten erstellten ROI (Vgl. auch Methodik dieser Arbeit). Die Aktivierung war mit einem T-Wert= 4.57 und einem  $p < 0.05$  bei Anwendung von FWE-Korrektur statistisch signifikant.

Ebenso wie für die Aktivierung im rechten Hippocampus, konnte auch für die Neuheits-Aktivierung im rOFC kein signifikanter statistischer Zusammenhang mit der Leistung im Gedächtnistest, repräsentiert durch die adjustierte  $d'$ -Werte, festgestellt werden ( $\pi = 0.1245$ ;  $p = 1.0$ ). Interessanterweise ließ sich ein derartiger Aktivierungseffekt für die Untersuchungsbedingung Neuheit in der Kontrollgruppe nicht nachweisen. Eine visualisierte Darstellung der geschilderten Ergebnisse erfolgt in Abbildung 9.

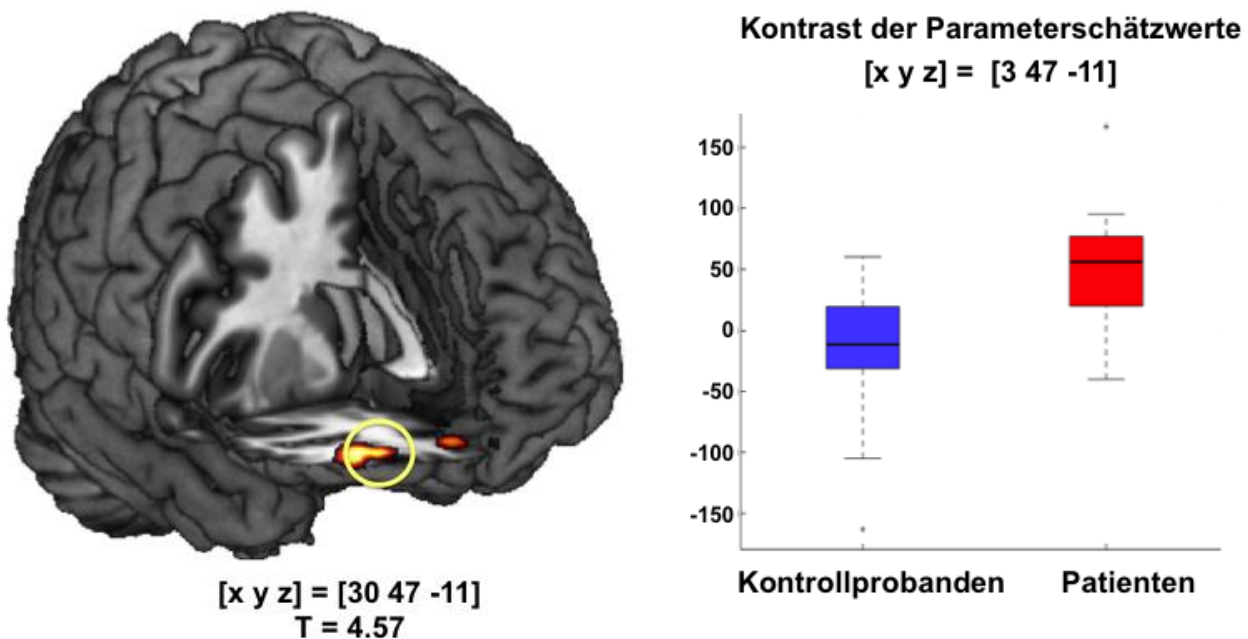


Abbildung 9 | Aktivierung des rechten orbitofrontalen Cortex im Kontext von Neuheit zeigte sich in der Patientengruppe, nicht jedoch in der Kontrollgruppe. Dargestellt ist der Aktivierungscluster über ein hochauflösendes T1- gewichtetes MPRAGE Bild (MNI-Space normalisiert) überlagert. In den Box-Plots sind die Kontraste der Parameterschätzwerte für die peak voxel abgebildet,  $\pm$  95%-Konfidenzintervall und Outlier.

#### 4.2.5 Ergebnisse der Untersuchungen zur funktionellen Konnektivität

Zur weiteren Charakterisierung möglicher neuronaler Netzwerke, welche der festgestellten Aktivierung im rOFC in der Patientengruppe zugrunde liegen, wurde der PPI-Ansatz zur Bestimmung der funktionellen Konnektivität mit Hippocampus und rOFC als Referenzregionen sowie dem errechneten Kontrast für *neues vs. bekanntes* Bild als psychologischer Variable angewandt (Vgl. auch Methodik dieser Arbeit). Geleitet von der Hypothese eines möglichen funktionellen Zusammenhangs zwischen Hippocampus und OFC (basierend auf den Literatur-Befunden zu Salienz- und Neuheits-Netzwerk) wurde zunächst die Neuheits-bezogene funktionelle Konnektivität der beiden Strukturen untersucht. Hierbei ließ sich kein signifikanter korrelierter Aktivierungsanstieg zwischen Hippocampus und rOFC feststellen.

In einem Zwischengruppen-Vergleich mit den Kontrollprobanden zeigte sich jedoch eine Zunahme der durch Neuheit modulierten funktionellen Konnektivität beider Referenzregionen mit dem rostralen anterioren cingulären Cortex (rACC, Koordinaten:  $[x\ y\ z] = [6\ 35\ -2]$ ) in der Patientengruppe (T-Wert= 3.87,  $p= 0.015$ , FWE-Korrektur für das ROI-Volumen, 2 x 2 random effects ANOVA Modell).

Basierend auf der Hypothese, dass eine Störung der fronto- limbischen Informationsverarbeitung salienter Reize, in dieser Studie repräsentiert durch die Untersuchungsbedingung Neuheit, in Verbindung mit dem Auftreten von Positivsymptomatik in der Schizophrenie steht, wurden Korrelations-Analysen zu den mittels der SAPS erhobenen psychopathologischen Werten vorgenommen. Hierbei wurde konkret der Zusammenhang zwischen Summe und Differenz der parametrisch geschätzten Konnektivitäts-Kontraste und des Items *Wahnbeurteilung global* im SAPS mittels einer Shepherd's pi Korrelationsanalyse untersucht. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um zu überprüfen, ob es sich eher um einen additiven Effekt (Summe) oder einen moderierenden Effekt von einer der beiden Strukturen handelt (Differenz). Während keine signifikante Korrelation mit der Summe (Hippocampus-Konnektivität zu rACC + rOFC-Konnektivität zu rACC) festgestellt werden konnte, zeigte sich jedoch ein signifikanter, positiv-korrelierter Zusammenhang zwischen der Differenz (Hippocampus-Konnektivität zu rACC - rOFC-Konnektivität zu rACC) der Parameter-Schätzwerte mit dem Auftreten von Wahnphänomenen bei den untersuchten Patienten ( $\pi= 0.661$ ;  $p= 0.0290$ , Bonferroni-Korrektur, zweiseitig; siehe Abbildung 10). Für weitere Positivsymptome fanden sich indes keine signifikanten korrelativen Zusammenhänge.

Der Zwischengruppen-Vergleich mit der Kontrollgruppe ergab außerdem eine Zunahme der durch Neuheit modulierten funktionellen Konnektivität sowohl von Hippocampus als auch von rOFC mit dem Ventralen Striatum / Nucleus Accumbens (VS/ NAcc, Koordinaten:  $[x\ y\ z] =$

[12 5 – 5]) in der Patientengruppe (T-Wert= 3.11, p= 0.033, small volume FWE-Korrektur). Im Gegensatz zum zuvor berichteten Befund, korrelierte dieser Konnektivitätsanstieg jedoch nicht mit der Wahnsymptomatik, bestimmt durch den Unterpunkt Wahnbeurteilung global im SAPS. Auch hier wurden sowohl Korrelationsanalysen mit der Summe (Hippocampus-Konnektivität zu VS/ NAcc + rOFC-Konnektivität zu VS/ NAcc) als auch mit der Differenz (Hippocampus-Konnektivität zu VS/ NAcc - rOFC-Konnektivität zu VS/ NAcc) der Konnektivitäts-Kontraste durchgeführt. Die ermittelten p-Werte waren  $> 0.290$ .

Abbildung 11 bietet eine graphische Übersicht der relevanten Ergebnisse der Konnektivitätsanalysen.

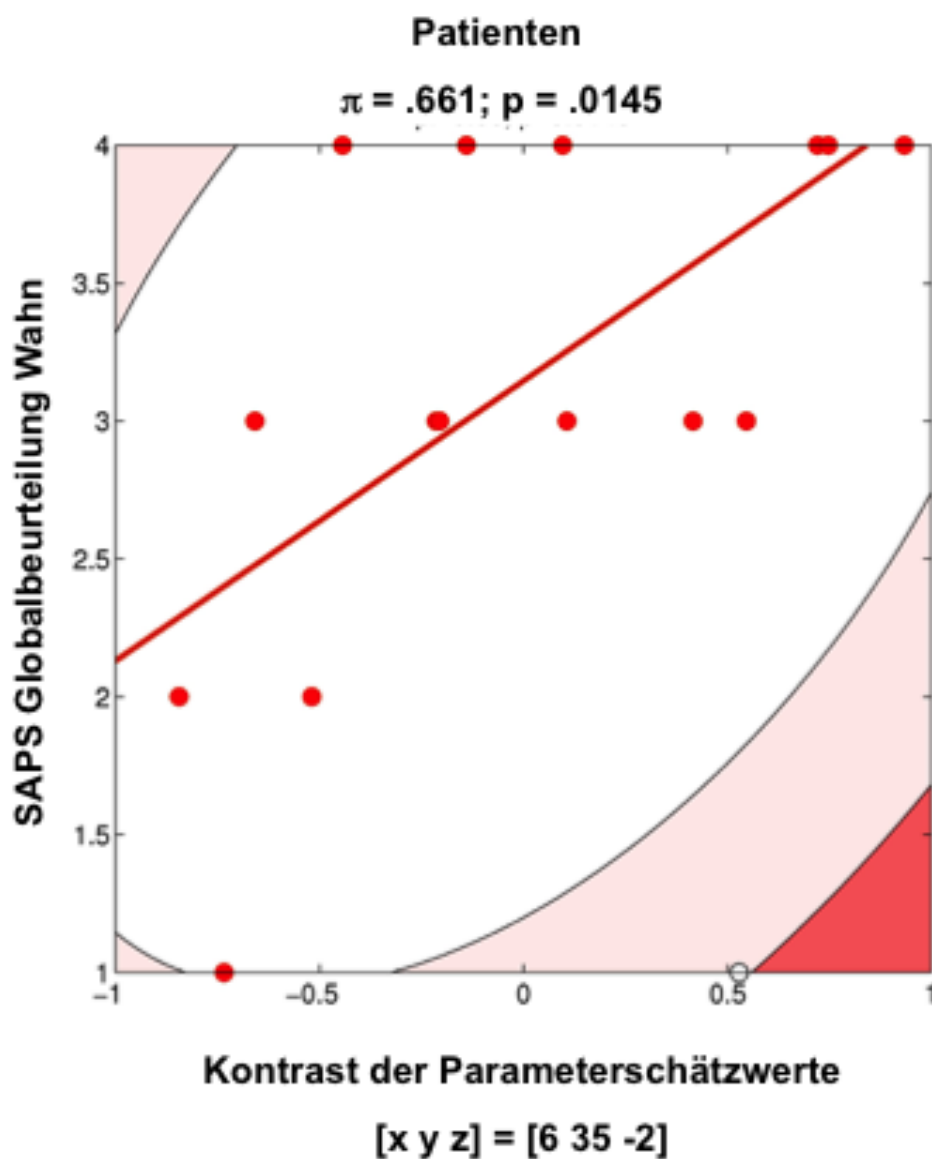
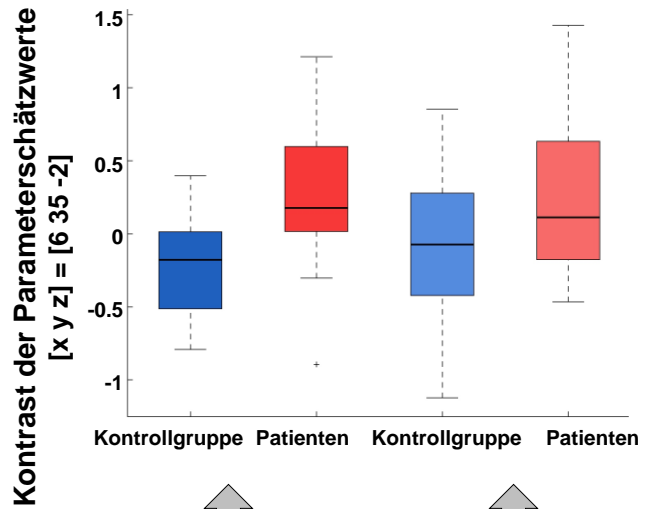


Abbildung 10 | Scatter plot Darstellung der Shepherd's pi Korrelation der Differenz zwischen hippocampaler und orbitofrontaler Konnektivität zum rostralen anterioren Cingulum (rACC)(Kontrast der Parameterschätzwerte) und Psychopathologie (Globalbeurteilung Wahn des SAPS).

