

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Psychosoziale Medizin / Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie

Herr Prof. Dr. med. Christoph Mulert

Oszillatorische Aktivität während der Verarbeitung eines Belohnungsfeedbacks bei Patienten mit Schizophrenie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Till Nikolaus Nafe
aus Hamburg

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 08.02.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: PD Dr. Monika Pötter-Nerger

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Gregor Leicht

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Schizophrenie – der aktuelle Erkenntnisstand	6
1.1.1. Definition des Beschwerdebildes	6
1.1.2. Diagnostische Herangehensweisen und ihre Entwicklung	6
1.1.3. Aktuelle klinische Diagnoseverfahren	8
1.2. Ätiopathogenese	12
1.2.1. Pathomechanismen der Schizophrenie – die Dopamin-Hypothese	13
1.3. Entwicklungen in der neurophysiologischen Forschung	14
1.3.1. Dopamin als bedeutender Neurotransmitter	14
1.3.2. Glutamat als bedeutender Neurotransmitter	16
1.3.3. Interaktion von Dopamin und Glutamat	17
1.5. Umwelteinflüsse	21
1.5.1. Psychosoziale Einflüsse	22
1.5.2. Einflüsse in der neuronalen Entwicklung	23
1.5.3. Sonstige Einflüsse	25
1.5.4. Interaktion von Umwelteinflüssen und Genetik	26
1.6. Strukturelle und funktionelle Hirnveränderungen bei Schizophrenie	27
1.6.1. Veränderungen der Hirnstruktur	27
1.6.2. Funktionelle Hirnveränderungen und Schizophrenie	29
1.6.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	30
1.6.4. Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)	32
1.6.5. Elektroenzephalographie (EEG)	35
1.7. Integrative Erklärungsmodelle zur Schizophrenie	40
1.7.1. Aberrant Salience-Hypothese	40
1.7.2. Die Dysconnection-Hypothese	42
1.8. Das Belohnungssystem	43
1.8.1. Kurzübersicht: Das Belohnungssystem	43
1.8.2. Das Belohnungssystem und Schizophrenie	46
2. Fragestellung	48
3. Material und Methoden	52
3.1. Ethik-Erklärung	52
3.2. Studienteilnehmende	52
3.3. Paradigma: „Gambling Task“	54
3.4. Das Untersuchungsverfahren	57
3.4.1. Die Elektroenzephalographie	57
3.4.2. Aufzeichnung des EEG	58
3.4.3. Datenverarbeitung und -bereinigung	59

3.4.4. Feedback-Related Negativity (FRN).....	60
3.4.5. Zeit-Frequenz-Analyse	60
3.5. Statistische Auswertung.....	61
4. Ergebnisse	63
4.1. Demographische- und Verhaltens-Daten.....	63
4.2. Elektrophysiologische Beobachtungen	65
4.2.1. Feedback-Related Negativity (FRN).....	65
4.2.2. Theta-Band-Aktivität	66
4.2.3. Hohe Beta-Band-Aktivität	66
4.3. Interaktionen von elektrophysiologischen Parametern, Verhalten und Symptomatik.....	69
5. Diskussion	71
5.1. Einschränkungen der vorliegenden Studienergebnisse.....	76
6. Zusammenfassung	78
6.1. Summary	79
7. Abkürzungsverzeichnis	80
8. Literaturverzeichnis	82
9. Danksagung	100
10. Lebenslauf	102
11. Eidesstattliche Versicherung	103

1. Einleitung

Schizophrenie ist ein kulturübergreifend auftretendes Krankheitsbild mit einschneidenden Auswirkungen für die Betroffenen und einer Prävalenz von 0,5-1 % (Möller et al. 2015, S. 156). In der Forschung drängt man daher auf Erkenntnisse zu Ursachen und Wirkmechanismen dieses komplexen Phänomens.

Die dopaminerge Neurotransmission sowie die Strukturen des cerebralen Belohnungssystems haben sich dabei als besondere Interessenspunkte hervorgetan (Jensen et al. 2008; Murray et al. 2008; Schlagenhauf et al. 2009; Howes und Kapur 2009c; Howes et al. 2009; Romaniuk et al. 2010; Waltz et al. 2010; Howes et al. 2012a; Whitton et al. 2015).

Diese Arbeit untersucht die Belohnungsreaktion von Schizophrenie-Patienten¹ während eines Glücksspiel-Paradigmas mit Hilfe von Elektroenzephalographie (EEG) im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe (GK).

Einleitend wird eine Übersicht aktueller Erklärungs- und Diagnosemodelle zur Schizophrenie gegeben, wobei Erkenntnisse aus bildgebenden Verfahren und Neurophysiologie tiefere Einblicke in den Fokus dieser Arbeit ermöglichen.

¹ Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text häufig das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind damit jedoch alle Geschlechter.

1.1. Schizophrenie – der aktuelle Erkenntnisstand

1.1.1. Definition des Beschwerdebildes

Seit mehr als einem Jahrhundert befasst sich die psychiatrische Forschung nun intensiv mit dem vielseitigen Krankheitsbild, welches der Schweizer Psychiater Eugen Bleuler erstmalig als „gespaltener Geist“ (griechisch: Schizophrenie) umschrieb (Bleuler 1911). Gemeint ist damit nicht etwa die Vervielfältigung der Persönlichkeiten, sondern vielmehr das Abspalten, Dissoziieren des eigenen Geistes von einer gesunden Wirklichkeitswahrnehmung.

Es umfasst Symptome wie Affektivitätsstörungen, Halluzinationen, Wahn, Denk- und Antriebsstörungen, welche oft gravierend für die meist jungen Patienten und ihr soziales Umfeld sind. Ein fluides Auftreten simultaner Beschwerden und unterschiedliche Verlaufsformen erschweren die Beurteilung zusätzlich (Möller et al. 2015). Forschung und klinischer Umgang mit den beobachteten Phänomenen erlebten in ihrer Geschichte bisher einen starken Wandel, was unter anderem Jablensky (Jablensky 2010) kompakt darstellte. Anhand von Beispielen aus unterschiedlichen Bewertungssystemen und Diagnoseverfahren lassen sich dabei gut die Unklarheiten und Schwierigkeiten im Umgang mit der Schizophrenie nachvollziehen.

1.1.2. Diagnostische Herangehensweisen und ihre Entwicklung

Von Kraepelin wurde die Schizophrenie 1899 noch als „dementia praecox“, also als Frühform der Demenz (Kraepelin 1990) benannt. Er versuchte zuallererst, die häufigsten und beeinträchtigendsten Symptome zu sammeln und zusammenzufassen. Bleuler (Bleuler 1911) schlug – außer dem Namen Schizophrenie - eine Unterteilung in Grund- und akzessorische Symptome vor, in denen die Grundsymptome die häufig dauerhaften Hauptmerkmale darstellten und akzessorische Symptome wie Halluzinationen oder Wahnideen zusätzlich vorhanden

sein konnten. Kurt Schneider (Schneider 1957) unterschied davon ausgehend in Symptome ersten und zweiten Ranges. Diese Einteilung richtete sich danach, wie pathognomonisch ein Symptom für das vermutete Krankheitsbild war.

Somit waren die ersten Versuche der Diagnostik retrospektiv noch von recht vager Natur. Symptome waren vorhanden oder nicht vorhanden und manche von Ihnen zählte man mal mehr oder weniger zu wichtigen Faktoren für das Krankheitsbild Schizophrenie. Früh wurde jedoch schon angedeutet, dass ein Diagnostikmodell mit verschiedenen Bewertungsdimensionen, z.B. in Form von Ausprägungsgraden, sinnvoll sein könnte. Kraepelin verglich dazu die „Krankheitserscheinungen mit den verschiedenen Registern einer Orgel [...], die je nach Stärke und Ausdehnung der krankhaften Veränderungen in Betrieb gesetzt werden. ...“ (Kraepelin 1920).

Im Verlauf der weiteren Forschung entwickelte sich eine breitere Auffassung dahingehend, dass das als Schizophrenie betitelte Krankheitsbild sich meist aus mehreren psychopathologischen Komponenten verschiedener Kategorien zusammensetzt. Dazu schlugen Strauss et al. (Strauss et al. 1974) eine Einteilung in positive, negative und andere psychologische Prozesse vor.

Zu den positiven Prozessen zählen dabei Symptome, welche die gesunde Wahrnehmung um zusätzliche Phänomene „erweitern“. Darunter fallen Halluzinationen, aber auch Denkstörungen und Wahnzustände. Als negativ gewertet werden Symptome, bei denen es zu einer Abnahme oder einem Verlust gesunder Verhaltensweisen kommt. Hierzu zählen starke Affektverflachung und verminderter Handlungswillen (Avolition), aber auch motorische Einschränkungen bis hin zur Katatonie. Crow (Crow 1980) bestärkte außerdem die Idee, dass sich hinter positiven und negativen Symptomen in der Schizophrenie unterschiedliche Krankheitsbilder verbergen könnten.

Auf Basis dieser Einteilungen in verschiedene Hauptsyndrome entwickelten sich in der Forschung mehrere Interview-basierte, standardisierte Klassifizierungen. Mit der Arbeit von Kay et al. (Kay et al. 1987) entstand so auch die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), McGuffin et al. entwickelten das teils am Computer durchgeführte OPCRIT (McGuffin et al. 1991). In diesen Bewertungssystemen wird eine Einschätzung des aktuellen Krankheitsgeschehens (bei PANSS: Erfahrungen der letzten Woche) anhand von Syndromkomplexen vorgenommen. Zu den Positiven und Negativen Syndromen umfasst die PANSS beispielsweise in einer dritten Dimension zusätzlich eine psychopathologische Globalskala, anhand derer ein Status erhoben wird. Sie enthält unter anderem Ängste, Desorientierung und Störungen der Impulskontrolle. Historisch besonders war zudem eine Gewichtung der einzelnen Items in Gradierungen (bei PANSS: 1 = keine Ausprägung, 7 = extreme Ausprägung). Die Wichtung und der Umfang der abgefragten Syndromkomplexe trugen damit nicht nur zur genauen Einschätzung der individuellen Krankheitsausprägung bei, sie machen dieses Verfahren auch attraktiv für Beurteilungen im Bereich der Forschung.

1.1.3. Aktuelle klinische Diagnoseverfahren

Im klinischen Alltag lag der Fokus zum Ende des 20. Jahrhunderts vorwiegend auf einer verlässlichen Klassifizierung der Schizophrenie. Anlass dafür war der Wunsch nach reproduzierbaren Diagnosen, aber auch die Abgrenzung zu anderen psychischen Störungsbildern, wie der wahnhaften Störung oder den akuten Psychosen.

Die WHO setzte sich dafür mit Erstellung der ICD (World Health Organization 1992), sowie die APA mit der DSM ein (APA 1994). Diese Diagnosesysteme versuchten zunächst auf ähnliche Weise eine Einordnung der Schizophrenie in verschiedene Subtypen. Beide enthielten zum Beispiel einen Paranoiden (DSM) bzw. Paranoid-

Halluzinatorischen (ICD) Typus mit ausgeprägten Wahnphänomenen, einen motorisch-betonten Katatonen Typus und den Residualen Typus. Letzterer wurde häufig im Verlauf beschrieben und ist vorwiegend durch negative Symptome zwischen oder nach aktiven Episoden gekennzeichnet.

Neu war bei beiden Klassifikationen eine Hinzunahme der zeitlichen Komponente. Symptome mussten für eine längere Zeit (ICD = 1 Monat, DSM = 6 Monate, davon 1 Monat mit floriden Symptomen) vorhanden sein, um eine Diagnose zu ermöglichen. Auch eine Klassifikation im Längsschnittverlauf konnte nun erfolgen, in dem zum Beispiel episodisches, kontinuierliches oder vereinzelteres Auftreten der Schizophrenie beschrieben wurde.

Unterschiede dieser fortgeschrittenen Systeme gab es jedoch immer noch in ihrer diagnostischen Erhebung. Das aktuell noch angewendete ICD-10 (World Health Organization 2009) orientiert sich bei der Diagnosestellung an Charakteristischen Symptomen, von denen ein Hauptsymptom oder mehrere Nebensymptome über einen Monat vorliegen müssen. Trotz der Forschungsvorstöße in Richtung einer komplexen syndromalen Einordnung, war das ICD damit lange noch an die klassischen Symptom-Kategorien von Schneider angelehnt.

Das DSM-IV unterschied sich vom ICD zum einen in der Datenerhebung, die aus einer standardisierten Strukturierten Klinischen Interview-basierten Diagnostik (SKID) bestand. Zum anderen gab es zwar die Unterteilung in Subtypen der Schizophrenie, die Diagnosestellung erfolgte aber neben den charakteristischen Symptomen auch anhand von Zusatzkriterien wie sozialen Dysfunktionen und Ausschluss von schizoaffektiven Störungen oder Substanzeinflüssen. Auch fielen die charakteristischen Symptome zur Diagnosestellung breiter definiert aus als im ICD. Notwendige Bedingung zur Diagnose war es, zwei von fünf Symptomkomplexen

(Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprache, stark desorganisiertes oder katatonisches Verhalten, Negativsymptome) aufzuweisen.

Mit den neuen Diagnosesystemen scheint die operationalisierte Diagnostik der Schizophrenie zunehmend optimiert zu werden (Jakobsen et al. 2005; Cheniaux et al. 2009). Wiesen die zurückliegenden Verfahren zum Beispiel noch Schwankungen bei wechselnden Untersuchern und unsichere Abgrenzung zu bipolaren oder schizoaffectiven Störungen auf, nähert man sich weiter verlässlicheren Diagnostikmethoden. Dies erklärten auch Tandon et al. in einem umfassenden Review (Tandon et al. 2013b) und begründeten einzelne Fortentwicklungen der Systeme zu den Versionen ICD-11 und DSM-5.

Die Unterteilung der Diagnosen selber, also in klinische Subtypen, aber auch die zum Teil stark an das ältere Modell von Schneider angelehnten Diagnosemerkmale erschienen nicht mehr zeitgemäß. Diese Definitionen verließ man schließlich durch die Einführung des DSM-5 (American Psychiatric Association 2013). Tandon et al. sprachen sich für die diversen Aktualisierungen aus, die außerdem im DSM-5 vertreten sind. Dazu gehört eine dimensions-bezogene Diagnostik, die Patienten mit den charakteristischen Symptomen der DSM-IV (s.o.) individuell psychopathologisch einstuft. Auch die zeitliche Komponente ist nun mit einer langfristigen Verlaufsbeschreibung fest in der Diagnose vertreten. Die Kombination der nach Gradienten eingestuften Syndrome und dem zeitlichen Auftreten soll dabei helfen, eine Veränderung der Symptomkonstellation zu erfassen.

Die WHO veröffentlichte 2018 die 11. Version der ICD (World Health Organization 2018), aktuell wird die Klassifizierung weltweit umgestellt. In der Einteilung der Schizophrenie ergaben sich auch hier maßgebliche Änderungen: Man unterscheidet

von nun an als Basisunterteilung die Schizophrenie von anderen primär psychotischen Störungen.

Eine wesentliche Änderung ist auch hier die Umstellung auf eine dimensionale Klassifikation anstelle von diversen Subtypen. Die Dimensionen enthalten die bekannten (s.o.) positiven Symptome, negativen Symptome, dazu depressive und manische Symptomatik, psychomotorische Symptome (Agitation oder Verlangsamung, katatone Symptome), sowie kognitive Auffälligkeiten (Gedankenverlangsamung, Aufmerksamkeits- und Orientierungsstörung, Urteils- und Abstraktionsschwierigkeiten sowie eingeschränkte Lern- und Gedächtnisfähigkeit). Durch die Änderungen könnte die ICD-11 für die wissenschaftliche Anwendung, aber auch für therapeutische Ansätze mehr Relevanz gewinnen (Reed et al. 2019).

Damit wird eine dimensions-bezogene Einteilung, wie sie Krapelin 1920 andeutete und wie sie in der Forschung mit den Positiven und Negativen Syndromen bereits in den 80er Jahren vorgeschlagen wurde, zunehmend auch im breiten klinischen Rahmen genutzt, um dieses vielschichte Krankheitsbild zu beschreiben. Anfängliche Symptombeschreibungen wie die von Bleuler haben zwar Parallelen zu Negativen (Grundsymptome) und Positiven (Akzessorische Symptome) Syndromen, entbehrten jedoch die neuerdings angestrebte zeitliche Dimension und besonders die individuell verschiedenen Ausprägungsgrade.

Die Gründe des späten Einzugs dimensions-bezogener und gradierter Diagnosemethoden in den klinischen Alltag sind sicher vielfältig. Hintergrund war zum Beispiel die generelle Frage nach der Überlegenheit einer Dimensions-Struktur gegenüber einer kategorischen Einteilung (Grayson 1987). Dazu waren die ersten dimensional Einteilungen zunächst rein deskriptiv. In der Klinik war aber auch eine klinische

Prognose mit Therapiekonsequenz und entsprechender Reliabilität wichtig, für die zunächst keine dimensions-bezogene Datenlage vorhanden war.

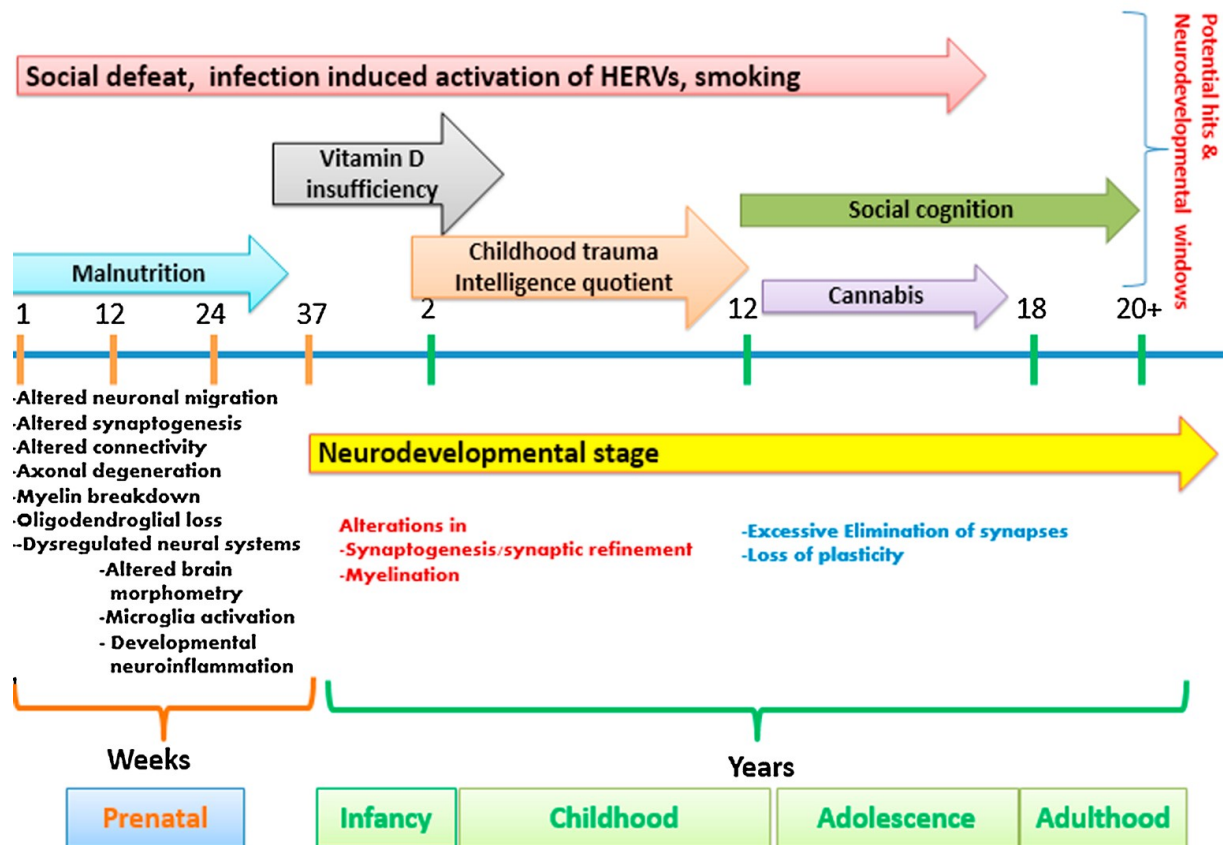
Für den experimentellen Teil dieser Arbeit war besonders eine differenzierte diagnostische Darstellung unterschiedlicher Syndrom-Ausprägungen innerhalb des Krankheitsbildes Schizophrenie relevant. Als Basis der Erhebung wurde im methodischen Teil dieser Arbeit daher die PANSS verwendet und mit einem 5-Faktor Modell ausgewertet (Wallwork et al. 2012). Auf diese Weise sollte eine Annäherung an den aktuellen Krankheitszustand bei bereits etablierter wissenschaftlicher Vergleichbarkeit erzielt werden.