### Rostrales anteriores Cingulum

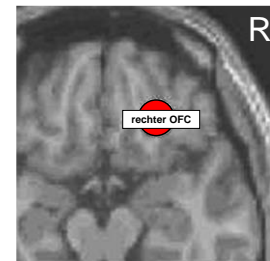
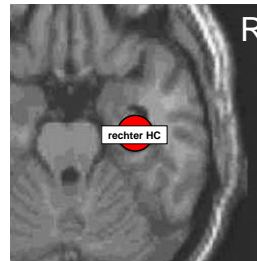


[x y z] = [6 35 -2]  
T = 3.87

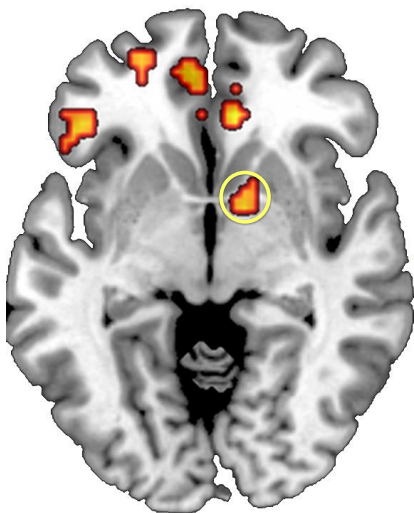


Hippocampus ↑

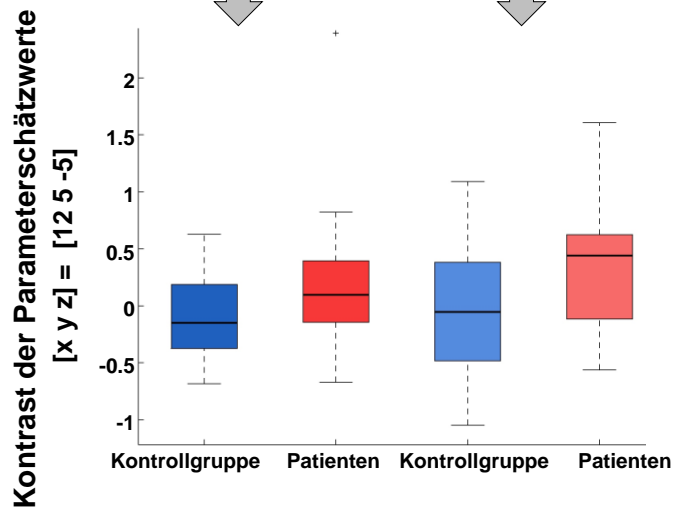
OFC ↑



### Nucleus Accumbens



[x y z] = [12 5 -5]  
T = 3.11



Hippocampus ↓

OFC ↓

Abbildung 11 | Erhöhte funktionelle Konnektivität sowohl von HC als auch OFC zum rostralen anterioren Cingulum (rACC) und Nucleus Accumbens (NAcc) in der Patientengruppe; zum Zwecke der Illustration Darstellung von Aktivierungen mit  $p < 0.005$ , unkorrigiert.

## 5 Diskussion

### 5.1 Neurokognitives Funktionsniveau und Verhaltensdaten

Die Ergebnisse der Untersuchung des neurokognitiven Funktionsniveaus mittels der BACS - Testbatterie weisen signifikant bessere Leistungen der Kontrollprobanden im Vergleich zu dem untersuchten Patientenkollektiv in allen Teilleistungstests bis auf der *Tower of London* – Aufgabe aus. Dies steht im Einklang mit der wissenschaftlichen Literatur zu kognitiven Funktionseinbußen bei der Schizophrenie und charakterisiert die untersuchte Stichprobe der Patienten in diesem Sinne als repräsentativ [153-155]. Der Vergleich der Resultate in der Aufgabe zu Problemlöseverhalten und Exekutivfunktionen (*Tower of London* – Aufgabe) erbrachte zwar nominell ein besseres Abschneiden der Kontrollprobanden, welches jedoch keine statistische signifikant erreichte (Mittelwerte  $17.85 \pm 2.39$  vs.  $16.85 \pm 3.69$ ,  $p=0,175$ , t-Test einseitig). Hierzu ist anzumerken, dass diese Aufgabe in früheren Untersuchungen zu Testgütekriterien als am wenigsten sensitiv für den Zwischengruppenunterschied zwischen Schizophrenie-Patienten und Kontrollprobanden beschrieben wurde und der fehlende Gruppenunterschied in der hier dargestellten Studie zudem möglicherweise dem recht geringen Stichprobenumfang geschuldet ist [155].

Es konnten außerdem jeweils zu Ungunsten der Patientengruppe signifikante Gruppenunterschiede in der motorischen Reaktionszeit für die Zielerkennungsaufgabe während der fMRT-Untersuchung sowie bezüglich der Anzahl von Fehlalarmen (motorische Antwort auf andere Bilder als das vorgegebene Zielbild) festgestellt werden, was im Sinne von Einbußen in Konzentrationsfähigkeit und kognitivem Verarbeitungstempo der Patientengruppe interpretiert werden kann, welche sich aus der vorliegenden psychiatrischen Symptomatik erklären lassen und sich ebenfalls in der Prüfung des kognitiven Leistungsniveaus abbilden. Des Weiteren ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Trefferquote der motorischen Aufgabe während der fMRT-Untersuchung, so dass davon ausgegangen werden kann, dass beide Gruppen die Aufgaben ausreichend sicher erfüllen konnten und die Detektion neuer Stimuli tatsächlich implizit erfolgte.

Die Ergebnisse des Wiedererkennungstests mit einer signifikant besseren Leistung der Kontrollprobanden entsprechen angesichts der Fülle an wissenschaftlichen Befunden zu Einschränkungen verschiedenster Gedächtnisfunktionen bei schizophrenen Patienten dem Erwarteten (Vgl. hierzu Einleitung dieser Arbeit). Im Wiedererkennungstest fand sich zudem bei beiden untersuchten Gruppen eine signifikant höhere Trefferquote als Fehlalarmquote, wobei die gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich Treffer und Trefferquote insgesamt statistisch



signifikant bessere Ergebnisse erzielen. Eine relativ gesehen intakte Wiedererkennungsleistung der Patienten mit signifikant höherer Trefferquote als Fehlalarmquote sowie einem fehlenden Unterschied zur Kontrollgruppe hinsichtlich des Sensitivitätsparameters  $d'$  fügt sich in die vorhandene wissenschaftliche Literatur zur Untersuchung von Gedächtnisprozessen bei der Schizophrenie passend ein [119].

## **5.2 Befunde zum veränderten Zusammenhang von Neuheits-Verarbeitung im Hippocampus und Gedächtnisleistung bei schizophrenen Patienten**

### **5.2.1 Neuheitseffekt im Hippocampus**

In der Gruppe der untersuchten Patienten fand sich, ebenso wie in der Gruppe der Kontrollprobanden, eine robuste Aktivierung im Kontext von Neuheit im rechten Hippocampus. Dieses Ergebnis fügt sich passend ein in die Resultate zahlreicher, methodisch vielfältiger Studien (PET, SPECT, fMRT, elektrophysiologische Verfahren), die eine wesentliche Beteiligung des Hippocampus an der Verarbeitung neuer Reize bei gesunden Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten nachweisen konnten [120,122]. Der berichtete Neuheitseffekt war links-hemisphärisch zwar auch in beiden Gruppen vorhanden, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Dieser Befunde kann im Kontext von Materialeffekten aufgefasst werden und steht im Einklang mit Studienergebnissen, welche dem rechten Hippocampus eine dominante Rolle bei der Verarbeitung nonverbalen Materials zuweisen [156].

Entgegen der ersten Haupthypothese dieser Untersuchung ergab der Vergleich der untersuchten Gruppen indes keinen signifikanten Unterschied für den Neuheitskontrast im Hippocampus zwischen schizophrenen Patienten und Gesunden. Jessen und Kollegen untersuchten mittels fMRT die Enkodierung von dargebotenen Wörtern an Patienten und gesunde Kontrollprobanden und fanden für neue Wörter, welche mit in zufälliger Weise mit zuvor erlernten Wörtern präsentiert wurden, bilateral höhere hippocampale Aktivierungen in der Kontrollgruppe aber auch eine stärkere Aktivierung in der Patientengruppe im rechten anterioren Hippocampus. In Anbetracht einer vergleichbar guten Wiedererkennungsleistung für diese Wörter folgerten die Autoren eine mögliche andersartige Implementierung der Neuheitsverarbeitung im Hippocampus, ohne dass diese generell eine Störung aufweise [120]. Eine weitere fMRT-Studie untersuchte Hirnaktivierungen während einer Gedächtnisaufgabe an Schizophrenie-Patienten, Patienten mit einer bipolar-affektiven Störung sowie gesunden Kontrollprobanden. Die beiden

Patientengruppen konnten hinsichtlich ihrer Aktivierungsmuster im rechten anterioren Hippocampus im Rahmen des Enkodierungsprozesses unterschieden werden, wobei die Schizophrenie-Patienten hier relativ geringere Aktivierungen aufwiesen. Für die Korrektur auf Cluster-Ebene war der gefundene Unterschied der Hippocampus-Aktivierung zwischen Schizophrenie-Patienten und gesunden Kontrollprobanden jedoch nicht signifikant [157]. Achim und Kollegen untersuchten drei experimentell unterschiedene Gedächtnisaufgaben an einer Gruppe erstmals psychotisch erkrankter Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden mittels fMRT. Während für die Enkodierung nicht semantisch zusammenpassender Wortpaare eine geringere hippocampale Aktivierung in der Patientengruppe gefunden wurde, zeigten die Untersuchungsbedingungen zur erfolgreichen Enkodierung sowie zur assoziativen Enkodierung keine signifikanten Zwischengruppenunterschiede für die Hippocampusregion, so dass hier für eine differenzierte Betrachtung von Störungen des Hippocampus bei schizophrenen Patienten in Abhängigkeit der jeweils untersuchten Gedächtnisfunktion argumentiert wurde [158]. Zusammengefasst lässt sich somit aus der wissenschaftlichen Literatur zu mittels fMRT detektierbaren Aktivierungsveränderungen des Hippocampus bei Schizophrenie-Patienten im Kontext der Enkodierung neuer Stimuli kein pauschales, einheitliches Bild ableiten. Materialeffekte scheinen hier ebenso eine Rolle zu spielen wie die exakt zu definierende experimentelle Bedingung.

Die dieser Dissertationsschrift zugrundeliegende Studie erweitert die bisherigen Forschungsergebnisse zum einen dahingehend, dass es sich hierbei um eine Untersuchung zur impliziten Verarbeitung von Neuheit handelte, d.h. die Probanden keine bestimmte Aufgabe zu erfüllen hatten, wie in den oben dargestellten Studien. Zum anderen waren die Patienten in dieser Studie frei von antipsychotischer Medikation. Die präsentierten Ergebnisse deuten daraufhin, dass sich das mittels fMRT ermittelbare hippocampale Aktivierungsmuster im Rahmen der impliziten Detektion und Prozessierung von Neuheit für Patienten mit psychotischen Symptomen jedoch ohne antipsychotische Medikation ähnlich wie bei Gesunden darstellt.

### **5.2.2 Korrelation von Neuheits-Aktivierung im Hippocampus und Gedächtnisleistung**

Für die gesunden Kontrollprobanden konnte ein signifikanter, positiver Zusammenhang zwischen Neuheits-abhängiger Aktivierung im Hippocampus und erfolgreicher Enkodierung ins Langzeitgedächtnis gefunden werden. Dieser Befund lässt sich gut in Einklang mit der vorliegenden Literatur bringen. Ein positiver Zusammenhang zwischen Hippocampus-Aktivierung bei Neuheitsverarbeitung bzw. im Rahmen von Enkodierungsprozessen und

Gedächtnisleistung konnte in diversen fMRT-Studien an jungen, gesunden Probanden sowie für ältere Menschen, Patienten mit milder kognitiver Beeinträchtigung und Patienten mit Enzephalomyelitis disseminata nachgewiesen werden [143,159-164].