1.2. Ätiopathogenese

Das Zustandekommen einer Schizophrenie hat man sich lange Zeit anhand des Vulnerabilitäts-Stress-Modells erklärt (Möller et al. 2015). In diesem führt das Vorhandensein prädispositionierender Faktoren wie veränderten Genen, Hirnstruktur oder -Funktion zu einer „Vulnerabilität“. Kommt es dann zu auslösenden Reizen („Stress“), z.B. in Form besonderer Lebensumstände (Traumata, Isolation) oder dem Kontakt mit psychoaktiven Substanzen, steigt die Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Schizophrenie.

Die zugrunde liegenden Prozesse sind natürlicherweise deutlich komplexer (Davis et al. 2016). So greifen nach aktuellem Erkenntnisstand multiple Vulnerabilitäts-Konditionen und –Phasen ineinander (**Abbildung 1**). Hinzu kommen die vermutlich vorliegenden Interaktionen zwischen einzelnen Faktoren und die Möglichkeit der gegenseitigen Verstärkung und Akkumulation.

Abbildung 1:



Entwicklungsneurologische Fenster der Schizophrenie im Rahmen eines Vulnerabilitäts-Stress-Modells mit multiplen Einflüssen (Davis et al. 2016). (Davis et al. 2016).

1.2.1. Pathomechanismen der Schizophrenie – die Dopamin-Hypothese

Die Pathomechanismen der Schizophrenie sind ebenfalls bereits lange Gegenstand der Forschung. Das gängigste Modell zur Erklärung begleitender neuronaler Prozesse und ihrer Einflussfaktoren stellt „die Dopamin-Hypothese“ dar (Meltzer und Stahl 1976; Howes und Kapur 2009a). Bereits Mitte des 20. Jahrhunderts wurden dopaminerge Signalwege im Hirn darin als der Hauptangelpunkt der Schizophrenie deklariert. Eine Revision brachte 1991 (Davis et al. 1991) die Annahmen, dass eine Hypofrontalität mit erniedrigten Dopamin Leveln in Zusammenhang mit Negativ-Symptomen stehen könnte. Einen subkortikalen Dopamin-Überschuss hingegen sah

man in Korrelation zu Positiv-Symptomen. Diese Annahmen waren zwar zunächst nicht sehr spezifisch, wurden jedoch in den Folgejahren vertieft.

2009 erfolgte in einer noch größer angelegten Sammelstudie die dritte Revision der „Dopamin-Hypothese“ (Howes und Kapur 2009a).

Die untersuchten Bereiche umfassten die Neurophysiologie von Dopamin im Gehirn, genetische Einflussfaktoren, Umwelteinflüsse, funktionelle-, sowie strukturelle cerebrale Besonderheiten. Auf Basis dieser Einteilung dienen die nachfolgenden Abschnitte dazu, einen aktuellen Stand zu den jeweiligen Bereichen zu erfassen. Im Anschluss findet sich eine Übersicht aktueller Erkenntnisse zu funktionellen Besonderheiten bei Schizophrenie.

1.3. Entwicklungen in der neurophysiologischen Forschung

Im neurophysiologischen Forschungsblickpunkt stehen neben dopaminergen zunehmend auch Veränderungen glutamaterger Signalwege. Um Howes et al. sammelte eine Forschungsgruppe zu Veränderungen dieser beiden Transmissionspfade bei Schizophrenie in den letzten Jahren gezielt Studienergebnisse (Howes et al. 2015). Der folgende Abschnitt fasst bisherige Forschungsinhalte dazu zusammen und beschreibt die Erkenntnisse der genannten Arbeitsgruppe.

1.3.1. Dopamin als bedeutender Neurotransmitter

Veränderungen dopaminerger Areale im Gehirn hatte man sich in der dritten Version der Dopamin-Hypothese bereits gewidmet. Durch Techniken wie der Positronen Emissions Tomographie (PET), der Single Photon Emission Computerized

Tomography (SPECT) und der Hirn-Protonen Magnetresonanztomographie (1H-MRS) kann seit einigen Jahren der Gehirnstoffwechsel in vivo untersucht werden.

Die Forschungsgruppe um Howes et al. konzentrierte in der dritten Version der Dopamin-Hypothese und in den folgenden Jahren Hinweise auf Veränderungen des Dopamin-Signalweges bei Schizophrenie (Howes und Kapur 2009b; Howes et al. 2009; Howes et al. 2012b).

Der bisher belastbarste Befund, der sich in Korrelation mit Schizophrenie finden ließ, sind präsynaptisch erhöhte Dopamin-Level im Striatum. Dies kann inzwischen auch durch große Meta-Studien (Howes et al. 2012a) bekräftigt werden. Präsynaptisch erhöhte Dopamin-Level im Striatum sind allerdings besonders bei akuten Psychosen und in Korrelation zu Prodromalsymptomen zu beobachten (Howes et al. 2009). In der dritten Version der Dopamin-Hypothese führte das zu der Aussage, dass die Dopamin-Hypothese aktuell lediglich eine verlässliche Hypothese zu Psychosen im Rahmen von Schizophrenie sei.

In der Forschung zu Dopaminstoffwechsel und -Rezeptoren bei Schizophrenie erlangt man bisher heterogene Ergebnisse. Seit langem werden erhöhte D2 Rezeptordichten beobachtet (Mackay et al. 1982; Kaalund et al. 2014), allerdings in Metastudien nur bedingt mit kleinen Effektgrößen bestätigt (Howes et al. 2012b). Seit 2006 weiß man außerdem von verschiedenen Zuständen des D2 Rezeptors (niedrig/D2Low- und hochaffin/D2High) bescheid, mit einer wahrscheinlichen Erhöhung der D2High-Rezeptoren bei Schizophrenie (Seeman et al. 2006; Seeman 2013).

Mehrfach beobachtet worden ist eine erhöhte Dopamin Synthese Kapazität (DSC) in Zusammenhang mit Schizophrenie (Fusar-Poli und Meyer-Lindenberg 2012; Howes et al. 2012b). Die Erhöhung trat dabei besonders mit Symptomeintritt auf (Howes et al. 2011a) und zeigte einen Zusammenhang mit Prodromalsymptomen (Howes et al.

2011b) – sie könnte also in Zukunft Hinweise auf die Entwicklung von Schizophrenie oder Vulnerabilität zu ihr geben.

Diese punktuellen Beobachtungen sind allerdings noch keine vollständigen Erklärungen für die Funktionen und Veränderungen des Dopamin-Signalweges bei Schizophrenie. Auf pharmakologischer Ebene wird dies zum Beispiel durch das Nicht-Ansprechen einiger Patienten auf dopaminerg wirkende Medikamente deutlich (Kapur et al. 2000; Mortimer et al. 2010). Stahl (Stahl 2013) wies 2013 darauf hin, dass D2-Antagonisten zudem auch auf Serotonin, Histamin, Norepinephrin und Acetylcholin-Signalwege wirken. In Zukunft werden also voraussichtlich weitaus komplexere Erklärungsmodelle als bloße Neurotransmitter-Wirkpunkte notwendig sein.

1.3.2. Glutamat als bedeutender Neurotransmitter

Weitere Schritte in Richtung eines komplexeren Erklärungsmodelles macht die Forschung mit der Öffnung der Dopamin-Hypothese. In der zuvor genannten Meta-Studie von 2015 (Howes et al. 2015) wird von führenden Forschern neben Dopamin auch Glutamat als bedeutender Neurotransmitter für Schizophrenie angesehen.

Schon seit Mitte des 20. Jahrhunderts wurde eine Verbindung zwischen Schizophrenie und glutamatergen Veränderungen im Hirn vermutet (Kitzinger et al. 1949). Schizophrenie-ähnliche Symptome bei Einnahme von NMDA-Antagonisten (Krystal et al. 1994; Morgan und Curran 2006; Javitt 2007) erhärteten mitunter diese Annahme. Erste wirkliche in vivo Nachweise konnten allerdings erst in den letzten Jahren gefunden werden.

Die NMDA-Rezeptor-Dysfunktion (Stone et al. 2007) ist dabei das aktuell deutlichste Korrelat zur Schizophrenie. In ihrer Entstehung spielen wahrscheinlich chronische Veränderungen der Glutamat-Transmission eine Rolle (Hammond et al. 2014). Die am ehesten betroffenen Regionen sind insbesondere der anteriore cinguläre Cortex, mit erhöhtem Glutamat (Bartha et al. 1997; Théberge et al. 2002; Tibbo et al. 2004; Stone et al. 2009; Marsman et al. 2011; Tandon et al. 2013a), der Thalamus (Olney und Farber 1995; Stone et al. 2007), und mit erniedrigtem Glutamat vereinzelt der Nucleus caudatus (Tandon et al. 2013a) und Hippocampus (Pilowsky et al. 2006; Schobel et al. 2013).

In Pharmakologischen Studien konnten vereinzelt Residual- und Negativ-Symptome durch Gabe glutamaterger Pharmatherapie reduziert werden (Tsai und Lin 2010; Umbricht et al. 2014). Weiterhin fand man heraus, dass bei Schizophrenie GABAerge Interneuronen in ihrer Funktion beeinflusst werden, wodurch besonders die inhibitorische Kontrollfunktion des präfrontalen Cortex beeinflusst war (Homayoun und Moghaddam 2007). Howes et al. (Howes et al. 2015) stellten insgesamt die NMDA Hypofunktion hypothetisch in Beziehung zu negativen und kognitiven Symptomen.

1.3.3. Interaktion von Dopamin und Glutamat

Zusammenfassend zeichnet sich eine Gegenseitige Beeinflussung von Dopamin- und Glutamat-Signalwegen ab (Laruelle 2014). Eine präsynaptische Dopamin-Erhöhung wird vorwiegend in Zusammenhang mit positiven Symptomen, eine NMDA-Hypofunktion in Zusammenhang (vermutlich präfrontal und hippocampal) mit negativen und kognitiven Symptomen gebracht. Dabei werden dopaminerge Neurone zum Teil glutamaterg reguliert und reagieren sensibel auf Veränderungen der Glutamat-Transmission (Miller und Abercrombie 1996). Auch umgekehrte Beeinflussungen sind bekannt.

Eine NMDA-Hypofunktion – so die Hypothese – könnte durch fehlende Regulation des Dopamin-Systems anfälliger für äußere Einflüsse wie psychische- oder Substanzstimuli machen und in der Entstehung der Schizophrenie mitwirken.

1.4. Genetische Einflussfaktoren

Genetische Einflüsse gelten bei der Entstehung von Schizophrenie als gut belegt. Empirisch sprechen dafür das hohe Erkrankungsrisiko bei zwei erkrankten Elternteilen (40%), bei Verwandten 1. Grades (10%), sowie die hohe Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen (45-60%) (Sadock et al. 2005; Möller et al. 2015). Im Sinne des Vulnerabilitäts-Stress-Modells (**s. 1.2.; Abbildung 1**) legen damit genetische Veränderungen die Grundlage für die Ausbildung einer Schizophrenie.

In der anfänglichen Genforschung versuchte man, mit der Krankheit korrelierende Gen-Veränderungen gezielt anhand einzelner Kandidaten-Gene nachzuweisen. Dass die Ansätze früherer Studien jedoch eine niedrige Aussagekraft hatten, konnte inzwischen mehrfach gezeigt werden (Sanders et al. 2008; Collins et al. 2012; Farrell et al. 2015).

Nicht nur gibt es bereits jetzt über 1000 Gene, die recht sicher mit schweren psychischen Störungen verknüpft werden. Die Forschung wird noch dazu erschwert durch beispielsweise Bias in der Veröffentlichung (Ioannidis et al. 2001), unsichere Annahmen in der Pathophysiologie der Schizophrenie (**s. 1.2.1**), psychologische Überschneidungen zu anderen Krankheitsbildern und die für die Krankheit angewandten Diagnosekriterien (**s. 1.1.3**). Bei bisherigen Kandidaten-Gen-Studien fehlte, wie sich herausstellte, zudem die Teststärke für verlässliche Aussagen.

Durch ständig wachsende Gen-Datenbanken und neue Analysemöglichkeiten, eröffnet das aktuelle Verfahren der Genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) immer mehr Erkenntnisse über genetische Korrelate zur Schizophrenie.

Die Schizophrenie-Arbeitsgruppe des Psychiatric Genomics Consortium (PGC) veröffentlichte 2014 (Ripke et al. 2014) eine große Metastudie, in die 36.989 Patienten und 113.075 Kontrollen eingeschlossen wurden. Es konnten 108 mit Schizophrenie korrelierende Gen Loci ausgemacht werden, wovon einige höchstwahrscheinlich für wichtige Verknüpfungen der cerebralen Neurotransmission kodieren. Vornehmlich fand man dabei Veränderungen an Anlagen für dopaminerge Transmission (u.a. DRD2), glutamaterge Transmission (u.a. GRM3) und spannungsregulierten Kalziumkanälen (CACNA1C, CACNB2, CACNA1I) (**Abbildung 2**).

Pers et al. (Pers et al. 2016) wendeten auf denselben Datensatz in einer Folgestudie die DEPICT-Technologie (Pers et al. 2015) an, mit der sie Hinweise auf genauere biologische Pfade der Genexpressierung darstellen wollten (**Abbildung 3**). Spannend war hierbei die Analyse, dass besonders Gene betroffen waren, welche in der Entwicklung bestimmter Hirn-Areale beteiligt sind (Cortex, frontaler Cortex, anteriorer cingulärer Cortex, Nucleus accumbens, Nucleus caudatus). Dazu zählte auch der Nucleus accumbens, der als zentrale Region im Belohnungssystem des Gehirns angesehen wird (Ikemoto und Panksepp 1999; Salamone et al. 2005).

Abbildung 2 (Ripke et al. 2014):

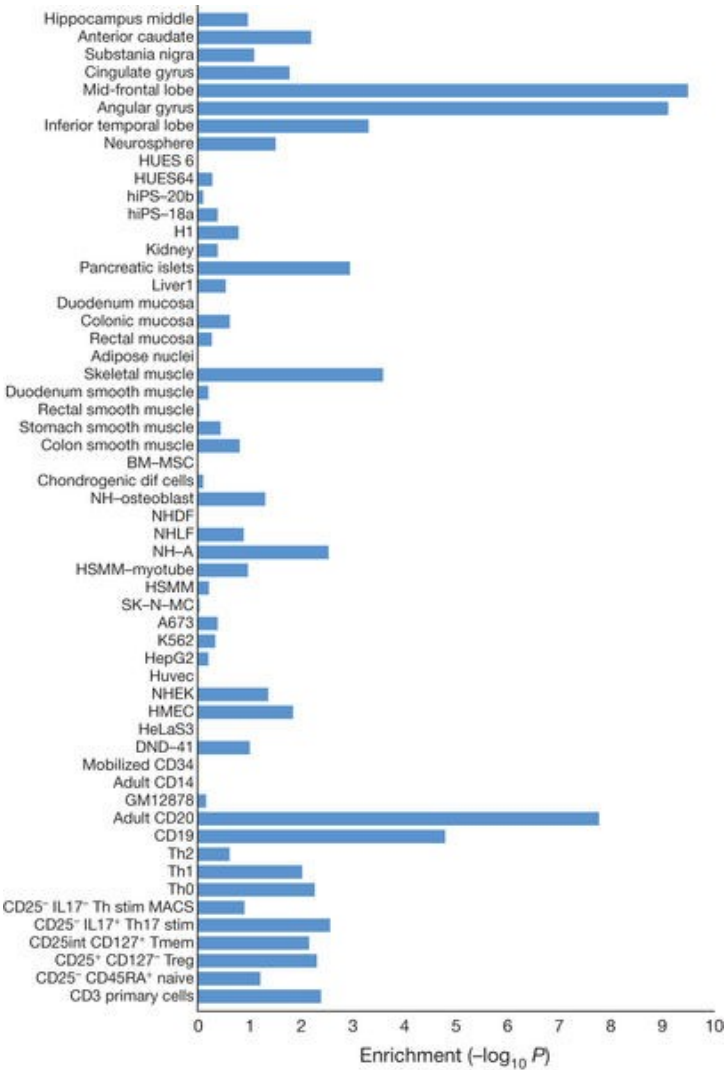
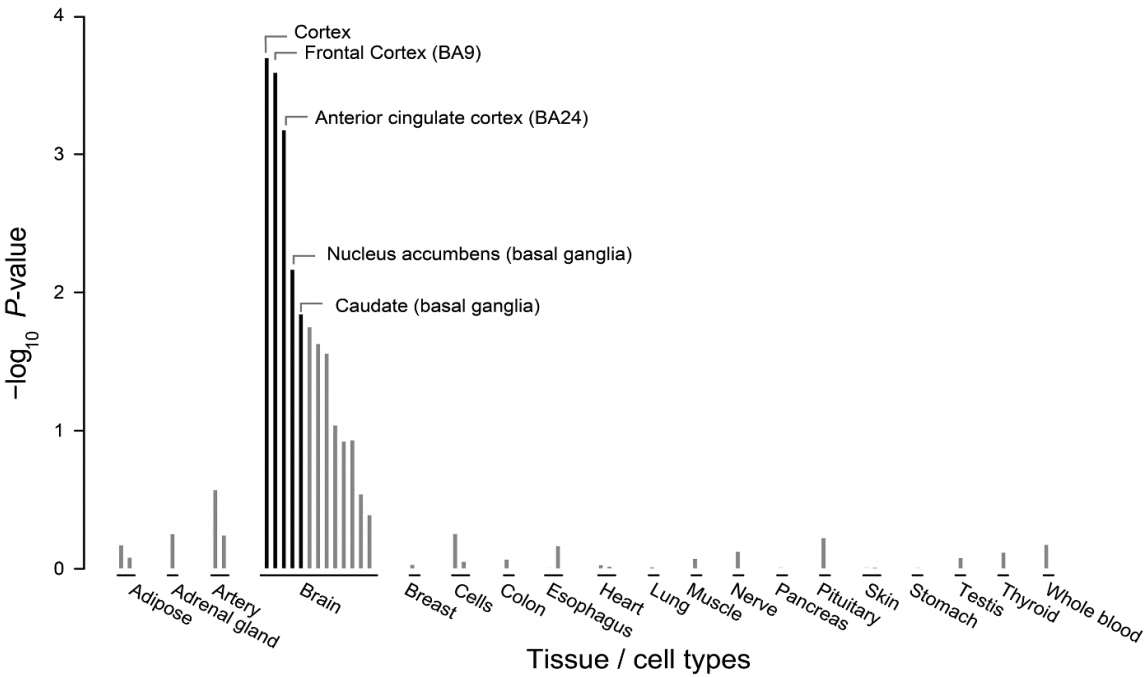


Abbildung 3 (Pers et al. 2016):



Einen Dämpfer für die zuvor genannten Forschungsbereiche brachte 2017 eine Studie von Johnson et al. (Johnson et al. 2017). Auch hier wurde der große Gen-Datensatz der PGC ausgewertet, allerdings mit abweichenden Ergebnissen:

Man analysierte die bisherigen Erkenntnisse und Korrelationen von Kandidatengenen (einschließlich der neueren GWAS) nochmals. Neben Vergleichen mit Korrelationen zu Diabetes mellitus Typ 2 und Körperhöhe, untersuchte man die bisher prominentesten, mit Schizophrenie korrelierten Gen-Loci, als Cluster.