In der Patientengruppe ließ sich ein vergleichbares Muster von durch Hippocampus-Aktivität präzifizierbarer Gedächtnisleistung nicht nachweisen, womit die zweite Haupthypothese dieser Dissertationsschrift bestätigt werden konnte. Das bereits in der Einleitung vorgestellte Modell der Arbeitsgruppe um John Lisman geht von einer für die Schizophrenie pathophysiologisch bedeutsamen Pyramidenzell-Überaktivität im Hippocampus aus und postuliert einen hyperdopaminergen Zustand, welcher mit einer adäquaten Detektion und Enkodierung neuer Informationen in das Hippocampus abhängige Langzeitgedächtnis interferiert [91,165]. Eine mögliche Interpretation der hier präsentierten Ergebnisse scheint daher, dass die angenommene tonisch erhöhte Grundaktivität im hippocampalen System einen verringerten Signal-Rausch-Abstand in der ereigniskorrelierten fMRT bedingen könnte und somit mögliche korrelative Zusammenhänge von Hippocampus-BOLD-Signal und erfolgreicher Gedächtnisleistung abgemildert werden. Entsprechend dem Modell der Hippocampus – VTA – Schleife zur Neuheitsdetektion unterstützt der hier erhobene Befund einer fehlenden Korrelation von Hippocampus-Aktivität und Gedächtnisleistung die Annahme, dass bei der Schizophrenie eine Störung der für die Neuheitsdetektion wesentlichen neuronalen Verbindungen vorliegen und damit die erfolgreiche Enkodierung ins Langzeitgedächtnis gestört wird. Die Autoren einer fMRT-Studie mit einem vergleichbaren Befund schizophrener Patienten für die freie Reproduktion von Gedächtnisinhalten interpretierten dies im Sinne einer hyperdopaminergen Pathologie des Hippocampus, welche zu einer Störung der Unterscheidung von alten und neuen sensorischen Informationen führe und daher den Enkodierungsprozess störe [119]. In der Literatur zu fMRT-Untersuchungen von Gedächtnisleistungen des Hippocampus im Kontext der Schizophrenie finden sich Ergebnisse, die eine Modulation der Hippocampus-Aktivierung in Abhängigkeit des *level of processing (LoP)* einer bestimmten Aufgabe anzeigen. Dieser Ansatz der Gedächtnispsychologie geht von einer Abhängigkeit der Gedächtnisleistung von Art und Weise der Verarbeitungstiefe aus. Studien hierzu konnten eine Abhängigkeit der hippocampalen Aktivierung im fMRT bei schizophrenen Patienten vom LoP nachweisen, ohne dass jedoch diese Aktivierung mit der Gedächtnisleistung korrelierte [119,166,167]. Die hier vorgestellten Ergebnisse sprechen dafür, dass neuronale Hippocampus-Aktivität, gemessen anhand des BOLD-Signals der fMRT, durch den Grad der Neuheit eines Reizes bei schizophrenen Patienten induziert wird, ähnlich wie es im Rahmen von LoP-Paradigmen geschieht. Die im Rahmen der hier vorgestellten Studie gewonnenen Befunde legen dabei den Schluss nahe, dass bei schizophrenen

Patienten mit akuten psychotischen Symptomen eine Störung des funktionellen Zusammenhangs zwischen Neuheits-Verarbeitung im Hippocampus und der erfolgreichen Enkodierung dieser Informationen in das Langzeitgedächtnis besteht.

Eine funktionell-anatomische Gliederung des Hippocampus im Kontext von Prozessen der Neuheitsdetektion und deren Zusammenhang mit Gedächtnisbildung wurde durch mehrere Arbeitsgruppen nachgewiesen. In einer mittels eines hoch-auflösenden 7-Tesla-Kernspintomographen durchgeführten Studie, konnten Maass und Kollegen an gesunden Probanden zeigen, dass hippocampale Eingangsstrukturen (Gyrus dentatus, CA3, oberflächlicher Entorhinaler Cortex) primär in die Prozessierung neuer Reize involviert sind, während die nachfolgende erfolgreiche Enkodierung an die Beteiligung von Ausgangsstrukturen (Pyramidenzellregion in CA1, Subiculum, tiefer Entorhinaler Cortex) geknüpft ist [168]. Mathematische neurowissenschaftliche Modelle zur Pathologie des medialen Temporallappen bei der Schizophrenie legen außerdem nahe, dass Störungen von Abruf-basierten und insbesondere Kontext-spezifischen Gedächtnisprozessen auf einer veränderten intra-strukturellen Konnektivität (i.e. Veränderungen der Informationsverarbeitung innerhalb des medialen Temporallappens) basieren [169,170]. Das in der hier präsentierten Studie durch den Einsatz eines 1,5-Tesla-Tomographen limitierte Auflösungsvermögen, ließ eine dezidierte Untersuchung von anatomisch oder funktionell definierten Substrukturen des Hippocampus jedoch nicht zu.

Um die erhobenen Befunde im Rahmen vorhandener Literatur zu diskutieren, ließe sich insgesamt schlussfolgern, dass bei unmedizierten, akut-psychotischen Schizophrenie-Patienten eine Störung im beschriebenen mesio- limbischen neuronalen Netzwerk, welches die Detektion und Enkodierung neuer Informationen ermöglicht, besteht. Die Befunde stehen in Einklang mit den vorgeschlagenen pathophysiologischen Mechanismen eines hyperdopaminergen Zustandes, welcher eventuell im Hippocampus selbst seinen Ursprung hat. Inwieweit auch intra-hippocampale funktionelle Interaktionsprozesse zwischen verschiedenen Subregionen des Hippocampus oder auf dem Niveau von Ausgangsstrukturen gestört sind, lässt sich aufgrund methodischer Limitationen der Untersuchung nicht weiter beurteilen.

### **5.3 Diskussion der Befunde im Kontext einer dopaminergen Pathologie in der Schizophrenie**

Der Hippocampus steht zunehmend im Zentrum von Modellüberlegungen zur Genese der Überfunktion des subcorticalen Dopaminsystems bei schizophrenen Patienten. Das bereits geschilderte Modell von Lisman et al. nimmt dabei an, dass eine anhaltende Disinhibition hippocampaler Pyramidenzellen und die, über eine vom Hippocampus ausgehende polysynaptische Leitungsbahn vermittelte, Überstimulation dopaminerg mesolimbischer Kerngebiete und des Thalamus Positivsymptome der Schizophrenie hervorbringt [91,165]. Das Modell der *Hippocampus – VTA - Schleife* postuliert weiterhin eine Zunahme der neuronalen Stimulation des Ncl. Accumbens durch den Hippocampus im Kontext hippocampaler Neuheits-Detektion, was wiederum den tonischen inhibitorischen Einfluss des Ventralen Pallidums auf die VTA reduziere. Diese verstärkte Aktivität in der VTA bedinge letztlich die erhöhte Dopaminausschüttung im Ncl. Accumbens und Hippocampus [126]. In mehreren fMRT-Studien an gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass Prozesse der Neuheitsverarbeitung zu Co-Aktivierungen im Hippocampus und in dopaminergen Mittelhirnstrukturen (SN / VTA) führen [161,171]. Weitere Studien der Arbeitsgruppe um Nico Bunzeck mittels Magnetenzephalographie konnten erhärtende Hinweise auf die zentrale neurochemische Bedeutung von Dopamin im Rahmen der Verarbeitung von Neuheit erbringen. Eine experimentell durch Modulation von Belohnungsparadigmen oder pharmakologisch mittels des Dopamin-Vorläufermoleküls L-Dopa moderat erhöhte dopaminerge Neurotransmission in mesolimbischen Strukturen war in diesen Untersuchungen mit beschleunigter Neuheits-Prozessierung korreliert, welche sich durch schneller detektierbare neuronale Antworten auf neue Reize zeigte [172,173]. Eine weitere Erhöhung der Dopamin-Konzentration im Mittelhirn durch Kombination der beiden Interventionsstrategien führte in einer weiteren Untersuchung jedoch zu einer Verschlechterung der Erinnerungsleistungen bei Gesunden [174]. Eine mögliche Erklärung würde sich durch die Annahme einer inversen U-Form der Dopamin-Funktionsbeziehungen im Hippocampus, ähnlich der für präfrontale Funktionen, anbieten [175]. Hierbei würde sich ein bestimmter Bereich optimaler Funktion in Abhängigkeit der dopaminergen Stimulation ergeben. Eine zu hohe dopaminerge Aktivität würde in diesem Modell zu einer Abnahme der Gedächtnisleistung führen. Die in der Einleitung dieser Arbeit dargestellten Eigenschaften tonischer vs. phasischer Dopaminaktivität könnten ebenfalls einen Erklärungsansatz bieten. In Studien an gesunden Probanden korrelierte eine pharmakologisch gesteigerte phasische Dopaminaktivität (nach Gabe von L-Dopa) mit einer verbesserten Gedächtnisleistung, während es unter

Untersuchungsbedingungen mit erhöhter tonischer Dopaminaktivität (nach Gabe von Pergolid) zu einer Verschlechterung der Gedächtnisleistung der Probanden kam [176,177].

In Zusammenschau mit den für die Schizophrenie vorliegenden Befunden zu erhöhter präsynaptischer Dopaminaktivität bzw. der Dysregulation tonischer vs. phasischer Dopamineinflüsse, erscheint eine generelle Störung des Dopaminsystems im Hippocampus als Grundlage der fehlerhaften Weiterverarbeitung von Neuheitssignalen in stabil encodierte Gedächtniseinheiten wahrscheinlich [178,179].

Der in der hier vorgestellten Studie gefundene Unterschied zwischen den Populationen von schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden für den Zusammenhang von Hippocampus-Signalveränderungen im fMRT und Gedächtnisleistung erhärtet die in den letzten Jahren im neurowissenschaftlichen Diskurs entwickelten Hypothesen zur zentralen Rolle von Affektionen mesiotemporaler Strukturen für fehlerhafte Prozesse in der Detektion und Weiterverarbeitung potentiell behavioral relevanter Reize in der Umwelt (i.e. Neuheitsdetektion) sowie im Rahmen der Entstehung kognitiver Störungen (i.e. Gedächtnisstörungen) bei der Schizophrenie.

Für den Neuheitskontrast konnte weder in der Patientengruppe noch in der Gruppe der Kontrollprobanden eine Aktivierung von Ventralem Striatum oder Mittelhirn nachgewiesen werden. Der Ncl. Accumbens als Teilstruktur des Striatums ist in dem geschilderten Modell wesentlich an der Vermittlung des dopaminergen Neuheits-Signals beteiligt, so dass die fehlende Aktivierung zunächst überraschend erscheint. Eine Erklärung hierfür könnte lauten, dass die eingesetzten neuen Stimuli aufgrund ihrer fehlenden direkten behavioralen Relevanz für die Kontrollprobanden nicht salient genug waren, um zu einer Aktivierung des Informationssystems zwischen Hippocampus und Mittelhirn zu führen. In der Patientengruppe konnte ein Anstieg der funktionellen Konnektivität zwischen Hippocampus bzw. OFC auf der einen, und dem ventralen Striatum auf der anderen Seite festgestellt werden. Schott und Kollegen konnten in einer früheren Arbeit mittels einer kombinierten PET und fMRT Untersuchung eine Korrelation von Aktivität in Mittelhirnstrukturen (SN / VTA) sowie dem ventralen Striatum während der Erwartung einer Belohnung und der Ausschüttung von Dopamin im ventralen Striatum nachweisen [180]. Zusammengenommen mit dem Modell von Lisman und Kollegen, bestünde somit die Möglichkeit einer indirekten verstärkten Aktivität im Mittelhirn in der Patientengruppe, wengleich der direkte Nachweis möglicherweise aufgrund methodischer Limitationen wie dem relativ geringen Stichprobenumfang nicht gelang.

## **5.4 Neuheits-Verarbeitung in fronto-limbischen Strukturen und Implikationen für Wahnsymptomatik bei der Schizophrenie**

### **5.4.1 Neuheitseffekt im orbitofrontalen Cortex bei Patienten mit Schizophrenie**

Der Vergleich zwischen den untersuchten Gruppen zum Haupteffekt von Neuheit erbrachte signifikante Erhöhungen des Signalwertes im rechten orbitofrontalen Cortex (rOFC) in der Patientengruppe, während sich kein derartiger Effekt in der Kontrollgruppe nachweisen ließ. Die Beteiligung des OFC an kognitiven Prozessen der Neuheitsverarbeitung konnte bereits in verschiedenen fMRT-Studien nachgewiesen werden. So untersuchten Bunzeck und Kollegen die Zusammenhänge von Belohnungs-, bzw. Neuheits-assoziierten Hirnaktivierungen mit Gedächtnisleistung im Rahmen einer Studie an gesunden Probanden mit nonverbalem Stimulusmaterial, welches dem in dieser Dissertation verwendeten ähnlich war. Hierbei verfolgten sie die Annahme, dass Neuheit exploratives Verhalten des Individuums anrege, um mögliche Belohnungen zu erhalten (sog. *novelty exploration bonus*, Vgl. auch [181]). Während sie einen Effekt für Neuheit im Hippocampus und einen Effekt für Belohnung im Striatum fanden, zeigte sich ein Haupteffekt sowohl für Belohnung als auch für Neuheit im medialen OFC (mOFC). Die Autoren folgerten, dass der mOFC hippocampale Neuheits-Signale hinsichtlich ihrer eine Belohnung anzeigenden Eigenschaften hin bewerte und in Abhängigkeit davon die striatale Dopaminausschüttung und damit die Enkodierung ins Langzeitgedächtnis über den bereits vorgestellten neuronalen Schaltkreis steuere [182]. In einer Studie von Schott et al. mit gesunden Probanden, in welcher dasselbe Stimulusmaterial wie in der hier dargestellten Studie zum Einsatz kam, wurde ebenfalls eine orbitofrontale Aktivierung für den Kontrast neues vs. bekanntes Bild gefunden [143]. Das Experiment beinhaltete jedoch, im bedeutenden Unterschied zum Experiment dieser Dissertation, die explizite Aufgabe neue und bekannte Stimuli zu differenzieren. Somit war Neuheit in der Untersuchung von Schott et al. eine Aufgaben-relevante Stimulus-Eigenschaft und wurde in diesem Sinne explizit verarbeitet. In dem hier vorgestellten Paradigma erfolgte die neuronale Verarbeitung von Neuheit hingegen implizit, während die Probanden die Aufgabe hatten, das Zielbild möglichst akkurat zu erkennen.