Schlussendlich konnten für die meisten bisher erforschten Polymorphismen keine belastbaren Ergebnisse erbracht werden. Die bisher für Schizophrenie als hochsignifikant angesehenen Genvariationen in DRD2, KCNN3, und GRM3 wurden zwar bestätigt – allerdings fielen in der gleichen Beobachtung hunderte Gene auf, an denen Variationen noch höhere Signifikanz zeigten.

Nach aktuellem Stand bleiben die genetischen Einflüsse bei Schizophrenie weiterhin offensichtlich. Welche Arten von Veränderung jedoch welchen Einfluss ausüben, bedarf weiterer Forschung.

1.5. Umwelteinflüsse

Auch wenn die genauen Zusammenhänge oft noch unklar sind, gibt es viele äußere Einflussfaktoren, die mit Schizophrenie in Verbindung gebracht werden.

Einige von ihnen wurden in den Kategorien „Psychosoziale Faktoren“, „Faktoren in der Neuronalen Entwicklung“ und „Substanzeinflüsse“ in der letzten Version der Dopamin-Hypothese erwähnt (Howes und Kapur 2009a), seitdem erfolgten weitere Ausarbeitungen (van Os et al. 2010; Brown 2011; Schmitt et al. 2014).

Davis et al. brachten viele Faktoren 2016 in einer „Multiple-Hit“ Hypothese mit Vulnerabilitäts-Konditionen in Verbindung (Davis et al. 2016). In dieser Erweiterung der „Two-Hit-Hypothese“ erklärt man sich die Entstehung der Schizophrenie durch mehrere Einflussimpulse in verschiedenen vulnerablen Phasen der neuronalen Entwicklung, die jeweils den Krankheitsverlauf ebnen. Der folgende Abschnitt fasst einige dieser „Impulse“ zusammen.

1.5.1. Psychosoziale Einflüsse

Epidemiologische Studien zeigen, dass psychosozialer Stress eine Einflussgröße in der Entstehung von Schizophrenie ist. Studien an großen Populationen (van Winkel et al. 2008) und an Flüchtlingen (Cantor-Graae 2007), ergaben erhöhte Psychose-Risiken für Urbanizität (Geborensein und/oder Aufwachsen in der Großstadt), Migrationshintergrund im Allgemeinen, soziale Diskriminierung und bei frühem Auftreten von kritischen Lebensereignissen (Morgan und Fisher 2007). Auch die emotional verstärkte Wahrnehmung von kritischen Lebensereignissen oder Alltags-Stress (Myin-Germeys und van Os 2007) sind mit erhöhtem Risiko verbunden.

Lange Zeit zählten Traumata in der frühen Entwicklung als Risikofaktor, inzwischen wird die Kausalität jedoch in Frage gestellt. So sei ein Zusammenhang von Traumata lediglich zu positiven Symptomen gegeben und Überschneidungen zu anderen Krankheitsbildern wie der Anpassungs- oder Posttraumatischen Belastungsstörung seien nicht ausreichend berücksichtigt worden (Spauwen et al. 2006; Morgan und Fisher 2007).

Weitere Faktoren, wie ein niedriger sozio-ökonomischer Status, können vermutlich ebenfalls nicht kausal (Corcoran et al. 2009), dafür aber mit Hilfe der Sozialen-Drift-Hypothese erklärt werden, der zufolge verschlechterte Lebensumstände als Folge der Erkrankung wahrscheinlicher werden (Dohrenwend et al. 1992; Möller et al. 2015).

Diese psychosozialen Faktoren werden zusammengefasst als „social defeat“, also sozialer Rückzug, und als großer Anteil der Schizophrenie-Entwicklung angesehen (Selten und Cantor-Graae 2005).

Sowohl in Tierversuchen als auch in PET-Studien am Menschen konnte bereits die Beobachtung gemacht werden, dass chronischer Stress und soziale Isolation mit Schizophrenie-ähnlichen, dopaminergen Veränderungen einhergehen (Howes und Kapur 2009c). Betroffen scheinen hierbei insbesondere im Belohnungssystem beteiligte Strukturen wie das (ventrale) Striatum und der präfrontale Cortex (Jens C. Pruessner et al. 2004; Lataster et al. 2011), wobei sich Hinweise auf einen Zusammenhang insbesondere mit negativen Symptomen zeigten (Alexandra Soliman et al. 2008). Howes et al. fassten bisherige Untersuchungen in der Beobachtung zusammen, dass chronischer, unausweichlicher Stress die dopaminerge Responsivität des mesostriatalen Systems eher verringert, wobei intermittierender, vermeidbarer Stress eher zu einer Sensibilisierung führt (Howes et al. 2017).

Lederbogen et al. konnten außerdem eine abnormale Hirnentwicklung bei Vorliegen von stress-induzierenden Faktoren wie Migration oder Urbanizität feststellen. Besonders das anteriore Cingulum war hier betroffen (Lederbogen et al. 2011).

1.5.2. Einflüsse in der neuronalen Entwicklung

In diversen geburtshilflichen Studien und Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass bereits pränatal und in der frühkindlichen Entwicklung multiple Faktoren in die spätere Entwicklung von psychischen Erkrankungen einwirken (Schmitt et al. 2014).

Maternaler Stress (Huttunen und Niskanen 1978; Khashan et al. 2008) - sei er somatisch oder psychisch - kann sich auf die neuronale Entwicklung des Kindes auswirken und die Entstehung von Schizophrenie begünstigen (Markham und Koenig

2011). Als mögliche Auswirkung von maternalem Stress zeigte sich eine veränderte Expression von Dopamin-Rezeptoren (Zohsel et al. 2014), in Tierversuchen ließen sich noch bis ins Erwachsenenalter reichende Veränderungen der dopaminergen und glutamatergen Neurotransmission in kortiko-striatalen und kortiko-limbischen Signalwegen beobachten (María Alejandra Berger et al. 2002).

In der Forschung fielen auch Zusammenhänge von maternalen Mangelzuständen zu Schizophrenie-begünstigenden Fehlentwicklungen auf. Pränatale Unterernährung (Susser et al. 1996; Hoek et al. 1998; Xu et al. 2009) und Mangel an Folsäure (Stampfer et al. 1997; Jones et al. 1998; Cannon et al. 2002), Eisen (Insel et al. 2008) oder Vitamin D (McGrath et al. 2003; McGrath et al. 2010) zeigten hier besondere Auffälligkeit. Paternal ergaben sich Zusammenhänge zwischen hohem Alter und Schizophrenie-Risiko beim Kind (Miller et al. 2010).

Perinatal stellen besonders Geburtskomplikationen ein Risiko dar. Die stärksten Effekte haben dabei die Entbindung per Sectio caesariae, die Plazenta-Ablösung und alle Formen der Hypoxie während der Geburt (Zornberg et al. 2000; Cannon et al. 2002). Früh postnatal wird niedriges Geburtsgewicht mit komplikativer Schwangerschafts-Umgebung in Verbindung gebracht und stellt ein Risiko für die neuronale Entwicklung dar (Fineberg et al. 2012). Ein niedriges Geburtsgewicht erhöht auch das Infektionsrisiko bei Neugeborenen, wobei Infektionen mit diversen Erregern (Viren der Herpes-Familie, Rubella, Toxoplasmose, Syphilis) für sich einen Risikofaktor für die Entwicklung psychischer Erkrankungen darstellen (Remington et al. 2006; Brown und Derkits 2009; Hagberg et al. 2012). Neben dem Risiko für Schizophrenie wird bei diesen Infektionen auch die Wahrscheinlichkeit auf mentale Retardierung sowie sensorische und neuromorphologische Anomalien erhöht. Die neurophysiologischen Beeinträchtigungen perinataler Einflüsse bedürfen zwar noch

weiterer Forschung, es deutet sich jedoch auch hier eine deutliche Beeinflussung in der dopaminergen Transmission an (Boksa und El-Khodori 2003). Giannopoulou et al. fassten zusammen (Ioanna Giannopoulou et al. 2018), dass perinatale Ischämie zu langfristigen Veränderungen zentraler dopaminerger Strukturen führen kann. Besondere Beobachtungen waren vermehrte dopaminerge Neuronen in der Substantia nigra und dem ventralen Tegmentum (Ventral Tegmental Area, VTA) sowie erhöhte Tyrosin-Hydroxylase-Konzentrationen (Erstes Enzym der Dopaminsynthese).

Die Exposition mit neurotoxischen Stoffen wie Blei erhöht besonders im jungen Alter ebenfalls das Erkrankungsrisiko für Schizophrenie (Opler et al. 2004), wobei die Einflüsse auf die Neurotransmission noch genauerer Erforschung bedürfen.

1.5.3. Sonstige Einflüsse

Interessant bleiben für die Forschung weiterhin psychoaktive Substanzen und ihr Bezug zu Schizophrenie. Die bereits länger bekannte Korrelation von Cannabis-Konsum zu erhöhtem Schizophrenie-Risiko (Andréasson et al. 1987; Zammit et al. 2002) wurde in der Vergangenheit besonders mit Konsum in der Adoleszenz und genetischer Vulnerabilität in Zusammenhang gebracht (Caspi et al. 2005). 2015 konnte von French et al. eine Verbindung zwischen genetischer Risikobehaftung, früh-adoleszentem Cannabis-Konsum und einer Reduktion der Cortex-Dicke gezeigt werden (French et al. 2015). Genetisch scheint außerdem eine gemeinsame Ätiologie von Cannabis-Konsum und Schizophrenie-Vulnerabilität vorzuliegen (Power et al. 2014). Es ist also nicht notwendigerweise der Fall, dass der Cannabis-Konsum kausal einer Schizophrenie zuvor geht oder umgekehrt.

In den Strukturen des Belohnungssystems geht der Konsum psychoaktiver Substanzen mit funktionellen Veränderungen einher (Chen et al. 2010; Schneider et

al. 2012), wobei insbesondere mesolimbische Strukturen wie die VTA und der Nucleus accumbens betroffen sind. Unter Anwendung von Substanzen wie Kokain, Morphin und Nikotin zeigen sich veränderte Rezeptoren-Dichten an dopaminergen und glutamatergen Neuronen, welche für eine Beeinflussung der Neuroplastizität und damit eine maßgebliche Beeinträchtigung der Belohnungsverarbeitung sprechen.

Mit der zunehmenden Betrachtung glutamaterger Signalwege wird die Forschung in den nächsten Jahren vermehrt auch weitere Substanzen wie den NMDA-Antagonisten Ketamin untersuchen (Kegeles et al. 2000). Bei chronischem Konsum konnten hier wiederholt psychotische Symptome wie Wahn, Dissoziation und kognitive Einschränkungen beobachtet werden, die der Schizophrenie gleichen (Morgan et al. 2009; Stone et al. 2014).

1.5.4. Interaktion von Umwelteinflüssen und Genetik

Frühe Einschätzungen gingen von einer knapp 80-prozentigen Erblichkeit der Schizophrenie aus (Sullivan et al. 2003). Zunehmend nahm man jedoch an, dass Umwelteinflüsse ebenfalls großen Anteil in der Pathogenese haben und dass eine Interaktion zwischen ihnen und der Genetik besteht (Schwartz und Susser 2006). Diese könnte sich zum Beispiel so äußern, dass genetisch ein Zustand wie eine Geburtskomplikation begünstigt wird, der dann wiederum die Krankheitsentstehung bahnt.

Beständige Erkenntnisse zur Interaktion von Umwelteinflüssen und Genetik sind bisher jedoch schwer bis nicht auszumachen. Zwar zeigen vereinzelte Studien mögliche Konzepte wie den Zusammenhang von Immun-Komplementsystem zu Schizophrenie auf (Nimgaonkar et al. 2017) – die Unsicherheit zu den Forschungsmethoden der Genetik (**s. 1.4.**) relativiert jedoch deren Aussagekraft.

Hinzu kommen die Schwierigkeiten aus der Diagnostik und Überschneidungen zu anderen Erkrankungsbildern (**s. 1.1.3.**). Der Anspruch an zukünftige Studiendesigns ist also hoch und kann aktuell voraussichtlich noch nicht erfüllt werden (European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI) 2014).

Somit bleibt die Interaktion von Umwelteinflüssen und Genetik vorerst ein größtenteils unerschlossenes Forschungsfeld. Die Theorie der „Aberrant Saliency“ bündelt jedoch bereits jetzt diese Faktoren in einen Erklärungsansatz (**s. 1.7.1.**).

1.6. Strukturelle und funktionelle Hirnveränderungen bei Schizophrenie

1.6.1. Veränderungen der Hirnstruktur

Auch strukturelle Aberrationen im zentralen Nervensystem werden schon seit Längerem mit Schizophrenie in Verbindung gebracht (Christopher D Frith 1992; Möller et al. 2015). Waren genaue Aussagen zunächst auch durch technische Einschränkungen nur begrenzt möglich, zeigten sich in den letzten Jahren klare Tendenzen zu den bei Schizophrenie betroffenen Hirnstrukturen.

Die Arbeitsgruppe um Hajima et al. veröffentlichte 2012 eine große Metastudie mit insgesamt über 18000 Testsubjekten (Hajima et al. 2012) (**Abbildung 4**), in der ein Konsens aus Studien der vorangegangenen 14 Jahre gezogen wurde. Man fand in Korrelation zum Krankheitsprogress der Schizophrenie veränderte Hirnvolumina mit Verkleinerungen im intracranialen Volumen (ICV), totalen Hirnvolumen (TBV), totaler grauer und weißer Hirnmasse (WM, GM), Hippocampus, Thalamus und Nucleus caudatus. Vergrößert war das Liquorraum-Volumen (CSF), wobei dies mit einer Verminderung anderer Hirnvolumina in Verbindung gebracht wird. Bis auf den

Thalamus ($d = -0.68$) handelte es sich um geringe Effektstärken, die aber wegen Größe und Reproduzierbarkeit der Studien signifikant sind.

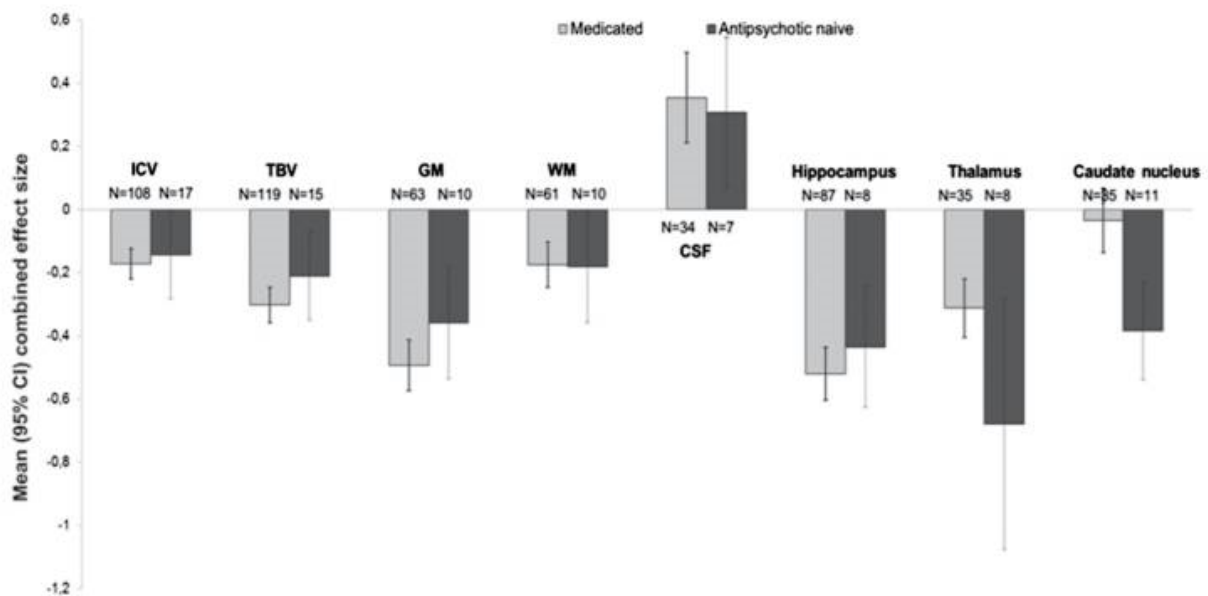
Das ENIGMA-Konsortium, ein Arbeitskollektiv für große neurowissenschaftliche Studien (ENIGMA), konnte mit van Erp et al. (van Erp et al. 2016) diese Beobachtungen zum Teil bestätigen und erweitern. In der MRT-basierten, kooperativen Studie fand man an 2028 Patienten ebenfalls signifikante Minderungen des Hirnvolumens in Hippocampus, Amygdala, Thalamus und Nucleus accumbens, wobei letzterer, wie zuvor genannt, mit dem Belohnungssystem assoziiert wird (Ikemoto und Panksepp 1999; Salamone et al. 2005).

Mit Fokus auf diese neue Beobachtung der subkortikal vergrößerten Hirnvolumina, bestätigten Okada et. al (Okada et al. 2016) unabhängig von der ENIGMA-Gruppe einige dieser Beobachtungen an MRT-Untersuchungen bei 884 Patienten.

Die aus Metastudien und groß angelegten, neuen Kooperationsstudien gesammelten Beobachtungen zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen Hirnvolumina-Veränderungen und dem Krankheitsprogress der Schizophrenie. Auch wenn die beobachteten Effekte teils klein sind, sind sie gut reproduzierbar und könnten durch die beschriebenen Lokationen in Zukunft interessante Aufschlüsse über die Pathophysiologie der Schizophrenie geben. Zwischen den ausgebildeten Hirnvolumina und bisher erforschten, genetischen Ko-Variablen zur Schizophrenie ergibt sich bislang (Franke et al. 2016) im Übrigen kein Zusammenhang.

Abbildung 4 (Haijma et al. 2012):

Comparison of Effect Sizes Between Medicated and Antipsychotic-Naive Patients With Schizophrenia



N = Anzahl der Studien mit entsprechendem Ergebnis

ICV = intracraniales Volumen, TBV = totales Hirnvolumen, GM & WM = totale graue und weiße Hirnmasse, CSF = Cerebrospinal Fluid / Liquorraum-Volumen

1.6.2. Funktionelle Hirnveränderungen und Schizophrenie

Die Etablierung der Forschung an Neurotransmittern und ihre direkte Verknüpfung zur Praxis durch Psychopharmaka hat den Forschungs-Schwerpunkt zur Schizophrenie in den letzten Jahrzehnten maßgeblich beeinflusst (s. 1.1.3).

Mittlerweile existieren mehrere Untersuchungstechniken, welche eine Untersuchung der Hirnfunktion in vivo ermöglichen. Neben den bildgebenden Methoden der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bzw. der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) zählt inzwischen auch das Elektroenzephalogramm (EEG) wieder zu den Untersuchungen der Wahl.

Im folgenden Kapitel werden gesammelte, aktuelle Beobachtungen zu den genannten Untersuchungsmethoden vorgestellt.

1.6.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Da eine Vielzahl von Bildgebungs-Studien durch Aufwands- und Kostenfaktoren eine kleine Teilnehmendenzahl aufweist, sind gesammelte Erkenntnisse essentiell für die Forschung.

Auf Basis der Beobachtung, dass strukturelle Abnormalitäten mit dem Grad der Konnektivität einer Region zusammenhängen (Crossley et al. 2014), führten Crossley et al. 2015 eine große Metastudie zur Hirn-Konnektivität bei Schizophrenie-Patienten durch (Crossley et al. 2015). Als Grundlage dafür dienten 314 fMRT-Studien, die man mit einem normativen Netzwerk aus 1641 Studien an gesunden Kontrollprobanden verglich (Crossley et al. 2013). Ziel war der Vergleich eines "schizophrenen" Konnektoms mit einem gemittelten Normal-Konnektom und die Frage, ob abweichende Über- oder Unteraktivierungen feststellbar sind. Im Falle simultaner Über- und Unteraktivierung verschiedener Regionen, wurden deren nicht-zufällige Verknüpfungen zueinander untersucht. Über verschiedene Aufgabentypen hinweg wurden in 82% der untersuchten Hirnregionen Unteraktivierungen und in 70% Überaktivierungen beobachtet (**Abbildung 5**).

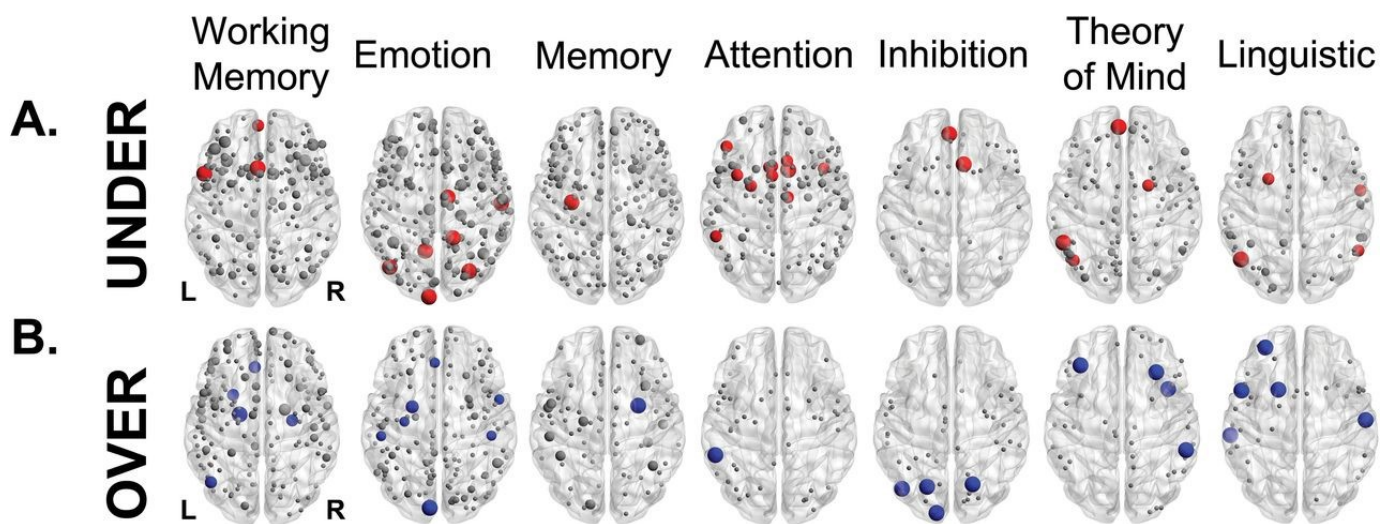
Dabei waren je nach Aufgabe deutlich unterschiedliche Areale betroffen. Es zeigte sich jedoch, dass Unteraktivierungen bei Schizophrenie besonders in Knotenpunkten ("Hubs") und deren dichten Netzwerken ("Rich Hubs") vorlagen. Diese Beobachtung könnte die These glutamaterger Beteiligung stützen, da diese durch ihre weitstreckige Vernetzung am meisten durch Veränderungen an diesen Knotenpunkten beeinträchtigt wären.

Eine weitere Beobachtung waren Überaktivierungen in zentralen dichten Netzwerken, welche besonders bei simultaner peripherer Unterstimulation auftraten. Dies deuteten die Forscher in einer möglichen Überkompensation zentraler Bereiche bei Defiziten in

der Peripherie. Zentrale Bereiche seien aufgrund weniger spezialisierter, variabler Funktionsweisen dafür geeignet (Crossley et al. 2013).

Insgesamt legen die Beobachtungen nahe, dass bei Schizophrenie aufgabenspezifische Defizite der Konnektivität vorliegen. Dabei seien kompensatorische Über- und Unteraktivierungen zu berücksichtigen.

Abbildung 5:



Anatomische Lage von Unter- und Überaktivierungen bei Schizophrenie, gelistet nach verschiedenen Aufgabentypen. Die Größe der Regionen richtet sich nach der Wahrscheinlichkeit des dortigen Auftretens von Unteraktivierungen (A.) und Überaktivierungen (B.) in den meist untersuchten Aufgabenbereichen.

Knotenpunkte in rot/blau repräsentieren die Orte, an denen abweichende Aktivierungen statistisch häufiger waren als ein Null Modell ($P < .01$, unkorrigiert), graue Punkte die Orte, an denen keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Es gab bei unterschiedlichen Aufgabenbereichen keine Konsistenz in der anatomischen Verteilung der abweichenden Aktivierungen.

1.6.4. Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)

Mithilfe der MRT wird bei der DTI das dreidimensionale Diffusionsverhalten von Wassermolekülen in einem räumlichen Bild dargestellt. Aus diesen Daten leitet man verschiedene Nervengewebe ab, da die Moleküle in Fasern der weißen Substanz schneller diffundieren.

Zu der relativ neuen Technik brachten Wheeler et al. 2014 Datensätze mehrerer Studien zusammen, an denen Patienten mit Schizophrenie untersucht worden waren (Wheeler und Voineskos 2014). Dabei wurden Patienten in verschiedene Krankheitsstufen eingeteilt (Chronisch, Erst-Episode, Hochrisiko), um Korrelate zum jeweiligen Status festzustellen.

Es zeigten sich sowohl bei chronischen-, als auch bei Erst-Episoden-Patienten Veränderungen des Fasciculus uncinatus, des superioren longitudinalen fasciculus, des Fasciculus arcuatus, des occipital-frontalen Fasciculus und der Fornix. Veränderungen des Cingulums, des Corpus callosums und der Capsula interna waren zwar bei chronischen Patienten mehrfach zu beobachten, führten bei Erst-Episoden-Patienten jedoch zu heterogenen Ergebnissen.

Auch Studien mit Hochrisiko-Patienten für Schizophrenie wurden mit einbezogen. Von den übereinstimmenden Beobachtungen aus den fortgeschrittenen Patientengruppen, bestätigten sich hier Veränderungen im superioren longitudinalen Faszikel (Karlsgodt et al. 2009; Clemm von Hohenberg et al. 2013).

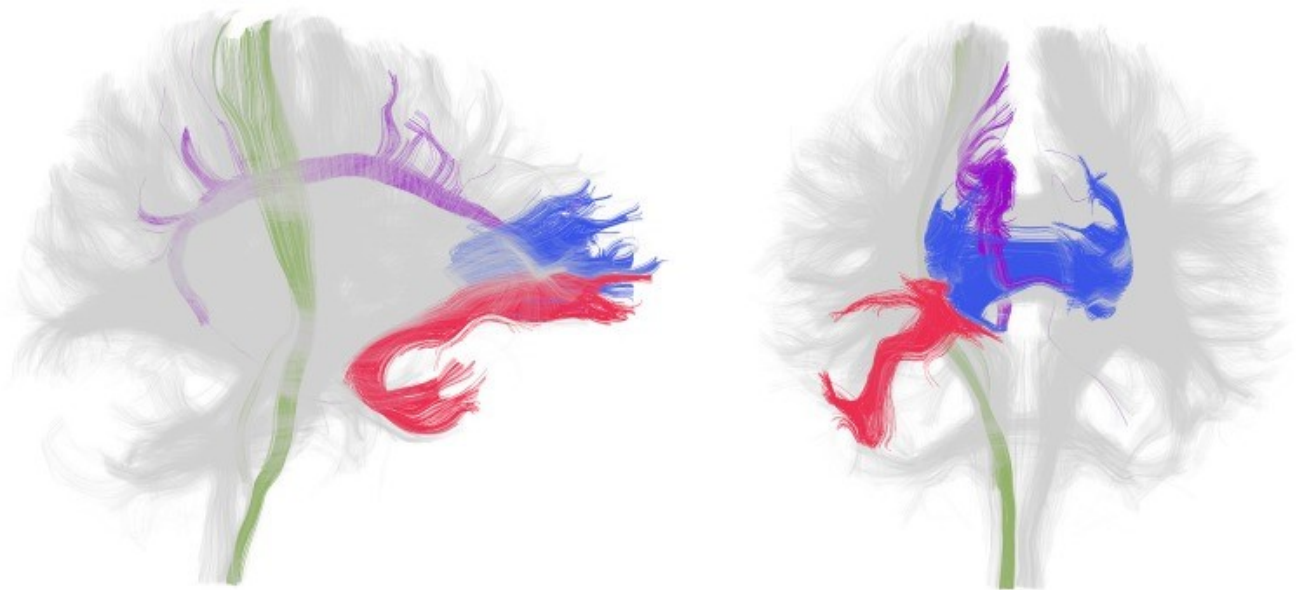
In zeitlich longitudinalen Vergleichsgruppen wurden nur teilweise Veränderungen nach Psychose-Beginn festgestellt (Bloemen et al. 2010; Carletti et al. 2012). Auch wenn dies nicht immer bestätigt werden konnte (Peters et al. 2010), fallen die konsistenten Veränderungen am superioren longitudinalen Faszikel auf. Dieser ist in seiner Entwicklung besonders dynamisch in der späten Adoleszenz und dem frühen

Erwachsenenalter beeinflussbar (Peters et al. 2012) und könnte diese Lebensphase zum wichtigen Ansatz für therapeutische Interventionen machen.

Bracht et al. (Bracht et al. 2014) fanden des Weiteren Hinweise darauf, dass negative Symptome bei Schizophrenie mit einer verminderten Konnektivität im Belohnungssystem korrelieren (z.B. zwischen VTA und Amygdala), während positive Symptome sich durch eine erhöhte Konnektivität darstellen könnten (z.B. zwischen Amygdala und Nucleus accumbens).

Die große Heterogenität der Studienergebnisse mittels DTI stellt allerdings ein Problem dar. Nicht nur die oft geringe Anzahl an Studienteilnehmenden und die diffuse Ausprägung der schizophrenen Symptomatik sind Teil dieser Problematik. Auch Faktoren wie technische Einflüsse bei Tabak-Konsum (Cullen et al. 2012) und Überschneidungen zu anderen Krankheitsbildern beeinflussen die Ergebnisse (Sussmann et al. 2009). Durch Vergrößerung der Studien und Austausch von Daten will man die Stärke der Beobachtungen künftig ausweiten. Neuere, präzisere Verfahren wie die MRT Technik der in vivo Neurite Orientation Dispersion and Density (NODDI) (Zhang et al. 2012), könnten durch genaue Darstellung von Dendriten- und Axon-Mikrostrukturen genauere Erkenntnisse liefern. Mit dieser Technik bestätigte sich bereits die aus Post-Mortem Studien bekannte verminderte dendritische Komplexität in anteriorem Cingulum und dorsolateralem präfrontalen Cortex bei Psychosen (Adkinson et al. 2017). Auch Nazeri et al. (Nazeri et al. 2017) fanden mittels dieser Technik Hinweise auf verminderte Leitungsfähigkeit (niedriger Graymatter Neurite Density Index (GM-NDI)) bei Schizophrenie-Patienten in den Bereichen des tiefen Temporallappens, des Hippocampus, sowie der parahippocampalen Gyri.

Abbildung 6: Bahnen der weißen Substanz, welche am häufigsten als abweichend bei Patienten mit chronischer Schizophrenie identifiziert wurden.



Laterale (links) und frontale (rechts) Sicht auf eine Traktographie des ganzen Hirns nach der „Clustering Methode“ (Voineskos et al. 2009) und visualisiert im 3D Slicer Programm an einem Beispiel-Subjekt. Der Faszikulus uncinatus (rot), das Cingulum-Bündel (Violett), Corpus callosum (blau, nur Genu dargestellt) und die Capsula interna (grün, nur Anteil des corticospinalen Traktes dargestellt) sind in Farbe dargestellt, der Rest der Bahnen in grau. Anzumerken ist, dass eine Abweichung in diesen Trakten bilateral gezeigt wurde, die Projektionen und Verbindungen hier aber zugunsten der Deutlichkeit nur rechts markiert wurden.

1.6.5. Elektroenzephalographie (EEG)

In der EEG-Untersuchung lassen sich elektrische Hirnströme kontinuierlich und mit hoher zeitlicher Auflösung analysieren (s. **3.4.1**). So können direkte Korrelationen zwischen Stimulus und Hirnaktivität gezogen werden. Die meisten der vorgenannten Erkenntnisse zu funktionellen Veränderungen bei Schizophrenie wurden per fMRT und DTI gewonnen. Hierbei ließen sich insbesondere Veränderungen der Konnektivität beobachten, welche auch die Strukturen des Belohnungssystems betrafen (s. **1.6.1.-1.6.4.**).

Unsere Forschungsgruppe erhoffte sich zusätzliche Einsichten durch Untersuchungen mit dem EEG, da es die schnellen Dynamiken der Hirnaktivität präziser einfängt (s. **3.4.1.**).

Die am besten untersuchten Reaktions-Signale sind dabei die Ereignis-korrelierten Potenziale (ERPs), und die Ereignis-korrelierten Oszillationen (EROs). Die daraus entstehenden Beobachtungen unterscheiden sich - insbesondere durch die Betonung der zeitlichen Dimension - wesentlich von denen anderer Bildgebungs- und Untersuchungsverfahren. Daher soll der kommende Abschnitt dazu dienen, die bisher gefundenen Auffälligkeiten in EEG-Untersuchungen aus der Schizophrenie-Forschung zu illustrieren.

Es wird außerdem anschaulich, warum das EEG als Untersuchungsmethode für den experimentellen Teil dieser Arbeit ausgewählt wurde.

Ereignis-korrelierte Potenziale (ERP):

Ereignis-korrelierte Potenziale (ERP) sind im EEG gemessene Stromstärke-Veränderungen in zumeist fester zeitlicher Abfolge auf interne oder äußere Stimuli. Die

Messungen befinden sich meist im Bereich von hundertstel oder tausendstel Sekunden. Langsamere Hirnprozesse sind bei diesem Versuchsdesign also kaum berücksichtigt. Dafür lassen sich auf Basis von elektrischen Potenzial-Verteilungen Schlüsse auf die räumliche Verteilung der neuralen Aktivität ziehen (Luck et al. 2011). Eine erhöhte räumliche Präzision lässt sich über Hinzunahme von Magneto-Enzephalographie- (MEG) oder MRT-Daten realisieren. Damit bieten ERPs laut Luck das Potenzial, für gestörte neuronale Prozesse als Biomarker zu fungieren und in Zukunft eventuell für Therapieansätze nutzbar zu machen. Hierfür wird es jedoch nötig werden, die vielen Fehlerquellen in der Datenerfassung zu reduzieren und die Inter-Individuellen Schwankungen des EEG auf klinischem Niveau einzuordnen (**s. 3.4.1**).

In Verbindung zum Auftreten von Schizophrenie wurden diverse ERP in der Vergangenheit ausführlich untersucht (Sur und Sinha 2009; Luck et al. 2011; Onitsuka et al. 2013). Veränderungen bei ERPs in der auditorischen Verarbeitung fand man für die Signale P300, P50 und N100 und in der visuellen Verarbeitung für die Signale P100, N170 und N400. Für die Mismatch Negativity (MMN), welche ein Zeichen für die Gesamtheit an ERPs bei einem abweichenden Stimulus gegenüber einem regelmäßigen Stimulus ist, finden sich inkonsistent reduzierte Amplituden.

Bisherige Messungen an bekannten ERPs geben also Hinweise auf wiederholt feststellbare Veränderungen der Hirnfunktion bei Schizophrenie. So ist insbesondere die Informationsverarbeitung verändert und wichtige Funktionen in Zusammenhang mit sozialer Interaktion sind eingeschränkt. Diese Veränderungen finden auf zeitlicher Ebene im Millisekunden-Bereich statt und setzen sich darin von den Erkenntnissen anderer Bildgebungsverfahren ab.

Potenziell könnten ERP in Zukunft zur Früherkennung genutzt werden, da sie oft schon in Prodromalstadien oder Erst-Episoden auffallend sind.

Ereignis-korrelierte Oszillationen (ERO):

Oszillationen bezeichnen den Schwingungs-Charakter elektrischer Aktivität. Im menschlichen Hirn wird sowohl hoch-frequenten (beta 13-30 Hz, gamma 30-80 Hz), als auch niedrig-frequenten Oszillationen (delta 1-4 Hz, theta 5-8Hz) eine grundlegende Rolle der kortikalen Informationsverarbeitung zugesprochen. Nach heutiger Auffassung erlauben sie die zeitliche und räumliche Synchronisation neuronaler Antworten und damit die Kommunikation verschiedener Hirnareale untereinander (Uhlhaas und Singer 2010).

ERO im Beta- und Gamma-Band:

Gamma-Oszillationen funktionieren in der Regel in inhibitorischer Wirkweise und sind so zum Beispiel eingebunden in der sensorischen Verarbeitung und in das Kurzzeitgedächtnis. Die Funktion und Kommunikation mittels Gamma-Rhythmen wird dabei einer Vielzahl unterschiedlicher Interneuronen zugerechnet (Whittington et al. 2011).

In Tierversuchen konnte eine Inhibition als Aktivierung der Gamma-Rhythmen besonders über GABAerge Neurone beobachtet werden, außerdem zeigte sich eine glutamaterge Abhängigkeit der Gamma-beeinflussenden Interneurone. Es ist jedoch davon auszugehen, dass verschiedene Hirnareale je verschiedene Mechanismen zur Entwicklung von Gamma-Rhythmen haben.