Es bietet sich die Interpretation an, dass der gefundene OFC-Effekt für Neuheit in der Patientengruppe eine veränderte Saliencyzuschreibung reflektiert, und zwar dergestalt, dass es hier zu einer erhöhten Saliencyzuschreibung kommt. Die implizit verarbeiteten, neuen Stimuli haben keine behaviorale Relevanz im experimentellen Kontext. Bei den gesunden Kontrollprobanden bleibt daher eine Aktivierung des OFC als wesentlicher Struktur des Saliency-Netzwerkes aus.

Neben der dargelegten Beteiligung des OFC an Neuheitsverarbeitung, ist dessen Partizipation an der Prozessierung anderweitig salienter Informationen wie z.B. im Rahmen von Belohnungsverarbeitungsprozessen gut belegt [67,77]. Hierbei wurde wiederholt die zentrale Rolle des OFC in belohnungsbezogenen kognitiven Prozessen und für in diesem Kontext ablaufender Verhaltensoptimierung betont [183-185]. In einer aktuelleren Arbeit konnte in einer fMRT-Studie an gesunden Probanden gezeigt werden, dass a) verschiedenartige motivational relevante Stimuluseigenschaften (u.A. Salienz) offenbar in verschiedenen Bereichen des OFC verarbeitet werden und b) diese Verarbeitung implizit geschehen kann, d.h. unabhängig von Verhaltensverstärkung oder Aufmerksamkeitsprozessen abläuft [186].

In Zusammenschau der Befunde kann der hier präsentierte Aktivierungseffekt für Neuheit im OFC in der Patientengruppe in Richtung einer veränderten Zuschreibung von Salienz zu neuen, jedoch nicht handlungsrelevanten Reizen, interpretiert werden. Diese Interpretation wäre auch mit aus behavioralen und elektrophysiologischen Studien vorliegenden Befunden kompatibel, die eine erhöhte Ablenkbarkeit durch bzw. eine verstärkte Aufmerksamkeitsorientierung hin zu neuen Reizen bei schizophrenen Patienten ausweisen [187,188].

#### **5.4.2 Interpretation der Korrelation mit Wahnsymptomatik**

Ein wesentliches Ergebnis der fMRT-Untersuchungen ist eine signifikant-positive Korrelation der Differenz der funktionellen Konnektivität von Hippocampus und rACC sowie rechtem OFC und rACC mit der anhand des SAPS erhobenen Globalbeurteilung der Wahnphänomene in der Patientengruppe.

In einer fMRT-Studie zur Feedback-Verarbeitung im Rahmen eines Belohnungsparadigmas (*monetary incentive delay task, MID*, Vgl. [78]) mit unmedizierten schizophrenen Patienten, konnte eine veränderte Aktivierung einer an den OFC angrenzenden Struktur, dem ventralen medialen PFC (VMPFC), gefunden werden, die mit dem Schweregrad von Wahnsymptomen korreliert war [79]. Die in der vorliegenden Arbeit erstellte Korrelationsanalyse der Neuheitsaktivierung im rechten OFC mit Positivsymptomen erbrachte keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Die globale Beurteilung der Wahnphänomene im SAPS korrelierte jedoch signifikant positiv mit der Differenz der funktionellen Konnektivität von Hippocampus und OFC mit rACC. Es ist also nicht davon auszugehen, dass die hier festgestellte erhöhte Aktivierung im OFC für Stimulus-Neuheit in der Patientengruppe direkt dysfunktionale Prozesse der Salienz - Zuschreibung reflektiert, welche unmittelbar zu Wahnphänomenen führen. Um diesen Argumentationsansatz weiterzuführen, soll kurz auf relevante Literatur zu Salienz-bezogenen



Antwortmustern im OFC Bezug genommen werden. In der zuvor zitierten Studie von Rothkirch et al. waren unterschiedliche Regionen des OFC in Prozesse involviert, die mit der Repräsentation von Salienz auf der einen, und mit der Stimulus-Wertigkeit i.S.v. Erwünschtheit auf der anderen Seite einhergehen [186]. Salienz-Prozesse waren hier mit Aktivierungen im mOFC assoziiert, und zwar in unmittelbarer Nähe zu den Arealen, in denen Schlagenhaut et al. ein verändertes Antwortverhalten bei schizophrenen Patienten fanden, welches mit Positivsymptomatik korrelierte. Bereiche des lateralen OFC, ähnlich den Aktivierungen die in der hier präsentierten Studie gefunden worden, zeigten bei Rothkirch et al. eine Modulation ihrer Aktivität in Abhängigkeit der Stimulus-Wertigkeit. Die in der hier präsentierten Untersuchung eingesetzten *neuen* und *bekannt*en Bilder unterschieden sich aufgrund des gewählten experimentellen Paradigmas weder hinsichtlich ihres motivationalen Wertes noch ihrer semantischen Eigenschaften, was einen höheren extrinsischen motivationalen Wert der neuen Stimuli unwahrscheinlich erscheinen lässt.

Diese Überlegungen lassen den Schluss zu, dass die Aktivierungsveränderungen im OFC sowie die erhöhten Werte der Konnektivitätsanalysen zwischen OFC und rACC bei schizophrenen Patienten einen intrinsischen, basalen Evaluationsprozess von Stimuli abbilden, der unabhängig von externen Bedingungen wie z.B. Aufmerksamkeitsprozessen oder vorgegebenen motivationalen Eigenschaften abzulaufen scheint.

#### **5.4.3 Veränderungen von Struktur und Funktion des OFC im Kontext der Psychose und mögliche Implikationen für Wahnsymptomatik**

Malla et al. untersuchten mittels fMRT strukturelle Veränderungen der grauen Substanz mit Hilfe von Voxel basierter Morphometrie (VBM) an erstmals schizophren erkrankten Patienten, wobei zwei Gruppen hinsichtlich der Dauer ihrer unbehandelten psychotischen Episode (*duration of untreated psychosis*, DUP) unterschieden wurden [189]. Im Vergleich beider Gruppen zeigte sich für die Patienten, deren nicht antipsychotisch behandelte Episode länger dauerte, eine signifikante Verminderung der grauen Substanz, welche sich auf das gesamte Hirn erstreckte, jedoch betont in orbitofrontalen Bereichen zu finden war. Es ist anzunehmen, dass derartige strukturelle Veränderungen im OFC zu Funktionsstörungen und somit auch zu einer Störung des oben beschriebenen Stimulus-Evaluationsprozesses führen könnten. Dies könnte wiederum auf Netzwerkebene Veränderungen in der funktionellen Konnektivität von Hippocampus und OFC mit dem rACC bei psychotischen Patienten bedingen, was sich mit dem hier gefundenen

Unterschied zwischen Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich funktioneller Konnektivität der genannten Strukturen gut in Einklang bringen ließe.

Die positive Korrelation der relativen Neuheits-assozierten funktionellen Konnektivität des HC mit dem rACC (relativ im Vergleich zur funktionellen Konnektivität von OFC und rACC) mit Wahnsymptomatik lässt den Schluss zu, dass das Zusammenspiel von HC und rACC während der Verarbeitung neuer Stimuli an der Pathophysiologie von Wahnsymptomen beteiligt ist. In einem derartigen Modell könnte die neuronale Verarbeitung von Neuheit im lateralen OFC einen kompensatorischen, protektiven Mechanismus darstellen.

#### **5.4.4 Struktur - Funktionsbeziehungen des Anteriores Cingulum im Kontext der Psychose**

Der rostrale anteriore cinguläre Cortex und angrenzende Bereiche des medialen präfrontalen Cortex (rACC / mPFC) werden von mehreren Autoren aus funktioneller Sichtweise als dem sog. *Default Mode Network (DMN)* zugehörig angesehen [190,191]. Dieses Netzwerk ist insbesondere mit sozialen Evaluationsprozessen und der Bearbeitung des Selbstbezuges betraut [190,192]. In Konzepten zur Wahngenesis ist die Veränderung des Selbstbezuges von Objekten, Gedanken und Reizen als ein wesentliches Merkmal, insbesondere für Wahnwahrnehmungen, benannt worden [193]. Weitere Arbeiten der Gruppe um Josef Parnas führten zur Erstellung eines phänomenologisch-psychopathologischen Evaluationsinstrumentes, welches Veränderungen des Selbst und des Selbstbezuges in den Mittelpunkt psychotischer Phänomene stellt (*Examination of Anomalous Self-Experience – EASE*, Vgl. [194]). Diverse Studien weisen auf wesentliche funktionelle Veränderungen des DMN bei Schizophrenie-Patienten hin, wobei diese Befunde nun im Kontext der in der hier untersuchten Patientengruppe festgestellten, veränderten funktionellen Konnektivität des rACC, als einem Bestandteil des DMN, mit HC und rOFC dargestellt werden sollen. In einer fMRT-Untersuchung wurden an Schizophrenie erkrankte Personen, deren Geschwister, die als Risikogruppe bewertet werden können, sowie gesunde Kontrollprobanden mittels einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (*n-back* Aufgabe) untersucht. Sowohl die Patienten als auch die Risikopopulation der Geschwister zeigten eine fehlerhafte Deaktivierung in DMN-Strukturen wie dem mPFC. Dies brachte die Autoren zu der Schlussfolgerung, Dysfunktionen im DMN als einen möglichen *Trait*-Marker, d.h. ein gegebenes neurobiologisches Charakteristikum, der Schizophrenie anzusehen [195]. Eine weitere Untersuchung an sog. *Ultra High - Risk* Probanden (Personen mit psychosenahen Prodromalsymptomen) und erstgradig familiär belasteten Personen mittels fMRT erbrachte Störungen bezüglich der Deaktivierung von rACC und mPFC bei Prozessen die keiner Evaluation der Selbstreferenz bedürfen [196]. Außerdem

konnte in einer fMRT-Untersuchung an schizophrenen Probanden gezeigt werden, dass die während selbstreferentieller Prozesse gefundenen Aktivierungen im medialen Temporallappen (linker Parahippocampus) mit Positivsymptomen korreliert waren [197]. Eine aktuelle Meta-Analyse zu Veränderungen der Gehirnaktivität im „Ruhezustand“ bei schizophrenen Patienten erbrachte Hypoaktivierungen im ventromedialen PFC, linken Hippocampus, posterioren cingulären Cortex und Precunes als wesentliche Auffälligkeiten des DMN im Vergleich zu Gesunden [198].

Zusammenfassend ließe sich somit ein Modell der veränderten Interaktion von Arealen des medialen Temporallappens (i.e. Hippocampus) und fronto-corticalen Arealen (i.e. rACC / mPFC) postulieren, welches im Kern zu aberranter Salienzattribution führt, die sich klinisch psychopathologisch als Wahnsymptomatik manifestiert. Der rACC nimmt dabei eine möglicherweise zwischengeschaltete Position in der Prozessierung von Neuheit zwischen Hippocampus und rOFC ein

#### **5.4.5 Befunde zur funktionellen Konnektivität des Ventralen Striatums**

Neben der erhöhten funktionellen Konnektivität des rACC mit HC und OFC, konnte in der Gruppe der Patienten eine im Vergleich zu Kontrollprobanden erhöhte funktionelle Konnektivität des Ventralen Striatums mit HC und OFC festgestellt werden. Aktuelle Modelle postulieren die über Dopamin-Ausschüttung in der VTA regulierte Steuerung der Implementierung neuer Informationen in das Hippocampus-abhängige Langzeitgedächtnis sowie eine Beteiligung dieser im Sinne einer Hyperaktivität alterierten HC-VTA-Informationsschleife an der Genese von psychotischen Positivsymptomen [91,126,165]. Das VS nimmt hierbei als wesentliche Projektionsregion dopaminerger Neurone in der SN / VTA eine zentrale Position ein. In einer kombinierten PET- und fMRT-Untersuchung zum Zusammenhang dopaminerger Neurotransmission im Mittelhirn und Belohnungsverarbeitung konnten Schott et al. bei gesunden Studienteilnehmern eine Korrelation neuronaler Aktivität (gemessen durch das fMRT-Signal) mit Dopaminausschüttung (angezeigt durch Abnahme des radioaktiven Tracers [<sup>11</sup>C]-Racloprid im PET) im VS nachweisen [180].

Die Ergebnisse dieser Dissertation unterstützen die Modellüberlegungen einer hyperaktiven Informationsschleife zwischen HC, VS, und VTA und liefern unterstützende Hinweise auf die Anwendbarkeit dieser Überlegungen auf das akut-psychotische Stadium der Schizophrenie. Die gefundene erhöhte funktionelle Konnektivität von HC und VS im Kontext von Neuheit lässt die Überlegung zu, dass es sich hierbei um ein Korrelat der hyperaktiven Informationsschleife handelt.

Dieses alterierte neuronale Netzwerk bedingt eine verstärkte Dopaminfreisetzung im Kontext der Prozessierung neuer, jedoch behavioral irrelevanter Reize, was eine veränderte Salienz-Zuschreibung nach sich zieht. Außerdem bestätigt dieser Befund indirekt die Hypothese dieser Arbeit, dass sich bei akut-psychotischen Schizophrenie-Patienten eine verstärkte neuronale Aktivierung für Neuheit in Strukturen nachweisen lässt, die in die Verarbeitung von Salienz, i.e. VS, involviert sind. Einschränkend muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass keine Korrelationen von funktioneller Konnektivität zwischen HC, respektive OFC, und VS und dem Auftreten von Positivsymptomen bei den Patienten gefunden werden konnten. Die genaue Relevanz der Konnektivitätserhöhungen im Kontext des vorgeschlagenen Modells zum Zusammenhang von Salienz-Zuschreibung und Positivsymptomatik lässt sich also anhand der hier durchgeführten Studie nicht abschließend erklären.

## **5.5 Schlussfolgerungen und Implikationen**

Die im Rahmen der vorliegenden Dissertation durchgeführte fMRT-Studie an unmedizierten, akut-psychotischen Schizophrenie-Patienten und gesunden Kontrollprobanden hatte die anatomische und funktionelle Charakterisierung der bei der Schizophrenie veränderten Neuheitsverarbeitung und deren mögliche Bedeutung für die Genese von wahnhafter Symptomatik im Sinne der Hypothese der aberranten Salienzzuschreibung zum Forschungsgegenstand. Hierbei wurden insbesondere gegenwärtig in der Forschung einflussreiche Netzwerk-Modelle und deren wesentliche Strukturen betrachtet und die ermittelten Ergebnisse in diesem Kontext diskutiert.

### **5.5.1 Schlussfolgerungen**

Die wesentlichen Befunde sollen an dieser Stelle im Sinne einer zusammenfassenden, abschließenden Betrachtung und Beurteilung aufgeführt werden.

- 1) Neue im Vergleich zu bereits zuvor gesehenen komplexe visuelle Stimuli führten sowohl bei akut-psychotischen Patienten als auch gesunden Kontrollprobanden zu signifikanten Aktivierungen im rechten Hippocampus, was eine Bestätigung der in der

neurowissenschaftlichen Literatur bereits beschriebenen Befunde darstellt. Ein Zwischengruppenunterschied konnte entgegen der aufgestellten Hypothese nicht nachgewiesen werden.

- 2) Ein korrelativer Zusammenhang zwischen Neuheits-Aktivierungen im Hippocampus und erfolgreicher Enkodierung ins Hippocampus-abhängige Langzeitgedächtnis konnte nur für die gesunden Probanden nachgewiesen werden. Dies deutet auf eine Veränderung der Neuheitsverarbeitung in mesio-temporalen Strukturen und assoziierten Netzwerken bei schizophrenen Patienten hin, wobei diese Veränderungen möglicherweise eine Rolle für die bei schizophrenen Patienten nachgewiesenen Langzeitgedächtnisstörungen spielen. Dieser Befund bestätigt die in dieser Arbeit aufgestellte Hypothese einer fehlenden Korrelation von Neuheitsaktivierung im Hippocampus und anschließender Wiedererkennungseistung bei an Schizophrenie erkrankten Patienten.
- 3) Die Gruppe der Patienten zeigte einen signifikanten Aktivierungsanstieg für den Haupteffekt Stimulus-Neuheit im orbitofrontalen Cortex, einer Struktur, der eine zentrale Funktion für Motivationsprozesse und Salienzattribution zugeschrieben wird [186,199]. Diese Untersuchung ist meinem Kenntnisstand nach die erste, die eine derartiger Aktivierung bei unbehandelten Patienten mit akut - psychotischer Symptomatik mittels fMRT im Rahmen eines Paradigmas zur impliziten Verarbeitung neuer visueller Stimuli nachweisen konnte.
- 4) Aktuell einflussreiche pathophysiologische Netzwerkmodelle zur Schizophrenie erfahren durch die hier vorgelegten Ergebnisse einer erhöhten funktionellen Konnektivität in der untersuchten Patientengruppe Unterstützung [91,126,165]. Die Konnektivitätserhöhungen erstrecken sich auf Strukturen die an Neuheitsdetektion, Langzeitgedächtnisprozessen und möglicherweise zentral an der Pathophysiologie der Schizophrenie beteiligt sind (i.e. Hippocampus) sowie ein in Motivationsprozesse und Salienzattribution involviertes frontocorticalen Areal (i.e. orbitofrontaler Cortex). Eine erhöhte Konnektivität dieser Hirnstrukturen fand sich bei den untersuchten Patienten mit einer wesentlich am subcorticalen Dopaminsystem beteiligten Struktur (i.e. ventrales Striatum) sowie einem an Vorgängen des Bedeutungs- und Selbstbezuges Herstellens beteiligten corticalen Areal (i.e. rostraler anteriorer cingulärer Cortex).

- 5) Fronto-limbische Funktionsstörungen sind ein vielfach mittels verschiedener Methoden empirisch belegter Befund der Schizophrenie. Die hier vorgelegte Studie erweitert die vorliegenden wissenschaftlichen Befunde um das Ergebnis einer positiven Korrelation der relativen Neuheits-assoziierten funktionellen Konnektivität des HC mit dem rACC (im Vergleich zur funktionellen Konnektivität von OFC und rACC) mit Wahnsymptomatik. Dieses Resultat lässt die Interpretation zu, dass ein wesentlicher Teilbereich der Positivsymptomatik bei akut-psychotischen Schizophrenie-Patienten durch eine veränderte Prozessierung neuer Stimuli in fronto-limbischen Netzwerken entsteht.

### **5.5.2 Limitationen**

Auf folgende Einschränkungen der vorliegenden Arbeit soll hingewiesen werden:

- 1) Aus dem gegenwärtigen Forschungsstand abgeleitete Überlegungen hinsichtlich erwarteter Hirnaktivierungen im Kontext von Neuheit wurden nur zum Teil bestätigt. Obgleich sowohl die Patientengruppe als auch die Kontrollgruppe eine robuste Neuheitsantwort im Hippocampus aufwiesen, ließ sich in keiner der beiden Gruppen eine Aktivierung im Mittelhirn nachweisen. Als eine mögliche Erklärung für diesen Umstand können die durch den hier eingesetzten 1,5-Tesla-Tomographen vergleichsweise geringere räumliche Auflösung und das vergleichsweise geringere Signal-Rausch-Verhältnis herangezogen werden, während die meisten fMRT-Studien, in denen sich eine reliable Aktivierung von Mittelhirnstrukturen nachweisen ließ, an Tomographen mit einer Feldstärke von mindestens 3 Tesla durchgeführt worden sind (Vgl. auch [171,200-202]). Zudem wurden keine signifikanten Aktivierungen im Bereich der Insula festgestellt, wenngleich dieses Hirnareal als zentrales Element des dargestellten Salienz-Netzwerkes angesehen wird.
- 2) Die durchgeführte Studie wurde an einer Gruppe von antipsychotisch unbehandelten schizophrenen Patienten mit akut-psychotischer Symptomatik durchgeführt, welche mit N= 16 einen relativ geringen Umfang hatte. Dies schränkt die gewonnenen statistischen Ergebnisse hinsichtlich ihrer Aussagekraft für die Schizophrenie im Allgemeinen ein. Außerdem kann der relativ geringe Stichprobenumfang dazu geführt haben, dass die in Anbetracht der wissenschaftlichen Literatur hochwahrscheinlichen Antworten in Mittelhirnarealen nicht nachgewiesen werden konnten. Zur Absicherung der Ergebnisse

bedarf es einer Wiederholung der Studie an einer unabhängigen, wenn möglich größeren Stichprobe.

- 3) Die Gruppe der Patienten zeigte sich heterogen hinsichtlich der Erkrankungsdauer, Anzahl bisheriger Krankheitsepisoden sowie Art und Dauer der antipsychotischen Vorbehandlungen. Hierzu waren zudem von den Patienten überwiegend keine eindeutigen Angaben zu erhalten und auch gesichtete Arztberichte konnten diese Aspekte nur eingeschränkt klären, so dass keine Aussagen über mögliche Zusammenhänge für das hier untersuchte Patientenkollektiv getroffen werden können. Wie dargelegt wurde, sind durch die Einnahme von antipsychotischer Medikation strukturelle und funktionelle Hirnveränderungen in der wissenschaftlichen Literatur vorbeschrieben. Es ist daher nicht auszuschließen, dass gefundene Effekte zumindest in Teilen Folgen einer früheren antipsychotischen Medikation oder des Krankheitsprozesses per se darstellen. Um diese Einflüsse auszuschließen bzw. genauer charakterisieren zu können, bedarf es Untersuchungen an homogenen Stichproben und insbesondere an Antipsychotika naiven Patientengruppen, was jedoch die Problematik des begrenzten Zugriffs auf diese Probanden mit sich bringt, so dass große Fallzahlen kaum zu erzielen sein dürften.
- 4) Durch gesteigerte lokale Stoffwechselprozesse neuronaler Zellverbände kommt es zum Anstieg des regionalen cerebralen Blutflusses. Hierauf basiert das in der fMRT erhobene BOLD-Signal und misst somit auf lediglich indirekte Weise die funktionelle Aktivierung von Hirnregionen. Diese Methode erlaubt nur indirekte Aussagen über die zugrundeliegenden neurochemischen Abläufe. Multimodale Bildgebungsstudien und kombinierte Untersuchungen mit EEG bieten durch eine Kombination der Messung von Hirnaktivität und pharmakologischer Parameter (Rezeptorbesetzung mit Transmittermolekülen oder Dopaminsynthese mittels PET oder SPECT) die Möglichkeit neurowissenschaftliche Fragestellungen näher aufzuklären (Vgl. z.B. [203]).
- 5) Ein grundsätzliches Problem der modernen neurowissenschaftlichen Forschung, welches somit auch diese Arbeit betrifft und welches insbesondere auch im Bereich der Philosophie aufgeworfen und diskutiert wird, besteht in der a priori gesetzten Annahme, psychologisch umrissene Konstrukte oder Funktionen makroskopisch cerebral lokalisieren zu können. Es mehren sich die Erkenntnisse zu extrem komplexen Wechselwirkungen zwischen Milliarden von Neuronen, deren genaue Gesetzmäßigkeiten bislang nicht abschließend

geklärt sind. Weitere multi- und interdisziplinäre Forschungsanstrengungen werden erforderlich sein, um Gehirn- und Geistesfunktionen und somit auch deren Störungen erklärbarer zu machen.

*„Wirkliche Auskunft über das Geschehen in der Seele vermag weder der Materialismus zu geben, der die Seelenvorgänge aus der körperlichen, noch der Spiritualismus, der den Leib aus der Seele erklären will. Wüßten wir auch Alles, was im Gehirn bei seiner Thätigkeit vorgeht, könnten wir alle chemischen, elektrischen etc. Prozesse bis in ihr letztes Detail durchschauen – was nützte es? Alle Schwingungen und Vibrationen, alles Electriche und Mechanische ist doch immer noch kein Seelenzustand, kein Vorstellen. Wie es zu diesem werden kann – dies Räthsel wird wohl ungelöst bleiben bis ans Ende der Zeiten.“*

*Wilhelm Griesinger [1]*



## 6 Literaturverzeichnis

1. Griesinger W. Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten: für Aerzte und Studierende. 3. Aufl. ed. Braunschweig, Wreden, 1871:8.
2. Hoff P, Theodoridou A. Schizophrene Psychosen im Spannungsfeld von Kognition, Affekt und Volition - Die psychiatriehistorische Perspektive, In: Kircher T and Gauggel S eds. Neuropsychologie der Schizophrenie. Heidelberg, Springer, 2008:4-11.
3. Möller H, Laux G, Deister A. Psychiatrie und Psychotherapie. 3. überarbeitete Auflage ed. Germany. Thieme Duale Reihe, 2005:134-162.
4. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. Psychol Med Monogr Suppl 1992; 20: 1-97.
5. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev 2008; 30: 67-76.
6. Falkai P. Diagnose, Ätiologie und Neuropathophysiologie der Schizophrenie, In: Kircher T and Gauggel S eds. Neuropsychologie der Schizophrenie. Heidelberg, Springer, 2008:37-42.
7. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? Arch Gen Psychiatry 2007; 64(10): 1123-31.
8. Roy M, Maziade M, Labbe A, Merette C. Male gender is associated with deficit schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res 2001; 47(2-3): 141-7.
9. Wing JK. Standardization of psychiatric classification. Proc. R. Soc. Med. 1971; 64(6): 673-5.
10. Zubin J. Negative symptoms: are they indigenous to schizophrenia? Schizophrenia Bulletin 1985; 11(3): 461-70.
11. Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. Arch. Gen. Psychiatry 1982; 39(7): 784-8.
12. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. BMC Psychiatry 2012; 12: 64.
13. Keefe RSE, Eesley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. BPS 2005; 57(6): 688-91.
14. Goldberg T, Goldman R, Burdick K, Malhotra A, Lencz T, Patel R, Woerner M, Schooler N, Kane J, Robinson D. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? Arch Gen Psychiatry 2007; 64(10): 1115-22.