Viele neuronale Basis-Signalwege oszillieren regelhaft im Gamma-Band bei ca. 40 Hz, wie Untersuchungen an der Auditorischen Steady-State Antwort (ASSR) an gesunden Probanden zeigten (Onitsuka et al. 2013).

Bei Schizophrenie-Patienten fand man hingegen erniedrigte Power der ASSR, außerdem zeigten Patienten in einem Sprach-Paradigma veränderte Reaktionen bei Sprache gegenüber Geräuschen. Oszillationen der linken Hemisphäre waren verzögert und hatten verminderte Power nach 0-50ms, nach 100-150 ms war die Power bei Sprache jedoch erhöht. Es könnte bei Schizophrenie also eine deutlich abweichende Sprach- und Datenverarbeitung vorliegen.

Je nach Versuchsparadigma konnten vereinzelt jedoch auch verstärkte Gamma-Oszillationen beobachtet werden (Barr et al. 2010). Eine Reduktion der Gamma-Power beobachtete man bei nicht-erkrankten Verwandten von Schizophrenie-Patienten. Möglicherweise existieren also verschiedene Endophänotypen, welche Oszillationen beeinflussen.

Diese Veränderungen sind auch in Verbindung zu Beeinträchtigungen der Beta-Oszillationen zu betrachten. Deren Funktion ist bei Gesunden oft eng synchronisiert mit den Gamma-Oszillationen, bei Schizophrenie jedoch häufig verändert (Uhlhaas und Singer 2010). Eine verminderte Synchronisation konnte während visuellen und auditorischen Aufgaben festgestellt werden. In Verbindung zu positiven Kernsymptomen der Schizophrenie stellte man aber auch erhöhte Amplituden und Phasen-Synchronisation fest. Im Resting State waren hochfrequente Oszillationen ebenfalls aktiver bei Patienten mit positiven Symptomen.

Auch diese Beobachtungen erlauben die Deutung einer gestörten Koordination neuronaler Aktivität bei Schizophrenie. Nicht nur die Informationsverarbeitung könnte so beeinträchtigt sein, positive Symptome könnten durch ungünstige Verstärkung oder Fehlkommunikation im hochfrequenten Bereich erst hervorgerufen werden.

ERO im Delta- und Theta-Band:

Auch Veränderungen tiefer Oszillations-Bänder wurden bei Schizophrenie-Patienten mehrfach beobachtet, jedoch mit größeren Inkonsistenzen (Hunt et al. 2017). Funktionell sind Delta- (0.4-4Hz) und Theta- (4-8 Hz) Oszillationen im Nicht-REM-Schlaf und Tiefschlaf involviert, aber auch im Wachzustand bei der Koordination kortikaler Aktivitäten wie zum Beispiel Entscheidungsfindung und Sprachverarbeitung. Sie sind insbesondere an der Interaktion von Thalamus und Cortex beteiligt und können die interkortikale Kommunikation beeinflussen.

Bisherige Forschungsgruppen fanden neben Erhöhungen auch Verringerungen der Delta-Power im Wachzustand. Ein Zusammenhang der Delta-Oszillationen mit einer gestörten kortikalen Konnektivität liegt also nahe. In Tierversuchen konnte beispielsweise gezeigt werden, dass NMDAR-Antagonisten (entsprechend der NMDA Hypofunktions-These, s. 1.3.2.) thalamische Delta-Oszillationen auslösen (Lisman 2016), welche wie eine Art funktionelle Diskonnektion wirkten. Diese Diskonnektion betraf besonders den Nucleus reuniens im Thalamus und könnte nach bisherigen Erkenntnissen maßgeblich das Arbeitsgedächtnis stören.

Dopamin-Antagonisten konnten im Thalamus über einen gegenläufigen Mechanismus abnormale Delta-Oszillationen unterdrücken – was einen Wirkansatz dieser Stoffklasse erklären könnte. Außer der möglichen kognitiven Einschränkung bleibt im Konkreten aber offen, welche Bedeutung Delta-Oszillationen für die Symptome der Schizophrenie haben (Lisman 2016).

Zusammenhänge von Theta-Oszillationen zu Schizophrenie sind bisher noch unklar, was auch auf die engen Verbindungen der verschiedenen Frequenzbänder untereinander zurückzuführen sein dürfte. Hunt et al. beschrieben eine enge Verzahnung der Funktion von Theta- und Gamma-Rhythmen gerade in hippocampalen und thalamocorticalen Bahnen, welche wiederum mit lokalen Delta-Rhythmen

interagieren. Mit Hinzunahme von MRT-Studien stellte sich zudem eine veränderte funktionale Konnektivität innerhalb des Default Mode Network (DMN) mit Beteiligung von insbesondere Delta- und Theta-Oszillationen bei Schizophrenie-Patienten heraus.

Kombinierte EEG-Untersuchungen:

Auch andere Forschungsgruppen konnten Erkenntnisse aus dem Zusammenschluss von EEG- und MRT-Daten gewinnen. Fusar-Poli et al. (Fusar-Poli et al. 2011) fanden einen Zusammenhang von Abnahme an weißer Substanz zu der Entwicklung psychotischer Symptome. Dieser korrelierte bei Patienten negativ mit der P300-Amplitude, bei Kontrollen positiv.

Für die Zukunft scheint es sinnvoll, die Techniken des EEG und MRT stärker zusammen zu bringen. Die in der Pathologie der Schizophrenie involvierten Konnektivitäts-Modalitäten könnten so vermutlich in einem größeren Kontext und mit hoher räumlicher Präzision zu Erkenntnissen führen.

Damit Oszillationen als Biomarker für Konnektivität in verschiedenen pathologischen Entitäten nutzbar zu werden, ist weitere Forschung unerlässlich (Uhlhaas et al. 2008).

1.7. Integrative Erklärungsmodelle zur Schizophrenie

1.7.1. Aberrant Salience-Hypothese

Die aktuell wohl angesehenste Hypothese zur Pathoätiologie der Schizophrenie ist die der "Aberrant Salience", also grob übersetzt die abweichende Interpretation von hervorstechenden Reizen (auch Salienz) (Kapur 2003; Heinz und Schlagenhauf 2010; Winton-Brown et al. 2014). Laut dieser These werden durch dopaminerge Dysfunktionen externe Stimuli vom Empfängerhirn falsch attribuiert, wirken also

beispielsweise gleichzeitig belohnend und unbekannt. Dies könnte dann dazu führen, dass die äußere Welt inkongruent zu den bestehenden inneren Modellen und Wertvorstellungen wahrgenommen wird. Die Welt erscheint verändert und fremd, ein Eindruck, den viele Betroffene in der Prodromal-Phase der Erkrankung schildern.

Wahnvorstellungen werden durch diese Skepsis gegenüber der Außenwelt begünstigt und in das existierende, abweichende innere Weltbild integriert. Größere Traumata könnten sogar unkontrollierbar stark gedeutet werden und zu positiven Symptomen führen. Negative und kognitive Symptome erklärt die These durch eine Art "weißes Rauschen" der Dopamin-Transmission. Wichtige und korrekte Wahrnehmungen werden dabei durch die abweichenden dopaminergen Ausschüttungen verzerrt und abgeschwächt, wodurch eine "Eintrübung" des Verhaltens entsteht.

Die in der Dopamin-Hypothese involvierte Forschergruppe um Howes et al. sieht die Aberrant Salience-Hypothese als schlüssig zu früheren Beobachtungen zu Neurotransmittern bei Schizophrenie an (Howes und Nour 2016). Hierbei steht Dopamin weiterhin als letztendlich vermittelnder Neurotransmitter im Fokus. Eine glutamaterge Beteiligung scheint den Pathomechanismus ebenfalls maßgeblich zu beeinflussen, wie z.B. auch Howes et al. bereits beschrieben (Howes et al. 2015).

Für die Untersuchung der These ist es in Zukunft wichtig, die Umweltinteraktion, zum Beispiel in Form von Reaktionen des Belohnungssystems, auf äußere Stimuli zu untersuchen. Im fMRT konnten hier bereits Abweichungen in Belohnungsreaktionen gemessen werden, die diese These unterstützen (Murray et al. 2008). Diese Beobachtungen um andere Untersuchungstechniken, wie zum Beispiel das EEG, zu erweitern, war ebenfalls mit dieser Arbeit beabsichtigt.

1.7.2. Die Dysconnection-Hypothese

Die Dysconnection-Hypothese wurde zum Ende des letzten Jahrhunderts (Weinberger 1993; Friston und Frith 1995) formuliert und hat aufgrund der Forschungsentwicklung der letzten Jahre erneutes Interesse auf sich gezogen (Friston et al. 2016). Sie strebt ebenfalls einen Erklärungsansatz zwischen neuronaler Pathophysiologie und Symptombildung bei Schizophrenie an. Anstelle von betroffenen Neurotransmitter-Endstrecken (wie z.B. Dopamin-Ausschüttung), wird jedoch von einer abweichenden Modulation der Konnektivität im Gehirn ausgegangen. Die Mechanismen dahinter betreffen regulierende Funktionen wie den Glutamat-Signalweg oder andere Veränderungen, die die synaptische Wirksamkeit beeinflussen. Erst durch diese abnormale Modulation von Synapsen würden dann die bei Schizophrenie veränderten Hirnstrukturen ("white matter changes") oder Veränderungen der Neurotransmitter-Level herbeigeführt werden.

Gestützt sehen sich die Vertreter dieser These in zunehmenden Erkenntnissen zu veränderter Konnektivität (**s. 1.6.2/3**) und Hinweisen aus der genetischen Forschung, die Zusammenhänge zwischen NMDA-Signalweg-Veränderungen und Schizophrenie vermutet (Friston et al. 2016).

Besonders ist auch die gefolgerte Deutung in der neusten Version der Dysconnection-Hypothese: Diese Hypothese besagt, dass das Gehirn ein statistisch arbeitendes Organ ist (Clark 2013), welches die Außenwelt ständig anhand ihrer Plausibilität vorhersagt ("predictive coding") und damit vergleicht. Dieser Abgleich wird zwischen hierarchisch höhergelegenen Erkenntnissen oder Ansichten und niedrigergelegenen sensorischen oder gedanklichen Informationen gemacht.

Wäre die Neuromodulation in einem Gehirn dieser Funktionsweise betroffen, könnte dieses Gehirn keine plausiblen Vorhersagen mehr über die Außenwelt anstellen und würde durch Fehlregulationen zu falschen Schlüssen kommen, die den inneren

Konzepten entsprechen – so wäre auch das Entstehen schizophrener Symptome denkbar.

So einleuchtend diese Hypothesen wirken, sind sie doch zum Teil von mehreren unsicheren Annahmen abhängig. Sie widersprechen sich auch nicht notwendigerweise, sodass es in Zukunft zum Zusammenlegen verschiedener Anteile kommen könnte. Sollte man zu der Erkenntnis gelangen, dass dem Krankheitsbild Schizophrenie verschiedene, abgrenzbare Entitäten zugrunde liegen, lassen sich mithilfe der unterschiedlichen Herangehensweisen möglicherweise einzelne Pathomechanismen erklären.

Für weitere Erkenntnisse werden Entwicklungen der Diagnostik, der Genetik und der funktionellen Untersuchungsverfahren sicherlich Gewinn bringen. EEG-Studien zu oszillatorischen Phänomenen in verschiedenen Frequenzen eignen sich im Besonderen zur Untersuchung der Dysconnection-Hypothese der Schizophrenie, weil die damit untersuchbaren Synchronisationsvorgänge im Gehirn einen Mechanismus der Zusammenarbeit von Hirnregionen darstellen.

1.8. Das Belohnungssystem

1.8.1. Kurzübersicht: Das Belohnungssystem

Belohnung ist in den Neurowissenschaften ein weit gefasster Begriff. Jeder interne oder externe Stimulus, der ein Verhalten in uns auslöst oder begünstigt, kann als Belohnung verstanden werden (Schultz 2015). Sie ist also eine Art Bewertungssystem des Gehirns und damit wichtige Schaltzentrale zwischen dem Individuum und der Außenwelt.

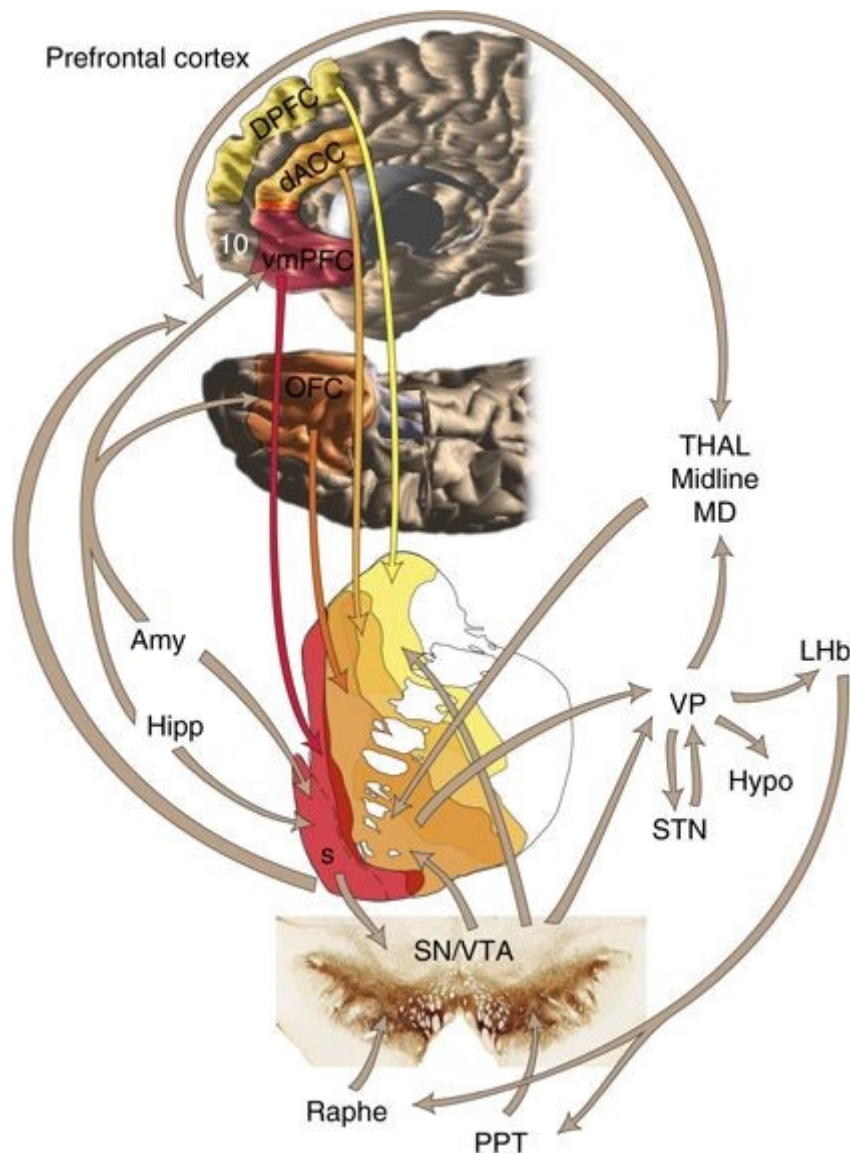
Mitte des letzten Jahrhunderts gelang man zu der Überzeugung, dass der Ursprung unserer Motivationen im ZNS liegen müsse (Hebb 1955). Vorangegangen waren Tierversuche, in denen sich durch Gehirn-Stimulation – besonders im Septum - eine Beeinflussung des Verhaltens hervorrufen ließ (Olds und Milner 1954). Man beschrieb diese Handlungsmotivation als "drive", und er stellte sich als beeinflussbar durch diverse affektive Prozesse wie Geschmack oder Neigung heraus (Young 1959). Außerdem zeigte sich, dass der Motivationsbildung biologische Vorgänge zugrunde liegen müssen, welche erfolgreiches Verhalten verstärkten ("Reinforcement") (Glickman und Schiff 1967).

In der weiteren Forschung kristallisierte sich heraus, dass ein neuraler Funktionskomplex besonders aktiv mit der Bildung von Motivation und Interesse zusammensteht: Das, was wir heute als Belohnungssystem bezeichnen.

Das Belohnungssystem ist ein ganzes Netzwerk von Strukturen aus vorwiegend Striatum und Mittelhirn, welche auf multiplen Wegen miteinander interagieren und so die komplexen Vorgänge regulieren, welche u.a. Entscheidungen und Motivation beeinflussen. Eine Übersicht veröffentlichten Haber und Knutson in einer prospektiven Studie 2010 (Haber und Knutson 2010, **Abbildung 7**).

Im Zentrum dieses Systems steht eine dopaminerg agierende Vernetzung: der mesolimbische Dopamin-Signalweg, welcher eine Verbindung zwischen dem ventralen Tegmentum (VTA) und dem ventralen Striatum (VS) bildet und Belohnungen in Form von Dopamin-Ausschüttung umsetzt (Arias-Carrión et al. 2010). Dies sind die Schlüsselstrukturen des Belohnungssystems.

Abbildung 7 (Haber und Knutson 2010): Schematische Darstellung der Schlüsselstrukturen und -Pfade des Belohnungssystems.



Roter Pfeil = Input des vmPFC; Dunkelorangener Pfeil = Input des OFC; Hellorangener Pfeil = Input des dACC; Gelber Pfeil = Input des dPFC; Braune Pfeile = Andere Hauptverbindungen des Belohnungssystems. Abkürzungen: Amy = Amygdala; dACC = dorsales anteriores cingulum; dPFC dorsaler präfrontaler Cortex; Hipp = Hippocampus; Lhb = laterale Habenula; Hypo = Hypothalamus; OFC = orbitofrontaler Cortex; PPT = Pedunculopontiner Kern; S = Mantel; Snc = Substantia nigra, pars compacta; STN = subthalamischer Kern; Thal = Thalamus; VP = ventrales Pallidum; VTA = ventrales tegmentales Areal; vmPFC = ventromedialer präfrontaler Cortex.

1.8.2. Das Belohnungssystem und Schizophrenie

Mit der Dopamin-Hypothese, aber auch mit dem Modell der „Aberrant Salience“ (s. 1.2.1; 1.7.1), rückte das Belohnungssystem zunehmend auch in den Fokus der Schizophrenie-Forschung. Dopamin ist bereits länger als wichtiger Neurotransmitter in der Pathophysiologie der Schizophrenie bekannt (s.1.1.3). Laut dem Modell der „Aberrant Salience“ führen anormal erhöhte dopaminerge Reaktionen dazu, dass zufällige, unscheinbare Stimuli für den Empfänger als wichtig empfunden werden. Zu relevanten Stimuli gibt es andererseits inadäquate Reaktionen – die Belohnungsfunktion ist gestört. Diese falsche Attribuierung hat mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Ursprung in den Strukturen des Belohnungssystems. Dafür spricht des Weiteren die Wirkung bisheriger Schizophrenie Medikamente, welche als Antagonisten des D2-Rezeptors wirksam gegen positive Symptome eingesetzt werden (Kapur und Remington 2001; Howes und Kapur 2009a; Whitton et al. 2015; Maia und Frank 2017).