15. Kurtz M, Wexler B, Fujimoto M, Shagan D, Seltzer J. Symptoms versus neurocognition as predictors of change in life skills in schizophrenia after outpatient rehabilitation. *Schizophrenia Research* 2008; 102(1-3): 303-11.
16. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162(10): 1785-804.
17. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt BA, Woods SW, Addington J, Walker E, Seidman LJ, Perkins D, Tsuang M, McGlashan T, Heinssen R. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch. Gen. Psychiatry* 2008; 65(1): 28-37.
18. Correll CU, Hauser M, Auther AM, Cornblatt BA. Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions. *J Child Psychol Psychiatry* 2010; 51(4): 390-431.
19. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 148(11): 1474-86.
20. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44(7): 660-9.
21. Pycock CJ, Carter CJ, Kerwin RW. Effect of 6-hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex on neurotransmitter systems in subcortical sites in the rat. *J Neurochem* 1980; 34(1): 91-9.
22. Lipska BK, Weinberger DR. Genetic variation in vulnerability to the behavioral effects of neonatal hippocampal damage in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92(19): 8906-10.
23. Heinz A, Saunders RC, Kolachana BS, Jones DW, Gorey JG, Bachevalier J, Weinberger DR. Striatal dopamine receptors and transporters in monkeys with neonatal temporal limbic damage. *Synapse* 1999; 32(2): 71-9.
24. Kolachana BS, Saunders RC, Weinberger DR. Augmentation of prefrontal cortical monoaminergic activity inhibits dopamine release in the caudate nucleus: an in vivo neurochemical assessment in the rhesus monkey. *Neuroscience* 1995; 69(3): 859-68.
25. Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17(4): 205-29.
26. Laruelle M. The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31(2-3): 371-84.
27. Stein L, Wise CD. Possible etiology of schizophrenia: progressive damage to the noradrenergic reward system by 6-hydroxydopamine. *Science* 1971; 171(3975): 1032-6.
28. Schultz W, Apicella P, Ljungberg T. Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci* 1993; 13(3): 900-13.

29. Roitman MF, Stuber GD, Phillips PE, Wightman RM, Carelli RM. Dopamine operates as a subsecond modulator of food seeking. *J Neurosci* 2004; 24(6): 1265-71.
30. Tobler PN, Fiorillo CD, Schultz W. Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science* 2005; 307(5715): 1642-5.
31. Groenewegen HJ, Wright CI, Beijer AV. The nucleus accumbens: gateway for limbic structures to reach the motor system? *Prog. Brain Res.* 1996; 107: 485-511.
32. Otani S, Blond O, Desce JM, Crepel F. Dopamine facilitates long-term depression of glutamatergic transmission in rat prefrontal cortex. *Neuroscience* 1998; 85(3): 669-76.
33. Bissière S, Humeau Y, Lüthi A. Dopamine gates LTP induction in lateral amygdala by suppressing feedforward inhibition. *Nat Neurosci* 2003; 6(6): 587-92.
34. Roggenhofer E, Fidzinski P, Bartsch J, Kurz F, Shor O, Behr J. Activation of dopamine D1/D5 receptors facilitates the induction of presynaptic long-term potentiation at hippocampal output synapses. *Eur J Neurosci* 2010; 32(4): 598-605.
35. Otmakhova NA, Lisman JE. D1/D5 dopamine receptor activation increases the magnitude of early long-term potentiation at CA1 hippocampal synapses. *J Neurosci* 1996; 16(23): 7478-86.
36. Graybiel AM. The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiol Learn Mem* 1998; 70(1-2): 119-36.
37. Grace AA, Rosenkranz JA. Regulation of conditioned responses of basolateral amygdala neurons. *Physiol Behav* 2002; 77(4-5): 489-93.
38. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1963; 20: 140-4.
39. Snyder SH. Amphetamine psychosis: a "model" schizophrenia mediated by catecholamines. *Am J Psychiatry* 1973; 130(1): 61-7.
40. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* 1975; 188(4194): 1217-9.
41. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976; 192(4238): 481-3.
42. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158(3): 360-9.
43. Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 1991; 41(1): 1-24.
44. Meck WH, Benson AM. Dissecting the brain's internal clock: how frontal-striatal circuitry keeps time and shifts attention. *Brain Cogn* 2002; 48(1): 195-211.

45. Tobler PN, Dickinson A, Schultz W. Coding of predicted reward omission by dopamine neurons in a conditioned inhibition paradigm. *J Neurosci* 2003; 23(32): 10402-10.
46. Goto Y, Grace AA. Limbic and cortical information processing in the nucleus accumbens. *Trends in Neurosciences* 2008; 31(11): 552-8.
47. Carlsson A. The Neurochemical Circuitry of Schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39: 10-4.
48. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148(10): 1301-8.
49. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL, Cooper TB, Carlsson A, Laruelle M. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000; 48(7): 627-40.
50. Krystal JH, D'Souza DC, Petrakis IL, Belger A, Berman RM, Charney DS, Abi-Saab W, Madonick S. NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 1999; 7(3): 125-43.
51. Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20(3): 201-25.
52. Karreman M, Moghaddam B. The prefrontal cortex regulates the basal release of dopamine in the limbic striatum: an effect mediated by ventral tegmental area. *J Neurochem* 1996; 66(2): 589-98.
53. Woo TU, Whitehead RE, Melchitzky DS, Lewis DA. A subclass of prefrontal gamma-aminobutyric acid axon terminals are selectively altered in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(9): 5341-6.
54. Pierri JN, Chaudry AS, Woo TU, Lewis DA. Alterations in chandelier neuron axon terminals in the prefrontal cortex of schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 1999; 156(11): 1709-19.
55. Abi-Dargham A. Recent evidence for dopamine abnormalities in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2002; 17 Suppl 4: 341s-7s.
56. Abi-Dargham A. Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7 Suppl 1: S1-5.
57. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews* 1998; 28(3): 309-69.
58. Heinz A. Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia--psychopathological and behavioral correlates. *European Psychiatry* 2002; 17(1): 9-16.
59. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160(1): 13-23.

60. Heinz A, Schlagenhauf F. Dopaminergic Dysfunction in Schizophrenia: Salience Attribution Revisited. *Schizophrenia Bulletin* 2010; 36(3): 472-85.
61. Corlett PR, Taylor JR, Wang X-J, Fletcher PC, Krystal JH. Toward a neurobiology of delusions. *Progress in Neurobiology* 2010; 92(3): 345-69.
62. van Os J. 'Salience syndrome' replaces 'schizophrenia' in DSM-V and ICD-11: psychiatry's evidence-based entry into the 21st century? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2009; 120(5): 363-72.
63. Murray GK, Corlett PR, Clark L, Pessiglione M, Blackwell AD, Honey G, Jones PB, Bullmore ET, Robbins TW, Fletcher PC. Substantia nigra/ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. *Mol Psychiatry* 2007; 13(3): 267-76.
64. Romaniuk L, Honey GD, King JRL, Whalley HC, McIntosh AM, Levita L, Hughes M, Johnstone EC, Day M, Lawrie SM, Hall J. Midbrain activation during Pavlovian conditioning and delusional symptoms in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 2010; 67(12): 1246-54.
65. Corlett PR, Fletcher PC. The neurobiology of schizotypy Fronto-striatal prediction error signal correlates with delusion-like beliefs in healthy people. *Neuropsychologia* 2012; 50(14): 3612-20.
66. Roiser JP, Stephan KE, den Ouden HEM, Barnes TRE, Friston KJ, Joyce EM. Do patients with schizophrenia exhibit aberrant salience? *Psychol. Med.* 2008; 39(02): 199.
67. Boehme R, Deserno L, Gleich T, Katthagen T, Pankow A, Behr J, Buchert R, Roiser JP, Heinz A, Schlagenhauf F. Aberrant Salience Is Related to Reduced Reinforcement Learning Signals and Elevated Dopamine Synthesis Capacity in Healthy Adults. *Journal of Neuroscience* 2015; 35(28): 10103-11.
68. Fuster JM. The cognit: a network model of cortical representation. *Int J Psychophysiol* 2006; 60(2): 125-32.
69. Taylor KS, Seminowicz DA, Davis KD. Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Hum Brain Mapp* 2009; 30(9): 2731-45.
70. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience* 2007; 27(9): 2349-56.
71. Menon V, Uddin L. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 2010; 214(5-6): 655-67.
72. White TP, Joseph V, Francis ST, Liddle PF. Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2010; 123(2-3): 105-15.
73. Palaniyappan L. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *J Psychiatry Neurosci* 2012; 37(1): 17-27.

74. Pu W, Li L, Zhang H, Ouyang X, Liu H, Zhao J, Li L, Xue Z, Xu K, Tang H, Shan B, Liu Z, Wang F. Morphological and functional abnormalities of salience network in the early-stage of paranoid schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2012; 1-7.
75. Gradin VB, Waiter G, Romaniuk L, Stickle C, Matthews K, Hall J, Steele JD. Salience network-midbrain dysconnectivity and blunted reward signals in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2013; 211(2): 104-11.
76. Rolls ET, Critchley HD, Browning AS, Hernadi I, Lenard L. Responses to the sensory properties of fat of neurons in the primate orbitofrontal cortex. *J Neurosci* 1999; 19(4): 1532-40.
77. Sescousse G, Redoute J, Dreher JC. The Architecture of Reward Value Coding in the Human Orbitofrontal Cortex. *Journal of Neuroscience* 2010; 30(39): 13095-104.
78. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 2001; 21(16): RC159.
79. Schlagenhaut F, Sterzer P, Schmack K, Ballmaier M, Rapp M, Wrase J, Juckel G, Gallinat J, Heinz A. Reward Feedback Alterations in Unmedicated Schizophrenia Patients: Relevance for Delusions. *BPS* 2009; 65(12): 1032-9.
80. Mathalon DH, Ford JM. Neurobiology of schizophrenia: search for the elusive correlation with symptoms. *Front Hum Neurosci* 2012; 6: 136.
81. Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992; 49(7): 538-44.
82. Heinz A, Knable MB, Weinberger DR. Dopamine D2 receptor imaging and neuroleptic drug response. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 Suppl 11: 84-8- discussion 9-93.
83. Goozée R, Handley R, Kempton MJ, Dazzan P. A systematic review and meta-analysis of the effects of antipsychotic medications on regional cerebral blood flow (rCBF) in schizophrenia: association with response to treatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2014; 43: 118-36.
84. Davis CE, Jeste DV, Eyer LT. Review of longitudinal functional neuroimaging studies of drug treatments in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2005; 78(1): 45-60.
85. Hadley JA, Nenert R, Kraguljac NV, Bolding MS, White DM, Skidmore FM, Visscher KM, Lahti AC. Ventral Tegmental Area&sol;Midbrain Functional Connectivity and Response to Antipsychotic Medication in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39(4): 1020-30.
86. Sarpal DK. Antipsychotic Treatment and Functional Connectivity of the Striatum: a Prospective Controlled Study in First-Episode Schizophrenia. 2015: 1-16.
87. Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(5): 433-40.

88. Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Goodman JM, Kremen WS, Toomey R, Tourville J, Kennedy D, Makris N, Caviness VS, Tsuang MT. Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biol Psychiatry* 1999; 46(7): 941-54.
89. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157(1): 16-25.
90. Benes FM, Kwok EW, Vincent SL, Todtenkopf MS. A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. *BPS* 1998; 44(2): 88-97.
91. Lisman JE, Coyle JT, Green RW, Javitt DC, Benes FM, Heckers S, Grace AA. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends in Neurosciences* 2008; 31(5): 234-42.
92. Friston KJ, Liddle PF, Frith CD, Hirsch SR, Frackowiak RS. The left medial temporal region and schizophrenia. A PET study. *Brain* 1992; 115 ( Pt 2): 367-82.
93. Heckers S, Rauch SL, Goff D, Savage CR, Schacter DL, Fischman AJ, Alpert NM. Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci* 1998; 1(4): 318-23.
94. Heckers S, Goff D, Schacter DL, Savage CR, Fischman AJ, Alpert NM, Rauch SL. Functional imaging of memory retrieval in deficit vs nondéficit schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1999; 56(12): 1117-23.
95. Fletcher P, McKenna PJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ. Abnormal cingulate modulation of fronto-temporal connectivity in schizophrenia. *NeuroImage* 1999; 9(3): 337-42.
96. Medoff DR, Holcomb HH, Lahti AC, Tamminga CA. Probing the human hippocampus using rCBF: contrasts in schizophrenia. *Hippocampus* 2001; 11(5): 543-50.
97. Grace AA, Floresco SB, Goto Y, Lodge DJ. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends in Neurosciences* 2007; 30(5): 220-7.
98. Leube DT, Rapp A, Erb M, Grodd W, Buchkremer G, Bartels M, Kircher TTTJ. Hippocampal dysfunction during episodic memory encoding in patients with schizophrenia—an fMRI study. *Schizophrenia Research* 2003; 64(1): 83-5.
99. Ragland JD, Gur RC, Raz J, Schroeder L, Kohler CG, Smith RJ, Alavi A, Gur RE. Effect of schizophrenia on frontotemporal activity during word encoding and recognition: a PET cerebral blood flow study. *Am J Psychiatry* 2001; 158(7): 1114-25.
100. Ragland JD, Gur RC, Valdez J, Turetsky BI, Elliott M, Kohler C, Siegel S, Kanes S, Gur RE. Event-related fMRI of frontotemporal activity during word encoding and recognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161(6): 1004-15.
101. Achim AM, Lepage M. Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 500-9.