Für den experimentellen Teil dieser Arbeit war aufgrund seiner speziellen Vorzüge (s. 3.4.1.) und der bestehenden Erfahrung unserer Forschungsgruppe, das EEG von besonderer Relevanz. In der bisherigen Forschung zum Belohnungssystem mittels EEG zeigte sich als bekanntester Messwert die Feedback-Related Negativity (FRN): Es handelt sich hierbei um ein negatives ERP, welches ca. 250-300 Millisekunden (ms) nach einem negativen Feedback-Stimulus sein Maximum erreicht (HajiHosseini und Holroyd 2013). In zwei Studien konnten zwischen Schizophrenie-Patienten und gesunden Kontrollen vergleichbare FRN-Amplituden festgestellt werden (Llerena et al. 2016; Horan et al. 2012), woraus zunächst eine intakte Belohnungsverarbeitung bei Schizophrenie gedeutet wurde.

Studien der letzten Jahre beschäftigten sich jedoch auch mit der Rolle der ERO in der Belohnungsverarbeitung (Cohen et al. 2007; Marco-Pallares et al. 2008; HajiHosseini

et al. 2012; Leicht et al. 2013). Negatives Feedback wurde in Zusammenhang gebracht mit einem Anstieg der oszillatorischen Power im Theta-Band, mit einer mittig-frontalen Verteilung. Positives Feedback stellte sich durch einen Anstieg der hohen Beta- und/oder niedrigen Gamma-Power dar.

Beide Oszillations-Bänder werden mit verschiedenen Hirnarealen in Verbindung gebracht, weshalb die oszillatorische Aktivität in der Belohnungsverarbeitung bereits Inhalt kombinierter EEG/fMRT Studien wurde (Mas-Herrero et al. 2015; Andreou et al. 2017). Hier waren hohe Beta-Oszillationen als Antwort auf positives Feedback mit Aktivierungen im ventralen Striatum assoziiert, aber auch mit Hirnregionen, welche in der Gedächtnisverarbeitung und dem Lernen aus positivem Feedback beteiligt sind. Reaktionen im Theta-Band auf negatives Feedback zeigten sich hingegen vor allem in frontoparietalen Hirnarealen wie dem dorsalen anterioren Cingulum – vermutlich als Zeichen für eine Verschiebung von kognitiven Ressourcen und Aufmerksamkeit zur Entwicklung alternativer Verhaltensstrategien. Sowohl Beta-Band-Antworten bei Gewinnerfahrungen, als auch Theta-Band-Antworten bei Verlust könnten dabei Mediatoren für die verschiedenen Modi dopaminerger Signalverarbeitung (tonisch/phasisch) darstellen.

Diese bisherigen Erkenntnisse zu oszillatorischer Aktivität während der Belohnungsverarbeitung mit den möglichen Implikationen für die dopaminerge Signalvermittlung, ließen den Schluss zu, dass bei Patienten mit Schizophrenie ein verändertes Antwort-Verhalten vorliegen könnte.

Der experimentelle Teil legte daher besonderen Fokus auf mögliche Theta- und hohe Beta-Band Veränderungen in der Belohnungsverarbeitung bei Schizophrenie-Patienten.

2. Fragestellung

Schizophrenie ist, wie zuvor beschrieben (**s. 1.1.1**), eine psychiatrische Störung, die mit einer großen Bandbreite heterogener klinischer Manifestationen auftritt, wobei positive Symptome wie Wahn und Halluzinationen, sowie negative Symptome wie Affektivitätsstörungen, Motivationsdefizite und motorische Einschränkungen besonders charakteristisch sind (DSM V, American Psychiatric Association 2013).

Dieses heterogene Bild an Symptomen macht die Suche nach einer einheitlichen Ursache der Schizophrenie zu einer besonderen Herausforderung.

Eine weit verbreitete Darstellung beschreibt eine Dysfunktion des Belohnungssystems als Quelle sowohl positiver als auch negativer Symptome. Positivsymptome entstehen demnach durch eine ungewöhnlich verstärkte dopaminerge Reaktion auf zufällige, unscheinbare Stimuli ("Aberrant Salience", **s. 1.7.1**), Negativsymptome durch eingeschränkte dopaminerge Reaktionen auf relevante Stimuli (Howes und Kapur 2009b; Whitton et al. 2015; Maia und Frank 2017). Das um den Neurotransmitter Dopamin als zentralen Botenstoff formulierte Modell, bekannt als "Die Dopamin-Hypothese (**s. 1.2.1**)", ist das bisher andauerndste neurobiologische Erklärungsmodell für Schizophrenie – was sich unter anderem darin zeigt, dass alle aktuell zugelassenen Medikamente für die Behandlung positiver Symptome bei Schizophrenie Dopaminantagonisten am D2-Rezeptor sind (Howes und Kapur 2009b; Kapur und Remington 2001).

Auf Basis dessen lassen sich für die Belohnungsverarbeitung in den Kerngebieten des Belohnungssystems, wie dem ventralen Striatum, zwei Hypothesen zur Symptombildung bei Schizophrenie formulieren:

1. Positivsymptome entstehen im Zusammenhang mit abnorm verstärkten dopaminergen Antworten auf zufällige, harmlose Reize.

2. Negativsymptome entstehen im Zusammenhang mit verminderten, dopaminergen Antworten auf Belohnungsreize.

Während die erste Hypothese bereits in mehreren Studien gestützt werden konnte (Jensen et al. 2008; Murray et al. 2008; Romaniuk et al. 2010), waren die bisherigen Ergebnisse zu Hypofunktion im Striatum bei Belohnungsverarbeitung inkonsistent (Mas-Herrero et al. 2015; Barch et al. 2015).

Stattdessen zeigten sich Hinweise auf eingeschränkte präfrontale kortikale Responsibilität in der Belohnungsverarbeitung von Schizophrenie-Patienten, mit Korrelation zur Ausprägung der Negativsymptomatik (Schlagenhauf et al. 2009; Waltz et al. 2010).

Da diese Beobachtungen weitgehend auf funktionellen MRT-Untersuchungen basierten, war es Ziel unserer Studie, die bisherigen Erkenntnisse durch Untersuchungen mit den Vorzügen der EEG-Technik (**s. 3.4.1.**) zu erweitern. In der Forschung haben sich bereits einige EEG-Kenngrößen für die Belohnungsverarbeitung etabliert. Die bekannteste von ihnen ist die Feedback-Related Negativity (FRN), ein negatives Ereigniskorrelierendes Potenzial, welches als Antwort auf negatives Feedback mit dem höchstem Ausschlag 250-300 ms nach

einem Reiz auftritt (HajiHosseini und Holroyd 2013). Neuere Studien fanden außerdem frequenz-spezifische neurophysiologische Kenngrößen für die Verarbeitung positiver und negativer Ereignisse. Negatives Feedback geht mit einer erhöhten Theta-Band-Aktivität im Bereich der mittleren Frontalwindung einher, positive Ereignisse zeigen eine erhöhte Aktivität des hohen Beta-Bandes und/oder dem niedrigen Gamma-Band (Cohen et al. 2007; Marco-Pallares et al. 2008; HajiHosseini et al. 2012; Leicht et al. 2013). Beide oszillatorischen Antworten werden mit unterschiedlichen Hirnfunktionen in Verbindung gebracht: so konnten in kombinierten EEG/fMRT-Studien hohe Beta-Band-Aktivitäten auf positives Feedback mit Aktivierungen im ventralen Striatum assoziiert werden, aber auch mit Aktivität in Hirnregionen, welche im Arbeitsgedächtnis und in Lernprozessen aus positivem Feedback beteiligt sind (Mas-Herrero et al. 2015; Andreou et al. 2017). Theta-Band-Antworten auf negatives Feedback werden hingegen hauptsächlich in frontoparietalen Regionen verortet, wobei eine Beteiligung des dorsalen anterioren Cingulums Hinweis dafür ist, dass Aufmerksamkeit und kognitive Kontroll-Kapazitäten zum Lernen neuer Verhaltensmuster mobilisiert werden (Andreou et al. 2017). Auf Basis dieser Beobachtungen stellte unsere Forschungsgruppe in einer vorherigen Arbeit (Andreou et al. 2017) bereits die Vermutung auf, dass Theta-Antworten bei Verlust und Beta-Antworten bei Gewinn mit verschiedenen Modi der Dopamin-Transmission (tonisch bzw. phasisch) einher gehen.

Bezüglich der FRN konnten in zwei vorausgehenden Studien vergleichbare Werte bei Schizophrenie-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe beobachtet werden (Horan et al. 2012; Llerena et al. 2016). Diese Beobachtungen wurden von den Autoren zunächst als Beweis für eine intakte Belohnungsverarbeitung bei Schizophrenie angesehen. Zum Zeitpunkt dieser Studie gab es jedoch noch keine näheren Erkenntnisse über ereigniskorrelierende Theta- und hohe Beta-Oszillationen

auf Belohnungsreize. Weiteres Ziel dieser Studie war eine Klärung der Frage, ob sich durch die Untersuchung dieser ereigniskorrelierenden Oszillationen, differenziertere Erkenntnisse zur Belohnungsverarbeitung gewinnen lassen.

Wir verwendeten dazu ein einfaches „Gambling Task“-Paradigma zum Bestimmen der Beta- und Theta-Band-Aktivität auf positives (Belohnung) und negatives (Bestrafung) Feedback. Bezogen auf die oben genannten Hypothesen erwarteten wir eingeschränkte Belohnungsverarbeitung in der Gruppe der Schizophrenie-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen, sowie eine Korrelation zur negativen Symptomausprägung. Da im gewählten Paradigma keine neutralen Stimuli enthalten waren, erwarteten wir keine Assoziation zwischen Belohnungsverarbeitung und positiven Symptomen.

3. Material und Methoden

3.1. Ethik-Erklärung

Diese Studie wurde im Einklang mit der aktuellen Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg bewilligt. Alle Studienteilnehmenden gaben nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung ihre schriftliche, informierte Einwilligung zur Teilnahme ab.

3.2. Studienteilnehmende

An der durchgeführten Studie mit Ausführung eines Glücksspielparadigmas und gleichzeitiger EEG-Untersuchung nahmen insgesamt 39 Personen teil, welche alle rechtshändig waren.

Die Patienten-Gruppe umfasste 20 Personen, bei denen Schizophrenie klinisch diagnostiziert wurde, die gesunde Kontrollgruppe bestand aus 19 freiwilligen Probanden. Rekrutiert wurden die Patienten über das Psychose Zentrum der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Gesunde Kontroll-Probanden konnten über Stellenanzeigen und lokale Werbung rekrutiert werden.

Zu Beginn der Untersuchung stand die schriftliche Aufklärung über die Untersuchung sowie die Evaluation von Ein- und Ausschlusskriterien. Im Weiteren wurde eine Erhebung soziodemographischer Daten, ein Händigkeitstest (Edinburgh Handedness Inventory), eine klinische Anamneseerhebung, sowie eine Erhebung der aktuellen Symptomatik in der Patientengruppe (PANSS, s. 1.1.3., maximal eine Woche Abstand zum Untersuchungszeitpunkt) durchgeführt. Der soziodemographische Fragebogen diente insbesondere zur Erhebung des Geschlechts, des Alters und des Bildungsniveaus (0 = Kein Schulabschluss, 1 = Berufsbildungsreife, 2 = Mittlere Reife,

3 = Hochschulreife). Zur Verbesserung der Datenvergleichbarkeit erfolgte ein Matching der Kontrollprobanden an die Patientengruppe anhand der drei bildungs-orientierten Unterpunkte. Einschlusskriterium für alle Studienteilnehmenden war Rechtshändigkeit, um Effekte der Hirnseiten-Lateralisation behavioral und funktionell zu vermeiden (Galin et al. 1982; Toga und Thompson 2003). Als Test zur Kontrolle der Händigkeit wurde das Edinburgh Handedness Inventory mit 10 gewichteten Fragen durchgeführt, welches sich zur schnellen Einschätzung der Händigkeit seit Längerem bewährt hat (McFarland und Anderson 1980).

Im klinischen Anamnesebogen wurde die somatische und psychiatrische Krankheitsgeschichte abgefragt, welche auch die bisherige Historie zu Medikation und Substanzkonsum umfasste. Orientiert an bisherigen Erkenntnissen zu Substanzeffekten im EEG (Zschocke und Hansen 2012), galten als Ausschlusskriterien ein aktueller Substanzabusus (letzter Cannabis-Konsum mit mindestens 4 Wochen Abstand, chemische und andere Drogen wie Kokain, LSD oder MDMA mit mindestens 6 Monaten Abstand zur Untersuchung), eine Behandlung mit Benzodiazepinen innerhalb der letzten Woche, sowie eine Behandlung mit Anticholinergika.

Zusammenfassend wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung alle Teilnehmende der Patienten-Gruppe mit atypischen Antipsychotika behandelt (ein Präparat n=11, zwei Präparate n=6; Präparate: Quetiapin n=8, Risperidon n=7, Aripiprazol n=4, Olanzapin n=2, Amisulprid n=1, Paliperidon n=1). Weitere Psychopharmaka, mit denen die Patienten behandelt wurden, waren das typische Antipsychotikum Flupenthixol (n=2), sowie diverse Antidepressiva (n=11, Präparate: Escitalopram, Sertralin, Venlafaxin). Keine Versuchsteilnehmenden erhielten im relevanten Zeitraum Benzodiazepine oder Anticholinergika.

Die zur Einschätzung der Symptomausprägung durchgeführte PANSS (s. 1.1.3) führten wir mit maximal einer Woche Abstand zum EEG-Untersuchungszeitpunkt durch. Nach dem Fünf-Faktoren-Modell der PANSS (van der Gaag et al. 2006), wurde eine Unterteilung vorgenommen in positive Symptome, negative Symptome, Ängste/Distress, Desorganisation und Störungen der Impulskontrolle/Excitement. Diese lagen vollständig für 15 Patienten vor.

Es erfolgte außerdem ein Ausschluss beim Vorliegen somatischer (z.B. zerebrovaskulär) oder neurologischer Erkrankungen. Für die gesunde Kontrollgruppe war ein zusätzliches Ausschlusskriterium das Vorliegen etwaiger vorheriger psychiatrischer Störungen oder Behandlungen, oder eine positive Familienanamnese zu psychotischen Störungen. Alle Studienteilnehmenden verfügten über ein Hörvermögen von mindestens 30 db bei einer Frequenz von 1000 Hz.

Im Verlauf wurden zudem drei Patienten aufgrund von schlechter EEG-Aufnahmequalität, Pathologien im EEG und inadäquatem Versuchsverhalten (eingeschränktes Antwortverhalten auf beinahe immer gleichen Wert, „25“) aus der Studie ausgeschlossen. Bei einem Kontrollprobanden kam es aufgrund von technischen Problemen in der Aufnahme zum Studienausschluss.

Insgesamt gingen 17 Patienten und 18 Kontrollprobanden in die Auswertung mit ein.

3.3. Paradigma: „Gambling Task“

Der in dieser Studie verwendete „Gambling Task“ wurde bereits in früheren Studien unserer Arbeitsgruppe verwendet (Leicht et al. 2013; Marco-Pallares et al. 2008; Kamarajan et al. 2008; Vega et al. 2013; Andreou et al. 2015). In jedem Durchgang bekommen die Probanden am Monitor zwei Werte zur Auswahl gestellt, von denen sie

sich für einen entscheiden sollen. Anschließend wird der gewählte Wert nach dem Zufallsprinzip gewonnen oder verloren, und mit einem Punktekonto verrechnet.

Der Punktestand startet bei 1000 Punkten, die zwei wählbaren Werte sind „5“ (niedriges Risiko) und „25“ (hohes Risiko). Um den Probanden ein Gefühl von „echtem“ Glücksspiel zu vermitteln, wurde mit ihnen vereinbart, dass die feste Entlohnung für den Test 10 € beträgt und alle weiteren Gewinne vom erspielten Ergebnis abhängen – die Entlohnung war in Wirklichkeit jedoch nicht vom Spielergebnis beeinflusst. Während der gesamten Untersuchung wird die elektrische Hirnaktivität per EEG erfasst. Damit die statistische Aussagekraft der EEG-Messung so groß wie möglich ausfällt, sollte eine für Patienten erträgliche, jedoch auch möglichst große Menge an Durchläufen gewählt werden. Wir strebten bei allen Probanden 5 Teilabschnitte (1 Testdurchlauf zum Verständnis, 4 Blöcke à 108 Durchläufe, Blockdauer ca. 10-12 Minuten) mit dazwischen liegenden, kurzen Pausen (2-5 Minuten) an.

Die Versuchsdurchführung der „Gambling Task“ gestaltete sich wie folgt: Die Versuchsteilnehmenden saßen auf einem gepolsterten Stuhl mit verstellbarer Rückenlehne vor dem Anzeigemonitor. Als Abstand zwischen Augen und Monitor wurde ein Meter gewählt, der Winkel von Sichtlinie zum Monitor betrug ca. 115°. Es erfolgte die Anlage der EEG-Haube.

Vor Beginn des eigentlichen Tests bekamen alle Teilnehmenden einen standardisierten Einleitungstext zum Versuchsablauf vorgelesen. Durch einen kurzen Testlauf zu Beginn des Paradigmas wurde sichergestellt, dass die Teilnehmenden die Aufgabenstellung und die Bedienung per Maustasten verstanden hatten.

Ein Block des Versuches begann mit Anzeige des Basispunktestandes von 1000 Punkten, anschließend startete der erste Durchlauf mit der Präsentation der Zahlen 5 und 25. Alle Werte wurden zentriert und in schwarzer Farbe auf hellgrauem

Hintergrund angezeigt, die Seitendarstellung von 5 und 25 (also [5] [25] oder [25] [5]) variierte zufällig.

Die Teilnehmenden wurden angewiesen, schnellstmöglich einen der beiden Werte auszuwählen. Dies taten sie per Mausklick: die linke Maustaste wählte den linken Wert aus, die rechte Maustaste den Rechten. Zur Verdeutlichung des ausgewählten Wertes wurde dessen Schrift nach 1000 ms auf „fett“ gesetzt.

Falls nach dieser Präsentationszeit der Auswahlwerte (1000 ms) keine Auswahl erfolgt war, wurde der Durchgang als Fehler gewertet und nicht einbezogen. Nach weiteren 700 ms färbten sich die Zahlen zufällig: einer der Werte färbte sich grün, der andere rot (Feedback-Stimulus). Färbte sich die gewählte, „fette“ Zahl grün, wurde der Betrag als Gewinn gewertet, eine Rotfärbung bedeutete einen Verlust. Das Auftreten von Gewinn- und Verlustereignissen erfolgte mit gleicher Wahrscheinlichkeit von je 50 %.

Der aktuell mit Gewinn oder Verlust verrechnete Punktestand wurde dann für 2000 ms angezeigt.

Zum Abschluss und als Übergang zum nächsten Durchlauf erschien über 3000 ms ein zentriertes, schwarzes Quadrat, welches der Rück-Zentrierung des Blickes diente.

Wir benutzten die Software Presentation® (v. 14.4), um den Versuch zu erstellen und ihn durchzuführen.

Für die Auswertung unterschieden wir später vier verschiedene Ereignisse, welche sich aus der Höhe der Punktestands-Veränderung (5 oder 25 = minimum oder maximum) und dem eingetretenen Szenario (Gewinn oder Verlust = gain oder loss) zusammensetzten. Es resultierten die Ereignisse minimum gain (Proband gewinnt 5 Punkte), minimum loss (Proband verliert 5 Punkte), maximum gain (Gewinn: 25 Punkte) und maximum loss (Verlust: 25 Punkte).

3.4. Das Untersuchungsverfahren

3.4.1. Die Elektroenzephalographie

Die Elektroenzephalographie (EEG) misst elektrische Hirnströme anhand von Spannungsveränderungen am äußeren Cortex. Sie erfasst dabei Spannungsfelder von aktiven Neuronenverbänden und liefert damit ein direktes Abbild der elektrischen neuronalen Aktivität (Teplan 2002).

Für die Forschung bietet das EEG gegenüber anderen Neuroimaging Verfahren einige Vorteile (Luck 2014): Hohe zeitliche Auflösung (Bis in den Millisekunden-Bereich), potenziell hohe Versuchslänge, niedrige Invasivität und geringe Kosten stellen wichtige Gründe für den Vorzug dieser Technik dar. Als Nachteile zeigen sich eine niedrige räumliche Auflösung, sowie eine hohe Anfälligkeit für Messfehler und -artefakte.

Zum Ausgleich nachteiliger Faktoren sind streng genormte Testbedingungen und eine hohe Zahl an Testwiederholungen nötig. Wiederholt man identische Stimuli jedoch häufig, lassen sich heutzutage nach statistischer Mittelung und Bereinigung der Messdaten konsistent auftretende Reaktions-Signale messen (**s. 1.6.5.**). Da viele dieser Reaktions-Signale bei stabiler Hirnfunktion eine große Reliabilität haben, können über gezielte Versuche interindividuelle Reaktionen auf Stimuli in Echtzeit untersucht werden.

Als evozierte Tätigkeit im EEG bezeichnet man oszillatorische Phänomene, welche regelhaft nach einem sich wiederholenden Ereignis wie etwa einem bestimmten sensorischen Input eintreten und eine Darstellung der Funktionsweise des Hirns ermöglichen.

Man unterscheidet evozierte Potentiale (Event-Related Potentials, ERP), die das gesamte Frequenzspektrum beinhalten, und Phänomene, die sich nur innerhalb eines

bestimmten Teilbereichs des Frequenzspektrums abspielen (Event-Related Oscillations, ERO).

Für beide lassen sich je nach Testparadigma unterschiedliche Effekte beobachten. Die in dieser Arbeit behandelten ERO beziehen sich auf Spannungsänderungen in bestimmten Frequenzbereichen des EEG, welche sich wie folgt einteilen lassen:

- Delta (0,5-4 Hz)
- Theta (4-8 Hz)
- Alpha (8-13 Hz)
- Beta (13-30 Hz)
- Gamma (>30 Hz)

3.4.2. Aufzeichnung des EEG

Alle Aufzeichnungen fanden in einem elektrisch abgeschirmten Raum mit akustischer Dämmung statt. Um eine möglichst konstante Körperhaltung während des Versuches zu gewährleisten, wurden alle Probanden in einem Stuhl mit Arm- und Kopfstützen, sowie in leichter Rückenlage positioniert. Dabei wurde ein Abstand von 1 m zum frontalseitig positionierten 19“ Monitor eingehalten.

Die Aufzeichnungen erfolgten mittels 64 Ag/AgCl Elektroden, die in einer elastischen Kappe (Acticap, Brain Products, München) befestigt waren, und mit einer Abtastrate von 1000 Hz. Zur Anordnung der Elektroden wurde ein modifiziertes 10/10 System verwendet, welches zwei zusätzliche Elektroden an den Positionen PO9 und PO10 aufwies, dafür jedoch über keine Elektroden an FPz, F9, F10, T9, T10, CP3, CP4, P10, PO7 und PO8 verfügte. Über vier Elektro-Okulogramm (EOG) Kanäle wurden Augenbewegungen aufgenommen, wobei beidseits eine laterale und rechtsseitig zusätzlich eine je infra- und supraorbital platzierte Elektrode angelegt wurde. An der Position FCz wurde die Referenz-Elektrode gesetzt, an AFz die Masse-

Elektrode.

Während der Messungen wurden alle Elektrodenwiderstände unter 5 k Ω gehalten, als Aufzeichnungs-Software diente die Brain Vision Recorder Software (Version 1.10, Brain Products, München).

3.4.3. Datenverarbeitung und -bereinigung

Zur Auswertung der EEG-Rohdaten wurde die Brain Vision Analyzer Software genutzt (Version 2.1, Brain Products, München).

Alle Daten wurden dabei im selben Schema gefiltert und bereinigt: Nach einer Frequenzbandfilterung auf 0.1-100 Hz wurden Augenbewegungen und Störungsartefakte über eine Independent Component-Analyse bereinigt.

Als Auswertungsgrundlage wurden die EEG-Daten in 3-Sekunden Abschnitte segmentiert, die ihren Anfang jeweils beim ersten Stimulus eines Durchlaufes des Paradigmas hatten (Farbumschlag der Anzeige, 1800 ms vor dem Belohnungs-Stimulus).

Ausgeschlossen wurden Segmente, die Amplituden über $\pm 95 \mu\text{V}$, Unterschiede von über 50 μV zwischen zwei Messpunkten oder eine Gesamtspannungsdifferenz von mehr als 200 μV oder weniger als 0,5 μV innerhalb eines Segmentes enthielten.

Nach Re-Referenzierung auf den gemeinsamen Mittelwert aller Elektroden (Common Average Reference (CAR)), erfolgte eine Baseline-Korrektur (mit Bezug auf das Intervall 200 ms vor dem auditorischen Stimulus).

Je Proband wurde ein Minimum an 30 Durchläufen für jede Versuchskondition gewählt, um die ERP/ERO zu mitteln. Insgesamt wies die gesunde Kontrollgruppe eine bessere Aufnahmequalität der EEG-Datensätze auf. Zur Vermeidung signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen limitierten wir daher die Anzahl der Trials zur Bildung des Mittelwertes je Versuchskondition auf 80 für die Kontrollgruppe. Die

Auswahl der maximal 80 Trials zur Bildung des Mittelwertes erfolgte dabei per Zufall aus allen Artefakt-freien Segmenten.

Zuletzt wurden die Segmentlängen zum Zweck der Präsentation auf 900 ms reduziert, beginnend 200 ms vor dem Belohnungs-Stimulus.

3.4.4. Feedback-Related Negativity (FRN)

Zur Bestimmung der FRN-Amplitude an der Elektrode Fz wurde eine bereits zuvor in unserem Forschungsbereich angewendete Methode genutzt (Leicht et al. 2013; Andreou et al. 2015): Definiert wurde die FRN dabei als der Peak-Abstand zwischen dem lokalen negativen Maximalwert im Zeitfenster 220-320 ms nach dem Belohnungs-Stimulus und dem vorhergehenden Positivwert mit Maximum im Zeitfenster 110-230 ms nach dem Stimulus.

3.4.5. Zeit-Frequenz-Analyse

Vor Mittelung der Einzeltrials wurde eine kontinuierliche Wavelet Transformation mittels komplexem Morlet Wavelet (Formel: $w(t) = A \exp(-t^2/2) \exp(i2\pi ct)$, 50 Frequenzschritte auf logarithmischer Skala, Morlet Parameter $c = 5$, Gabor Normalisierung) für die Frequenzen 2 bis 80 Hz auf jedes EEG-Segment angewendet (zuvor bereits in unserer Forschungsgruppe so angewendet (Leicht et al. 2010; Leicht et al. 2011)).

Die Ergebnisse der Wavelet Transformation wurden im Anschluss für jede*n Versuchsteilnehmer*in und jede Versuchskondition gemittelt und ein Gesamtdurchschnitt für die Patientengruppe und die gesunden Kontrollen erstellt.

Auf Einzelprobanden-Ebene wurden für alle Studienteilnehmenden und Versuchskonditionen die Ergebnisse der Wavelet-Analyse für die Zentralfrequenzen 5

Hz (Theta) und 25 Hz (hohes Beta) extrahiert, wobei die Zeitfenster zur Bestimmung der Peaks der Amplituden als 100-500 ms post-stimulus (Theta) und 150-550 ms post-stimulus (hohes Beta) definiert wurden.

3.5. Statistische Auswertung

Für alle statistischen Analysen dieser Arbeit wurde das SPSS® Software Paket (Version 23.0) verwendet. Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Alter, Risikoverhalten (Prozentsatz hoher Wetteinsätze [25]) und Punktgewinn/-verlust wurden mittels unabhängiger T-Tests ermittelt. Mit allen weiteren behavioralen und elektrophysiologischen Variablen wurde eine 2 x 2 x 2 (Valenz = Positives/Negatives Feedback x Effektgröße (= Wetteinsatz [5]/[25]) x Testgruppe) ANOVA mit Messwiederholungen durchgeführt.

Darüber hinaus wurden für die Patienten-Gruppe Assoziationen zwischen psychopathologischen Testwerten und elektrophysiologischen Parametern geprüft, die signifikante Gruppen-Interaktionen in der ANOVA aufwiesen. Dafür verwendeten wir diejenigen Differenzwerte, die den entsprechenden signifikanten Effekt widerspiegeln.

Im Falle beispielsweise einer signifikanten Interaktion zwischen Feedback und Testgruppe, wurde der Differenzwert aus dem Mittelwert der Amplitude bei einem positiven Feedback gegenüber dem bei einem negativen Feedback errechnet.

Zwischen diesen Differenzwerten und den PANSS-Unterergebnissen erfolgten Korrelations-Analysen mit Spearman's Rangkorrelationskoeffizient rho. Durch Anwendung von Bootstrapping wurden Konfidenz-Intervalle der Korrelations-

Koeffizienten berechnet, zur Korrektur von Mehrfach-Testung wurde die Bonferroni Methode angewandt.

Da für zwei Patienten keine psychopathologischen Daten verfügbar waren, beschränken sich die zuvor genannten Korrelations-Analysen auf die Daten von 15 Patienten.

4. Ergebnisse

4.1. Demographische- und Verhaltens-Daten

Die zwei Teilnehmenden-Gruppen wurden anhand des Alters, des Geschlechtes und des Bildungsniveaus gematcht und wiesen in diesen Kategorien keine signifikanten Unterschiede auf. In **Tabelle 2** sind die demographischen Werte beider Teilnehmenden-Gruppen, sowie zur Symptomschwere in der Patientengruppe aufgeführt.

In Bezug auf das Risikoverhalten, zeigten sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Gesunde Kontrollgruppe/GK: 54,3%; Patienten: 48,9 %). Die Punktestände ergaben für die Patientengruppe im Durchschnitt einen Verlust von $144,1 \pm 341,3$ Punkten, für die GK kam es zu einem Gewinn von durchschnittlich $94,7 \pm 344,3$ Punkten. Dieser Unterschied kam durch Zufallsprinzip des Versuchsparadigmas zustande und war signifikant ($t(33)=2.1$, $p=0.047$). Dabei erzielten von der GK 10, von der Patientengruppe 7 insgesamt einen positiven Wert, 8 GK und 10 Patienten verloren Punkte. Die Mittelwerte der elektrophysiologischen Parameter wurden im Mittel aus 72,0 Einzeltrials (Standardabweichung = 20,6) errechnet. Es ergab sich kein signifikanter Haupteffekt der Faktoren Gruppe, Valenz oder Höhe des Einsatzes auf die Anzahl der in die Mittelwerte eingegangenen Einzeltrials.

Tabelle 2:

	Healthy controls		Schizophrenia		T/ χ^2	p
	N		N			
Gender (m/f)	4/14		9/8		2.39	0.12
Educational level					1.46	0.48
low (secondary school)	0		1			
middle (junior high school)	5		6			
high (general qualification for university entrance)	13		10			
	Mean	(SD)	Mean	(SD)		
Age	28.3	(5.9)	32.0	(8.3)	1.53	0.13
Age of illness onset	-		25.5	(7.3)		
Antipsychotic medication dose*	-		269.5	(231.6)		
PANSS scores	-					
total	-		51.5	(16.2)		
positive	-		13.7	(6.3)		
negative	-		13.7	(6.0)		
disorganization	-		14.2	(4.4)		
excitement	-		13.0	(5.1)		
distress	-		16.2	(5.1)		

*chlorpromazine equivalent dose [46]

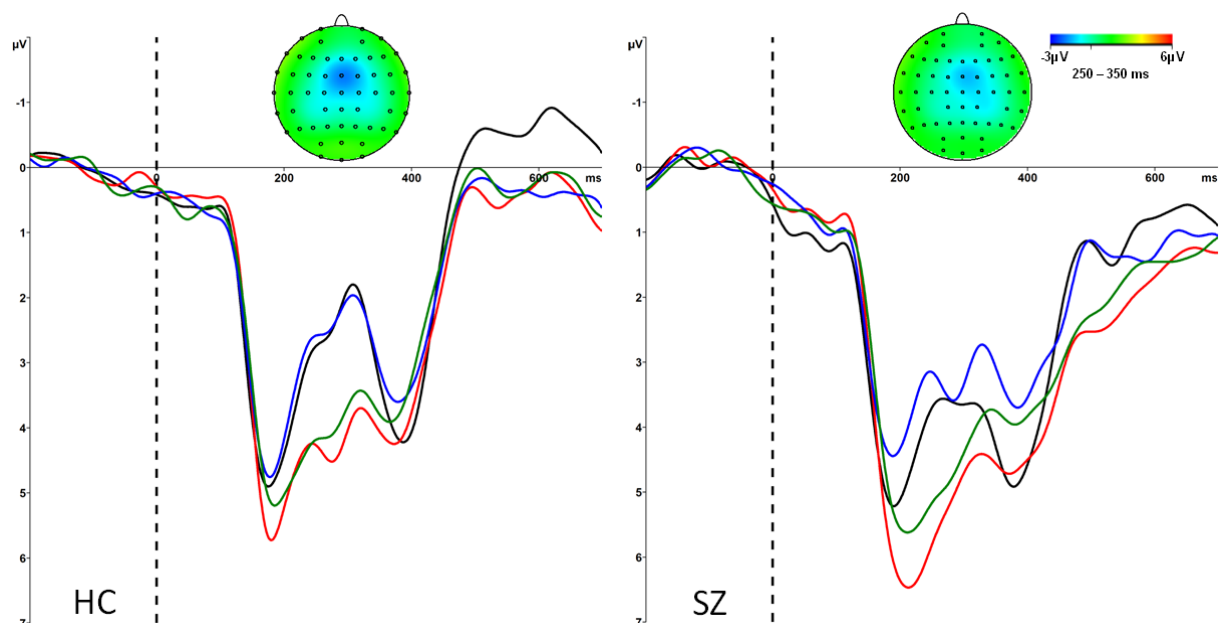
4.2. Elektrophysiologische Beobachtungen

4.2.1. Feedback-Related Negativity (FRN)

Es zeigte sich in beiden Gruppen und in allen Versuchsbedingungen eine FRN mit einem Maximum frontozentral bei etwa 300 ms post-stimulus (**Figur 8**). In der Valenz x Höhe des Einsatzes x Gruppe ANOVA konnte ein signifikanter Haupteffekt der Valenz auf die FRN Amplitude [$F(1,33)=7.77$, $p=0.009$] festgestellt werden, die Amplitude war hier nach negativem Feedback höher war als nach positivem. Nicht signifikant hingegen waren die Haupteffekte der Höhe des Einsatzes und der Interaktion zwischen Valenz x Höhe des Einsatzes. Wir fanden keinen signifikanten Haupteffekte des Faktors Gruppe und keine signifikanten Interaktionen zwischen Gruppe und Valenz oder Höhe des Einsatzes.

Zur FRN Latenz ergaben sich keine signifikanten Effekte oder Interaktionen.

Figur 8:



Durchschnittliche Feedback Related Negativity (FRN) während des Gambling-Tasks bei gesunder Kontrollgruppe (HC) und Patientengruppe (SZ). Linienfarben: schwarz = Gewinn (25), rot = Verlust (25), blau = Gewinn (5), grün = Verlust (5).

4.2.2. Theta-Band-Aktivität

Die Valenz x Höhe des Einsatzes x Gruppe ANOVA erbrachte einen signifikanten Haupteffekt des Faktors Valenz [$F(1,33)=11.49$, $p=0.002$] und des Faktors Höhe des Einsatzes [$F(1,33)=7.32$, $p=0.011$] auf die Theta-Aktivität. Es zeigte sich eine erhöhte Aktivität im Theta-Band im Anschluss an die Präsentation eines negativen Feedbacks im Vergleich mit einem positiven Feedback und bei hohen gegenüber niedrigen Wetteinsätzen.

Es ergab sich bezüglich der Theta-Aktivität kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Gruppe, wohl aber eine signifikante Interaktion der Faktoren Valenz und Gruppe [$F(1,33)=9.35$, $p=0.004$]. Weitergehende Subgruppenanalysen ergaben, dass dieser Effekt nur in der gesunden Kontrollgruppe [$F(1,17)=16.63$, $p=0.001$] signifikant war, nicht aber bei den Patienten. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für Valenz x Höhe des Einsatzes, Höhe des Einsatzes x Gruppe oder Valenz

Für die Latenzen der maximalen Theta-Aktivität zeigten sich bis auf einen Haupteffekt des Faktors Gruppe [$F(1,33)=8.55$, $p=0.006$] mit höheren Latenzen bei den Patienten keine weiteren signifikanten Haupteffekte (**Tabelle 3**).

4.2.3. Hohe Beta-Band-Aktivität

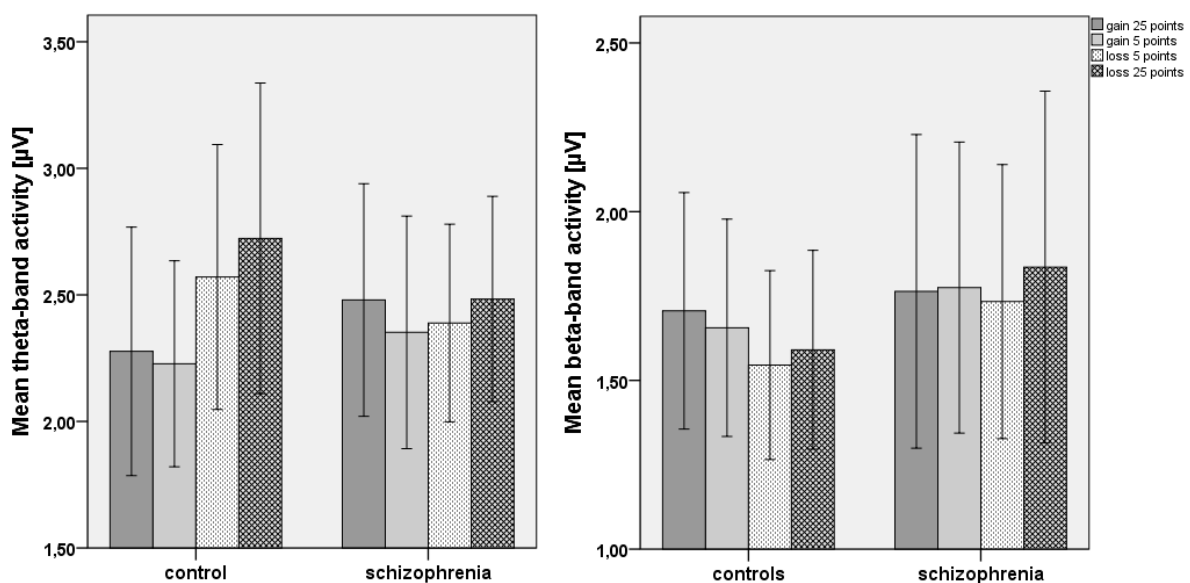
Bezüglich der Aktivität im hohen Bereich des Beta-Bandes ergab sich eine statistische Tendenz zu einem signifikanten Haupteffekt des Faktors Valenz [$F(1,33)=3.83$, $p=0.059$], wobei eine Erhöhung der Beta-Aktivität in Folge von positivem im Vergleich mit negativem Feedback zu beobachten war.