102. Boyer P, Phillips JL, Rousseau FL, Ilivitsky S. Hippocampal abnormalities and memory deficits: New evidence of a strong pathophysiological link in schizophrenia. *Brain Research Reviews* 2007; 54(1): 92-112.
103. Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999; 156(9): 1358-66.
104. Ventura J, Thames AD, Wood RC, Guzik LH, Helleman GS. Disorganization and reality distortion in schizophrenia: a meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits. *Schizophr Res* 2010; 121(1-3): 1-14.
105. Egeland J, Sundet K, Rund BR, Asbjornsen A, Hugdahl K, Landro NI, Lund A, Roness A, Stordal KI. Sensitivity and specificity of memory dysfunction in schizophrenia: a comparison with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25(1): 79-93.
106. Lysaker PH, Buck KD. Neurocognitive deficits as a barrier to psychosocial function in schizophrenia: effects on learning, coping, & self-concept. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2007; 45(7): 24-30.
107. Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2005; 162(3): 495-506.
108. Davidson M, Galderisi S, Weiser M, Werbeloff N, Fleischhacker WW, Keefe RS, Boter H, Keet IP, Prelipceanu D, Rybakowski JK, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, Lopez-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindfors N, Riecher-Rossler A, Kahn RS. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry* 2009; 166(6): 675-82.
109. Keefe RS, Haig GM, Marder SR, Harvey PD, Dunayevich E, Medalia A, Davidson M, Lombardo I, Bowie CR, Buchanan RW, Bugarski-Kirola D, Carpenter WT, Csernansky JT, Dago PL, Durand DM, Frese FJ, Goff DC, Gold JM, Hooker CI, Kopelowicz A, Loebel A, McGurk SR, Opler LA, Pinkham AE, Stern RG. Report on ISCTM Consensus Meeting on Clinical Assessment of Response to Treatment of Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2016; 42(1): 19-33.
110. Vinogradov S, Schulz SC. Behavioral and emerging pharmacologic treatment options for cognitive impairment in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2016; 77 Suppl 2: 12-6.
111. Danion JM, Rizzo L, Bruant A. Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(7): 639-44.
112. Vinogradov S, Willis-Shore J, Poole JH, Marten E, Ober BA, Shenaut GK. Clinical and neurocognitive aspects of source monitoring errors in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154(11): 1530-7.
113. Yonelinas AP, Otten LJ, Shaw KN, Rugg MD. Separating the brain regions involved in recollection and familiarity in recognition memory. *Journal of Neuroscience* 2005; 25(11): 3002-8.



114. Waters F. Context memory and binding in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004; 68(2-3): 119-25.
115. Eichenbaum H. A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1(1): 41-50.
116. Rudy JW, O'Reilly RC. Conjunctive representations, the hippocampus, and contextual fear conditioning. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2001; 1(1): 66-82.
117. Holthausen EAE, Wiersma D, Sitskoorn MM, Dingemans PM, Schene AH, van den Bosch RJ. Long-term memory deficits in schizophrenia: primary or secondary dysfunction? *Neuropsychology* 2003; 17(4): 539-47.
118. Gold PE. Coordination of multiple memory systems. *Neurobiology of Learning and Memory* 2004; 82(3): 230-42.
119. Zierhut K, Bogerts B, Schott B, Fenker D, Walter M, Albrecht D, Steiner J, Schütze H, Northoff G, Duzel E, Schiltz K. The role of hippocampus dysfunction in deficient memory encoding and positive symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2010; 183(3): 187-94.
120. Jessen F, Scheef L, Germeshausen L, Tawo Y, Kockler M, Kuhn K-U, Maier W, Schild HH, Heun R. Reduced hippocampal activation during encoding and recognition of words in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2003; 160(7): 1305-12.
121. Eyler Zorrilla LT, Jeste DV, Paulus M, Brown GG. Functional abnormalities of medial temporal cortex during novel picture learning among patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003; 59(2-3): 187-98.
122. Tulving E, Markowitsch HJ, Craik FE, Habib R, Houle S. Novelty and familiarity activations in PET studies of memory encoding and retrieval. *Cereb. Cortex* 1996; 6(1): 71-9.
123. Tulving E, Markowitsch HJ, Kapur S, Habib R, Houle S. Novelty encoding networks in the human brain: positron emission tomography data. *Neuroreport* 1994; 5(18): 2525-8.
124. Kapur N, Friston KJ, Young A, Frith CD, Frackowiak RS. Activation of human hippocampal formation during memory for faces: a PET study. *Cortex* 1995; 31(1): 99-108.
125. Dolan RJ, Fletcher PC. Dissociating prefrontal and hippocampal function in episodic memory encoding. *Nature* 1997; 388(6642): 582-5.
126. Lisman JE, Grace AA. The Hippocampal-VTA Loop: Controlling the Entry of Information into Long-Term Memory. *Neuron* 2005; 46(5): 703-13.
127. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City, University of Iowa 1984:
128. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City, University of Iowa 1984:

129. Chianetta J-M, Lefebvre M, LeBlanc R, Grignon S. Comparative psychometric properties of the BACS and RBANS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research* 2008; 105(1-3): 86-94.
130. Kim SJ, Kim KA. Safety issues and updates under MR environments. *Eur J Radiol* 2017; 89: 7-13.
131. Miller JD, Nazarian S, Halperin HR. Implantable Electronic Cardiac Devices and Compatibility With Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(14): 1590-8.
132. Bandettini PA, Wong EC, Jesmanowicz A, Hinks RS, Hyde JS. Spin-echo and gradient-echo EPI of human brain activation using BOLD contrast: a comparative study at 1.5 T. *NMR Biomed* 1994; 7(1-2): 12-20.
133. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(24): 9868-72.
134. Kesavadas C, Thomas B. Clinical applications of functional MRI in epilepsy. *Indian J Radiol Imaging* 2008; 18(3): 210-7.
135. Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(2): 142-51.
136. Villringer A. The intravascular susceptibility effect and the underlying physiology of fMRI. *Neuroimage* 2012; 62(2): 995-9.
137. Logothetis NK, Wandell BA. Interpreting the BOLD signal. *Annu. Rev. Physiol.* 2004; 66: 735-69.
138. Zhan X, Yu R. A Window into the Brain: Advances in Psychiatric fMRI. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 542467.
139. Gerstein GL, Perkel DH. Simultaneously recorded trains of action potentials: analysis and functional interpretation. *Science* 1969; 164(3881): 828-30.
140. Friston KJ, Frith CD, Frackowiak RS, Turner R. Characterizing dynamic brain responses with fMRI: a multivariate approach. *Neuroimage* 1995; 2(2): 166-72.
141. Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13(1): 5-14.
142. Friston KJ, Buechel C, Fink GR, Morris J, Rolls E, Dolan RJ. Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage* 1997; 6(3): 218-29.
143. Schott BH, Seidenbecher CI, Richter S, Wüstenberg T, Debska-Vielhaber G, Schubert H, Heinze H-J, Richardson-Klavehn A, Duzel E. Genetic variation of the serotonin 2a receptor affects hippocampal novelty processing in humans. *PLoS ONE* 2011; 6(1): e15984.
144. Stanislaw H, Todorov N. Calculation of signal detection theory measures. *Behav Res Methods Instrum Comput* 1999; 31(1): 137-49.

145. Macmillan NA, Kaplan HL. Detection theory analysis of group data: estimating sensitivity from average hit and false-alarm rates. *Psychol Bull* 1985; 98(1): 185-99.
146. Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 2005; 25(4): 1325-35.
147. Schubert R, Ritter P, Wustenberg T, Preuschhof C, Curio G, Sommer W, Villringer A. Spatial attention related SEP amplitude modulations covary with BOLD signal in S1--a simultaneous EEG--fMRI study. *Cereb Cortex* 2008; 18(11): 2686-700.
148. Zweynert S, Pade JP, Wustenberg T, Sterzer P, Walter H, Seidenbecher CI, Richardson-Klavehn A, Duzel E, Schott BH. Motivational salience modulates hippocampal repetition suppression and functional connectivity in humans. *Front Hum Neurosci* 2011; 5: 144.
149. Rousselet GA, Pernet CR. Improving standards in brain-behavior correlation analyses. *Front. Hum. Neurosci.* 2012; 6: 119.
150. Schwarzkopf DS, De Haas B, Rees G. Better ways to improve standards in brain-behavior correlation analysis. *Front. Hum. Neurosci.* 2012; 6: 200.
151. Gitelman DR, Penny WD, Ashburner J, Friston KJ. Modeling regional and psychophysiologic interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution. *Neuroimage* 2003; 19(1): 200-7.
152. Chumbley J, Worsley K, Flandin G, Friston K. Topological FDR for neuroimaging. *Neuroimage* 2010; 49(4): 3057-64.
153. Sachs G, Winklbaur B, Jagsch R, Keefe RS. Validation of the German version of the brief assessment of cognition in Schizophrenia (BACS) - preliminary results. *Eur Psychiatry* 2011; 26(2): 74-7.
154. Segarra N, Bernardo M, Gutierrez F, Justicia A, Fernandez-Egea E, Allas M, Safont G, Contreras F, Gascon J, Soler-Insa PA, Menchon JM, Junque C, Keefe RS. Spanish validation of the Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS) in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur Psychiatry* 2011; 26(2): 69-73.
155. Keefe R. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia Research* 2004; 68(2-3): 283-97.
156. Papanicolaou AC, Simos PG, Castillo EM, Breier JI, Katz JS, Wright AA. The hippocampus and memory of verbal and pictorial material. *Learning & Memory* 2002; 9(3): 99-104.
157. Hall J, Whalley HC, Marwick K, McKirdy J, Sussmann J, Romaniuk L, Johnstone EC, Wan HI, McIntosh AM, Lawrie SM. Hippocampal function in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol. Med.* 2009; 40(05): 761.
158. Achim AM, Bertrand M-C, Sutton H, Montoya A, Czechowska Y, Malla AK, Joobar R, Pruessner JC, Lepage M. Selective abnormal modulation of hippocampal activity during memory formation in first-episode psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 2007; 64(9): 999-1014.

159. Hulst HE, Schoonheim MM, Van Geest Q, Uitdehaag BMJ, Barkhof F, Geurts JGG. Memory impairment in multiple sclerosis: Relevance of hippocampal activation and hippocampal connectivity. *Mult. Scler.* 2015; 21(13): 1705-12.
160. Oedekoven CSH, Jansen A, Keidel JL, Kircher T, Leube D. The influence of age and mild cognitive impairment on associative memory performance and underlying brain networks. *Brain Imaging and Behavior* 2015; 9(4): 776-89.
161. Schott BH. Activation of Midbrain Structures by Associative Novelty and the Formation of Explicit Memory in Humans. *Learning & Memory* 2004; 11(4): 383-7.
162. Barman A, Assmann A, Richter S, Soch J, Schütze H, Wustenberg T, Deibele A, Klein M, Richter A, Behnisch G, Duzel E, Zenker M, Seidenbecher CI, Schott BH. Genetic variation of the RASGRF1 regulatory region affects human hippocampus-dependent memory. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 260.
163. Bertolino A, Rubino V, Sambataro F, Blasi G, Latorre V, Fazio L, Caforio G, Petruzzella V, Kolachana B, Hariri A, Meyer-Lindenberg A, Nardini M, Weinberger DR, Scarabino T. Prefrontal-hippocampal coupling during memory processing is modulated by COMT val158met genotype. *Biol Psychiatry* 2006; 60(11): 1250-8.
164. Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, Weinberger DR. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci* 2003; 23(17): 6690-4.
165. Lisman JE, Pi HJ, Zhang Y, Otmakhova NA. A Thalamo-Hippocampal-Ventral Tegmental Area Loop May Produce the Positive Feedback that Underlies the Psychotic Break in Schizophrenia. *BPS* 2010; 68(1): 17-24.
166. Ragland JD, Valdez JN, Loughhead J, Gur RC, Gur RE. Functional magnetic resonance imaging of internal source monitoring in schizophrenia: Recognition with and without recollection. *Schizophrenia Research* 2006; 87(1-3): 160-71.
167. Ragland JD, McCarthy E, Bilker WB, Brensinger CM, Valdez J, Kohler C, Gur RE, Gur RC. Levels-of-processing effect on internal source monitoring in schizophrenia. *Psychol Med* 2006; 36(5): 641-8.
168. Maass A, Schütze H, Speck O, Yonelinas A, Tempelmann C, Heinze H-J, Berron D, Cardenas-Blanco A, Brodersen KH, Stephan KE, Duzel E. Laminar activity in the hippocampus and entorhinal cortex related to novelty and episodic encoding. *Nat Commun* 2014; 5: 5547.
169. Talamini LM, Meeter M. Dominance of objects over context in a mediotemporal lobe model of schizophrenia. *PLoS One* 2009; 4(8): e6505.
170. Talamini LM, Meeter M, Elvevag B, Murre JM, Goldberg TE. Reduced parahippocampal connectivity produces schizophrenia-like memory deficits in simulated neural circuits with reduced parahippocampal connectivity. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(5): 485-93.
171. Bunzeck N, Duzel E. Absolute Coding of Stimulus Novelty in the Human Substantia Nigra/VTA. *Neuron* 2006; 51(3): 369-79.

172. Eckart C, Bunzeck N. Dopamine modulates processing speed in the human mesolimbic system. *NeuroImage* 2013; 66(C): 293-300.
173. Bunzeck N, Doeller CF, Fuentemilla L, Dolan RJ, Duzel E. Reward Motivation Accelerates the Onset of Neural Novelty Signals in Humans to 85 Milliseconds. *Current Biology* 2009; 19(15): 1294-300.
174. Apitz T, Bunzeck N. Dopamine Controls the Neural Dynamics of Memory Signals and Retrieval Accuracy. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38(12): 2409-17.
175. Williams GV, Goldman-Rakic PS. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 1995; 376(6541): 572-5.
176. Knecht S, Breitenstein C, Bushuven S, Wailke S, Kamping S, Flöel A, Zwitserlood P, Ringelstein EB. Levodopa: faster and better word learning in normal humans. *Ann. Neurol.* 2004; 56(1): 20-6.
177. Breitenstein C, Korsukewitz C, Flöel A, Kretzschmar T, Diederich K, Knecht S. Tonic dopaminergic stimulation impairs associative learning in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(11): 2552-64.
178. Bonoldi I, Howes OD. The Enduring Centrality of Dopamine in the Pathophysiology of Schizophrenia: In Vivo Evidence from the Prodrome to the First Psychotic Episode. *A New Era of Catecholamines in the Laboratory and Clinic* 2013; 68: 199-220.
179. Goto Y, Otani S, Grace A. The Yin and Yang of dopamine release: a new perspective. *Neuropharmacology* 2007; 53(5): 583-7.
180. Schott BH, Minuzzi L, Krebs RM, Elmenhorst D, Lang M, Winz OH, Seidenbecher CI, Coenen HH, Heinze HJ, Zilles K, Düzel E, Bauer A. Mesolimbic Functional Magnetic Resonance Imaging Activations during Reward Anticipation Correlate with Reward-Related Ventral Striatal Dopamine Release. *Journal of Neuroscience* 2008; 28(52): 14311-9.
181. Kakade S, Dayan P. Dopamine: generalization and bonuses. *Neural Netw* 2002; 15(4-6): 549-59.
182. Bunzeck N, Doeller CF, Dolan RJ, Duzel E. Contextual interaction between novelty and reward processing within the mesolimbic system. *Hum. Brain Mapp.* 2012; 33(6): 1309-24.
183. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6(9): 691-702.
184. Murray EA, Izquierdo A. Orbitofrontal cortex and amygdala contributions to affect and action in primates. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1121: 273-96.
185. O'Doherty JP. Lights, camembert, action! The role of human orbitofrontal cortex in encoding stimuli, rewards, and choices. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1121: 254-72.
186. Rothkirch M, Schmack K, Schlagenhaut F, Sterzer P. Implicit motivational value and salience are processed in distinct areas of orbitofrontal cortex. *NeuroImage* 2012; 62(3): 1717-25.

187. Cortiñas M, Corral M-J, Garrido G, Garolera M, Pajares M, Escera C. Reduced novelty-P3 associated with increased behavioral distractibility in schizophrenia. *Biol Psychol* 2008; 78(3): 253-60.
188. Nunez Castellar E, Houtman F, Gevers W, Morrens M, Vermeulen S, Sabbe B, Notebaert W. Increased orienting to unexpected action outcomes in schizophrenia. *Front Hum Neurosci* 2012; 6: 32.
189. Malla AK, Bodnar M, Joobar R, Lepage M. Duration of untreated psychosis is associated with orbital–frontal grey matter volume reductions in first episode psychosis. *Schizophrenia Research* 2011; 125(1): 13-20.
190. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001; 98(7): 4259-64.
191. Soch J, Deserno L, Assmann A, Barman A, Walter H, Richardson-Klavehn A, Schott BH. Inhibition of Information Flow to the Default Mode Network During Self-Reference Versus Reference to Others. *Cereb Cortex* 2017; 27(8): 3930-42.
192. Kelley WM, Macrae CN, Wyland CL, Caglar S, Inati S, Heatherton TF. Finding the self? An event-related fMRI study. *J Cogn Neurosci* 2002; 14(5): 785-94.
193. Bovet P, Parnas J. Schizophrenic delusions: a phenomenological approach. *Schizophrenia Bulletin* 1993; 19(3): 579-97.
194. Parnas J, Møller P, Kircher T, Thalbitzer J, Jansson L, Handest P, Zahavi D. EASE: Examination of Anomalous Self-Experience. *Psychopathology* 2005; 38(5): 236-58.
195. Landin-Romero R, McKenna PJ, Salgado-Pineda P, Sarró S, Aguirre C, Sarri C, Compte A, Bosque C, Blanch J, Salvador R, Pomarol-Clotet E. Failure of deactivation in the default mode network: a trait marker for schizophrenia? *Psychol. Med.* 2015; 45(6): 1315-25.
196. Falkenberg I, Chaddock C, Murray RM, McDonald C, Modinos G, Bramon E, Walshe M, Broome M, McGuire P, Allen P. Failure to deactivate medial prefrontal cortex in people at high risk for psychosis. *European Psychiatry* 2015; 30(5): 633-40.
197. Pauly KD, Kircher TTT, Schneider F, Habel U. Me, myself and I: temporal dysfunctions during self-evaluation in patients with schizophrenia. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014; 9(11): 1779-88.
198. Kuhn S, Gallinat J. Resting-state brain activity in schizophrenia and major depression: a quantitative meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013; 39(2): 358-65.
199. Ogawa M, van der Meer MA, Esber GR, Cerri DH, Stalnaker TA, Schoenbaum G. Risk-responsive orbitofrontal neurons track acquired salience. *Neuron* 2013; 77(2): 251-8.
200. Krebs RM, Schott BH, Schütze H, Duzel E. The novelty exploration bonus and its attentional modulation. *Neuropsychologia* 2009; 47(11): 2272-81.

201. Krebs RM, Schott BH, Düzel E. Personality Traits Are Differentially Associated with Patterns of Reward and Novelty Processing in the Human Substantia Nigra/Ventral Tegmental Area. *BPS* 2009; 65(2): 103-10.
202. D'Ardenne K, McClure SM, Nystrom LE, Cohen JD. BOLD responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area. *Science* 2008; 319(5867): 1264-7.
203. Siessmeier T, Kienast T, Wrase J, Larsen JL, Braus DF, Smolka MN, Buchholz HG, Schreckenberger M, Rosch F, Cumming P, Mann K, Bartenstein P, Heinz A. Net influx of plasma 6-[18F]fluoro-L-DOPA (FDOPA) to the ventral striatum correlates with prefrontal processing of affective stimuli. *Eur J Neurosci* 2006; 24(1): 305-13.

## 7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Benjamin Julian Wagner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Untersuchungen zur Prozessierung neuer visueller Reize in fronto-limbischen Netzwerken bei akut psychotischen und nicht antipsychotisch behandelten Patienten mit paranoider Schizophrenie mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT)

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

### Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Benjamin Julian Wagner hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Schott BH<sup>†</sup>, Voss M<sup>†</sup>, **Wagner B<sup>†</sup>**, Wüstenberg T, Düzel E & Behr J. Fronto-limbic novelty processing in acute psychosis: disrupted relationship with memory performance and potential implications for delusions. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2015;9:144.

<sup>†</sup> Diese Autoren hatten den gleichen Anteil an der Publikation.

Beitrag im Einzelnen:

Rekrutierung der Kontrollprobanden und Patienten (ca. 90%); Durchführung der soziodemographischen Datenerhebung (100%); Erhebung der Psychopathologie (ca. 80%); Erstellung eines Ablaufprotokolls zur standardisierten Durchführung des fMRT-Experiments (100%); Eigenständige Durchführung des fMRT Experimentes (100%); Eigenständige



Durchführung des Wiedererkennungstests und dessen statistische Auswertung (100%);  
Eigenständige Durchführung der Untersuchung mittels der neurokognitiven Testbatterie BACS  
aller Kontrollprobanden und Patienten und deren statistische Auswertung (100%); Mitarbeit an  
der statistischen Auswertung des fMRT-Experimentes (ca. 50%); Erstellung der Abbildungen  
zum experimentellen Paradigma, der Tabellen zu soziodemographischen Daten und Ergebnissen  
der Verhaltensexperimente (Motorische Antwort, Wiedererkennungstest) (ca. 90%); Mitarbeit  
bei der Erstellung weiterer Abbildungen für die Publikation (ca. 30%); Mitarbeit am Entwurf  
sowie Anfertigung der Publikation (ca. 30%).

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden  
Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **8 Lebenslauf**

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



## 9 Publikationsliste

### Originalarbeiten

Schott BH<sup>†</sup>, Voss M<sup>†</sup>, **Wagner B**<sup>†</sup>, Wüstenberg T, Düzel E & Behr J. Fronto-limbic novelty processing in acute psychosis: disrupted relationship with memory performance and potential implications for delusions. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2015;9:144.

<sup>†</sup> Diese Autoren hatten den gleichen Anteil an der Publikation.

### Posterpräsentationen, Abstracts und Kongressvorträge

**Wagner B**, Voss M, Schott B, Behr J (August 2010). *Encoding of Novel Information in Schizophrenia – An fMRI Study*. Posterpräsentation auf dem Kongress “Emotional Neuroscience“, Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland.

**Wagner B** (September, 2010). *Principles of functional magnetic resonance imaging (fMRI)*. Vortrag in *Methods section* auf dem Symposium „Networks! - A joint graduateschool Symposium“, Wandlitz, Deutschland.

**Wagner B**, Voss M, Schott B, Behr J (November 2010). *Encoding of Novel Information in Schizophrenia – An fMRI Study*. Posterpräsentation auf dem PhD – Symposium “Berlin Brain Days“, Berlin, Deutschland.

**Wagner B**, Voss M, Schott B, Wüstenberg T, Behr J (Juni 2011). *Evidence for aberrant salience processing in unmedicated schizophrenia patients*. Posterpräsentation auf dem internationalen Kongress “Human Brain Mapping“, Quebec, Kanada.

**Wagner B**, Voss M, Schott B, Wüstenberg T, Behr J (September 2011). *Evidence for aberrant salience processing in unmedicated schizophrenia patients*. Posterpräsentation auf dem internationalen Kongress “International Conference on Cognitive Neuroscience“, Palma de Mallorca, Spanien.

**Wagner B**, Voss M, Schott B, Behr J (November 2011). *Novelty and Salience processing in the hyperdopaminergic brain – A framework and neuroimaging evidence*. Abstract im Rahmen des PhD – Symposiums “Berlin Brain Days“, Berlin, Deutschland.

## 10 Danksagung

Viele Menschen hatten einen Anteil an Durchführung und Gelingen der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie.

Zu allererst möchte ich mich bei all den Frauen und Männern bedanken, die sich für die Untersuchungen zur Verfügung stellten, obgleich sie sich teils in persönlich schwierigen Situationen befanden. Der Wille zur Unterstützung unserer wissenschaftlichen Arbeit, die Offenheit und das Interesse dieser Menschen am Anderen haben mich tief beeindruckt, bewegt und Demut gelehrt. Ihnen gebührt mein größtmöglicher Dank!

Dann möchte ich meinem Doktorvater, PD Dr. Joachim Behr, meinen herzlichen Dank aussprechen; nicht bloß für das Überlassen dieses Dissertationsthemas. Ohne ihn und diese Arbeit hätte ich vielleicht nie das faszinierende Arbeitsfeld der Psychiatrie betreten und mein nachhaltiges Interesse an der Arbeit mit Menschen, die psychotische Erfahrungen gemacht haben, entwickeln können; mit all den teils schillernden, teils dramatischen Facetten, die in diesen Bereichen menschlichen Erlebens eine Rolle spielen.

Die Durchführung dieser Studie war selbstredend nur als Team möglich und so möchte ich den Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe danken: Martin Voss, Björn Schott sowie Torsten Wüstenberg. Der Weg zu dieser Dissertationsschrift war lang und ich wäre ihn wohl nicht bis zum Ende gegangen ohne die anhaltende, liebevolle und mich immer wieder aufs Neue motivierende Unterstützung meiner lieben Frau. Danke, Lena, für das Rücken freihalten, unseren unsagbar wunderbaren Kleinen und deine Liebe!