Es ergab sich kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Gruppe, aber eine signifikante Interaktion der Faktoren Gruppe x Valenz [$F(1,33)=6.59$, $p=0.015$] (**Figur 9**). Dies ging darauf zurück, dass ein signifikanter Haupteffekt des Faktors Valenz nur

in der Kontrollgruppe [$F(1,17)=6.30$, $p=0.023$], nicht aber in der Patientengruppe zu beobachten war. Ansonsten ergaben die Analysen keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen in Bezug auf die Aktivität im oberen Bereich des Beta-Frequenzbandes.

Bezüglich der Latenzen der höchsten Amplituden der Beta-Band-Aktivität erbrachte die ANOVA als einzigen signifikanten Haupteffekt einen Effekt des Faktors Gruppe [$F(1,33)=7.70$, $p=0.009$] mit höheren Latenzen bei Patienten im Vergleich mit den Kontrollprobanden (**Tabelle 3**).

Figur 9:



Mittlere Theta-Band und Beta-Band-Aktivitäten der gesunden Kontrollgruppe und der Patientengruppe für die einzelnen experimentellen Bedingungen.

Tabelle 3:

	Gesunde Kontrollgruppe (GK/HC)								Patienten mit Schizophrenie (SZ)							
	Maximum Gain		Minimum Gain		Maximum Loss		Minimum Loss		Maximum Gain		Minimum Gain		Maximum Loss		Minimum Loss	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
FRN	288	42	293	39	300	32	289	37	294	40	301	36	289	37	295	43
Theta	288	115	328	109	325	147	319	142	401	97	390	109	411	128	398	131
High-beta	294	89	323	86	361	105	332	93	384	90	367	100	404	101	413	99

Mittelwerte der maximalen Latenzen der untersuchten elektrophysiologischen Messwerte in Millisekunden, unterteilt pro Gruppe und experimenteller Bedingung.

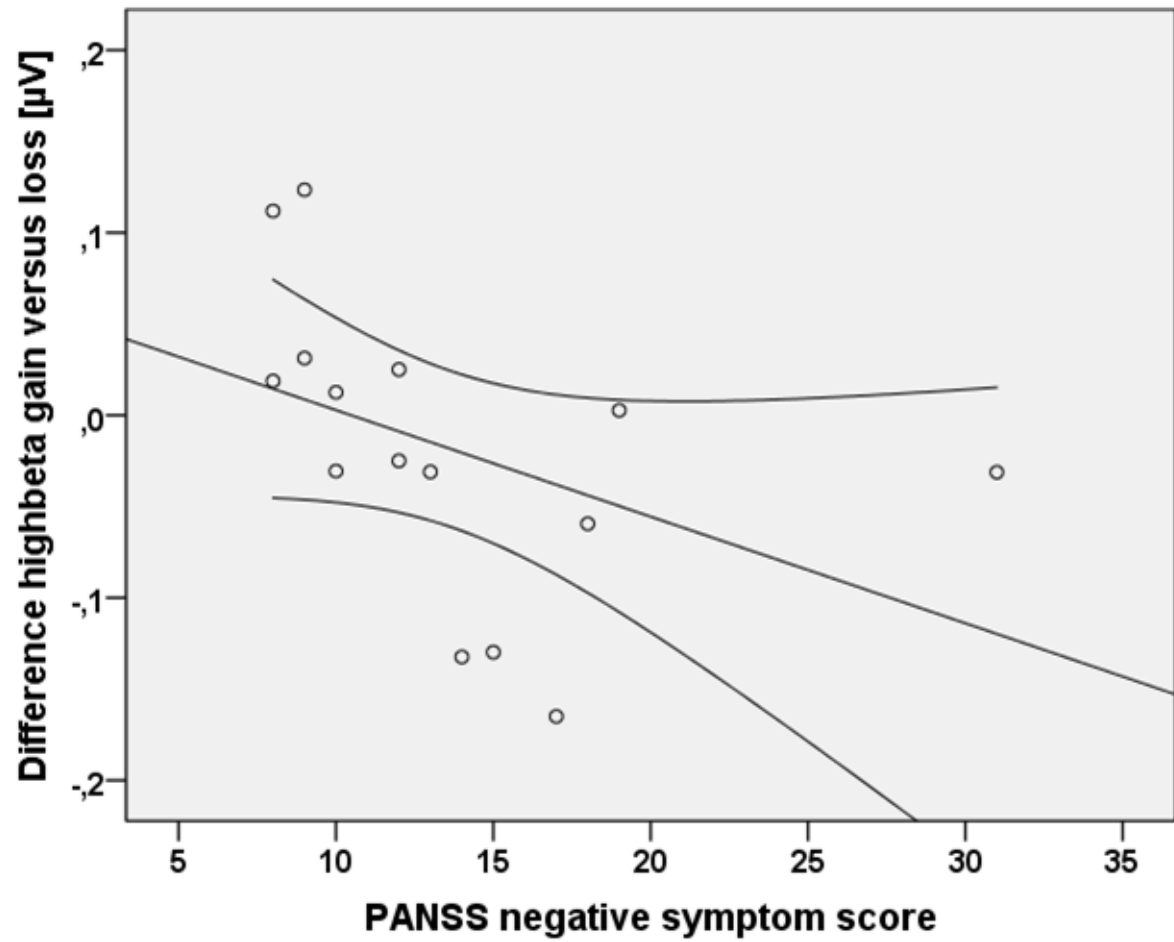
4.3. Interaktionen von elektrophysiologischen Parametern, Verhalten und Symptomatik

Korrelationsanalysen zwischen elektrophysiologischen Parametern und PANSS-Items in der Patientengruppe wurden für zwei elektrophysiologische Maße durchgeführt, die signifikante Gruppen-Interaktionseffekte gezeigt hatten (siehe oben). Es zeigte sich hier eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Wert für Negativ-Symptome im PANSS und dem Unterschied der hohen Beta-Band-Aktivität im Vergleich von Gewinn- gegenüber Verlust-Feedback ($\rho=-0.75$, Bonferroni-korrigiert $p=0.02$ CI= -0.92 – -0.35; **Figur 10**).

Weitere signifikante Korrelationen der PANSS Untergruppen mit elektrophysiologischen Parametern fanden sich nicht. Insbesondere Korrelationen zur Aktivität im Theta-Band und zu Unterschieden der Gewinn- oder Verlustantwort konnten nicht festgestellt werden.

Für Versuchsteilnehmende mit antipsychotischer Medikation wurde außerdem die Medikationsdosis (in Chlorpromazin-Äquivalenten) errechnet und die Korrelation zu elektrophysiologischen Antworten analysiert. Zu keinem der elektrophysiologischen Messparameter fanden sich dabei signifikante Effekte.

Figur 10:



Korrelation zwischen der negativen Symptomausprägung im PANSS und der Differenz der hohen Beta-Band-Aktivität bei Gewinn- gegenüber Verlustereignissen.

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Durchführung, Auswertung und Ergebnisinterpretation einer neurobiologischen experimentellen Studie vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstandes.

Als Messinstrument hatte sich das EEG insbesondere aufgrund seiner hohen zeitlichen Auflösung und als funktionelles Abbild kortikaler Aktivität (s. 3.4.1.) bereits im Vorfeld, in Arbeiten unserer Forschungsgruppe, etabliert (Leicht et al. 2010; Leicht et al. 2011; Leicht et al. 2013; Andreou et al. 2015). In den vorangegangenen Studien war das elektrophysiologische Ansprechen auf Belohnungsreize untersucht worden. Diese Arbeit untersuchte die zuvor erforschten Belohnungs-Reaktionen in einer Gruppe von Patienten mit Schizophrenie.

Schwerpunkt der experimentellen Studie war es, die elektrophysiologischen Reaktionen auf die Ergebnisse des zuvor erprobten Glücksspiel-Paradigmas bei Schizophrenie-Patienten zu beobachten und mit denen gesunder Kontrollprobanden zu vergleichen.

Hierbei konnte eine Abnahme der Aktivität im Theta- und hohen Beta-Bereich nach negativem und positivem Feedback in der Patientengruppe gezeigt werden. Die Abnahme von hohen Beta-Oszillationen korrelierte dabei mit dem Ausprägungsgrad negativer Symptome.

Die Höhe der FRN unterschied sich in beiden Messgruppen nicht, was sich mit Ergebnissen vorheriger Studien deckt (Horan et al. 2012; Llerena et al. 2016).

Initial wurden der Arbeit die beiden folgenden Hypothesen zugrunde gelegt (**s. 2.**):

1. Positivsymptome entstehen im Zusammenhang mit abnorm verstärkten dopaminergen Antworten auf zufällige, harmlose Reize.

2. Negativsymptome entstehen im Zusammenhang mit verminderten, dopaminergen Antworten auf Belohnungsreize.

Die Ergebnisse dieser Arbeit ergaben also Hinweise für eine Bestätigung von Hypothese (2.), während unsere Beobachtungen Hypothese (1.) nicht stärken konnten.

In einer Studie, welche auf dem gleichen Glücksspiel-Paradigma beruht (Andreou et al. 2017), wurde in EEG-fMRI-Technik zuvor gezeigt, dass belohnungs-assozierte, hohe Beta-Oszillationen mit einer Aktivierung verschiedener, im Belohnungssystem vertretener Hirnareale, einhergehen. Besonders beteiligt waren hier das ventrale Striatum, das posteriore Cingulum, sowie Gedächtnis-assozierte Areale wie Hippocampus und temporale Bereiche.

Da Oszillationen in hohen Frequenzen im Mittelhirn mit phasischer Dopamin-Aktivität in Verbindung gebracht werden (Wanat et al. 2009; Volkow et al. 2011), lassen sich auch die bei uns beobachteten Aktivierungen als phasische Dopamin-Ausschüttungen als Reaktion auf die Feedback Stimuli deuten.

Die hier gemachten Beobachtungen von reduzierten hohen Beta-Antworten auf positives Feedback bei Schizophrenie-Patienten, sowie die Korrelation zu negativer

Symptomausprägung erlauben außerdem *die Annahme, dass die eingeschränkte Funktion des Belohnungssystems bei Schizophrenie auf eine Abstumpfung phasischer Dopamin Antworten zurückgeht* (Howes und Kapur 2009b; Maia und Frank 2017).

Dies erscheint zunächst widersprüchlich zu bisherigen fMRT Studien mit Glücksspiel-Paradigmen, die bei Schizophrenie intakte Belohnungsreaktionen zeigten (Barch et al. 2015). Erklären lässt sich diese Diskrepanz in Unterschieden des beobachteten Patientenkollektivs, insbesondere am Anteil der Patienten mit negativen Symptomen. In vorhergehenden Studien konnten nämlich eingeschränkte striatale Reaktivität bei positiven emotionalen (Dowd und Barch 2010) oder belohnenden Stimuli (Waltz et al. 2009) mit negativen Symptomen bei Schizophrenie-Patienten assoziiert werden.

Eine alternative Erklärung für die reduzierten Aktivierungen im hohen Beta-Bereich unseres Patientenkollektivs könnte auch in dem betroffenen Hirnareal liegen. Eine Möglichkeit wäre, dass nicht – oder nicht nur – die striatale Aktivierung eingeschränkt ist. Auch Dysfunktionen in anderen Bereichen des Belohnungssystems, wie dem präfrontalen Cortex (Mas-Herrero et al. 2015; HajiHosseini und Holroyd 2015), könnten die Repräsentation positiver Feedbacks und ihre Integration in Lernprozessen (Marco-Pallarés et al. 2015; Andreou et al. 2017) beeinflussen.

Weitere Erforschung dieses Aspektes mit Hilfe der kombinierten EEG-fMRT-Technik könnte diese spezielle Fragestellung genauer beleuchten.

Als weiteres Ergebnis beobachteten wir in unserer Arbeit erniedrigte Theta-Band-Aktivität als Reaktion auf negatives Feedback.

Das dabei betroffene Netzwerk scheint sich jedoch deutlich von dem der high-Beta Frequenz-Aktivierung zu unterscheiden. Theta-Band-Aktivierungen bei Verlust-Feedback wurden in Beziehung zum dorsolateralen präfrontalen Cortex, dem dorsalen anterioren Cingulum, sowie posterioren parietalen Arealen gebracht (Andreou et al. 2017). Dabei werden sie in enger Korrelation zu Funktionen wie Aufmerksamkeit und

kognitiver Kontrolle gesehen, welche zur langfristigen Verbesserung von Belohnungseffekten dienen – im Gegensatz zu Mechanismen der kurzfristigen Befriedigung (McClure et al. 2004; Essex et al. 2012; Volkow und Baler 2015). In diesem, auf langfristige Belohnung ausgelegten Netzwerk, erfüllt das dorsale anteriore Cingulum eine zentrale Rolle (Volkow und Baler 2015). Forschungsergebnisse legten zuvor nahe, dass die negative Feedback-Verarbeitung durch dieses Areal von tonischen Dopamin Spiegeln durch D1-Rezeptor-Modulation vermittelt wird. Falls diese These sich bestätigt, könnte die hiesige Beobachtung von erniedrigter Theta-Band-Aktivität bei negativem Feedback die bisherige Auffassung stützen, dass präfrontale Dopamin Defizite einen wesentlichen Aspekt der Schizophrenie darstellen.

Setzt man diese Beobachtungen in den Kontext vorangegangener Erkenntnisse zu cerebralen Veränderungen bei Schizophrenie, so ergibt sich ein gemischtes Bild.

Änderungen in Teilbereichen des Belohnungssystems finden sich bei Schizophrenie, unabhängig der Untersuchungsmethoden: Cingulum, Corpus callosum und Capsula interna zeigen sich im DTI verändert (**s. 1.6.4.**), in Hippocampus, Nucleus accumbens und Thalamus sind Volumenminderungen zu beobachten (**s. 1.6.1.**) und auch das P300 ERP ist vermindert, welches sich durch Aktivitäten aus anteriorem Cingulum, Hippocampus, Parietal und präfrontal auszeichnet (**s. 1.6.5.**).

Unklar ist, wie die – auch in anderen Forschungsgruppen - wiederholt beobachteten Oszillationsveränderungen bei Schizophrenie zu deuten sind. Geht man von bisherigen Annahmen aus, dass die verschiedenen Oszillations-Frequenzbänder zur intercerebralen Kommunikation dienen (**s. 1.6.5.**), könnte gerade diese bei Schizophrenie gestört sein. Ob dies in Zusammenhang steht mit den Beobachtungen der Abnahme weißer Substanz (**s. 1.6.1.**) oder der Unteraktivierung von cerebralen

Knotenpunkten/Hubs in fMRT Studien (Crossley et al. 2013, **s.1.6.3.**), bietet ebenfalls Klärungspotenzial.

Die Oszillationsveränderungen in dieser Studie weisen zusammen mit den Beobachtungen zu Oszillationen bei Belohnung in der o.g. Vorläuferstudie auch auf Funktionsänderungen im anterioren Cingulum und Hippocampus hin (Andreou et al. 2017). Zwar sind die jeweils betroffenen Frequenzbänder nicht kongruent, jedoch scheint ein starker Zusammenhang zwischen der Aktivität dieser Regionen und dem veränderten Dopamin-Ansprechverhalten zu bestehen. Grace (Grace 2016) postuliert hierzu eine Regulation der Dopamin Responsivität durch den Hippocampus. Insbesondere eine Dysfunktion der modulierenden Interneuronen würde das Krankheitsbild der Schizophrenie beeinflussen. Diese modulierenden Funktionen werden maßgeblich über GABA und Glutamat vermittelt, wovon letzteres im anterioren Cingulum als besonders aktiver Neurotransmitter bekannt ist (Mouchlianitis et al. 2016). Somit ist eine Beteiligung des oszillationsvermittelten Glutamat- oder GABA-Stoffwechsels bei Schizophrenie denkbar. Die hier beobachtete high-Beta Abnahme bei negativer Symptomausprägung wäre zum Beispiel auch vereinbar mit Veränderungen wie der von Howes et al. prognostizierten NMDA-Hypofunktion in Beziehung zu negativen und kognitiven Symptomen (Miller und Abercrombie 1996; Tsai und Lin 2010; Umbricht et al. 2014; Howes et al. 2015).

Die genaue Funktionsweise und das Zusammenspiel mit Neurotransmittern von Oszillationen in den Untereinheiten des Belohnungssystems ist bislang noch vielen Mutmaßungen unterworfen. Zukünftige Untersuchungen, insbesondere mit Kombination von EEG und präziseren bildgebenden Verfahren, könnten hierzu nähere Erkenntnisse liefern.

5.1. Einschränkungen der vorliegenden Studienergebnisse

Der experimentelle Teil, den diese Arbeit mit umfasst, zeichnete sich insbesondere dadurch aus, eine der ersten Studien mit einer differenzierten Betrachtung neurophysiologischer Prozesse in der Belohnungsverarbeitung bei Schizophrenie zu sein. Dennoch enthalten diese Beobachtungen noch deutliche Einschränkungen und sollten daher vorsichtig bewertet werden.

Als wichtigste Limitierung erscheint hierbei die Tatsache, dass alle Studienteilnehmenden des Patientenkollektivs unter Behandlung mit Antipsychotika standen. Auch wenn sich im Test keine direkte Korrelation zu der aktuellen Behandlungsdosis finden ließ, ist eine Beeinflussung des Belohnungssystem durch diese Medikamentengruppe bekannt. Die Effekte von Antipsychotika am Belohnungssystem scheinen dabei ähnlich zu den Effekten bei Patienten im Allgemeinen zu sein (Insel et al. 2014). Beobachtungen wie die abnorme Reaktion des präfrontalen Cortex auf Belohnung bei schizophrener Negativ-Symptomatik könnten teilweise oder ganz durch Medikamente hervorgerufen sein (Waltz et al. 2010; Harvey et al. 2010; Simon et al. 2010; Ursu et al. 2011), da sie bei unmedizierten Patienten nicht nachgewiesen werden konnten (Nielsen et al. 2012).

Insbesondere hinsichtlich dieser einschränkenden Forschungsergebnisse sind die hier beschriebenen Resultate als vorläufig zu werten. Weitere Untersuchungen an unmedizierten Patienten sind dementsprechend notwendig, um den Kenntnisstand zu verdichten.

Weitere Limitierungen dieser Arbeit sind methodischer Natur. So beinhaltete das durchgeführte Glücksspiel-Paradigma weder neutrale Stimuli, noch die Einbindung von Vorhersagen und entsprechend von Vorhersage-Fehlern. Diese Funktionen der

Belohnungsverarbeitung werden in enger Beziehung zu positiver Symptomausprägung bei Schizophrenie-Patienten gesehen – Patienten mit dieser pathologischen Betonung konnten deshalb eventuell nicht adäquat von unserem Paradigma erfasst werden. Als Verbesserungsansatz könnten zukünftige Versuchsparadigmen eine breitere Palette an Belohnungsreaktionen beinhalten, um die Beobachtung von abweichenden Reaktionsmustern weiter zu differenzieren.

Auch könnte die Art der Belohnungsreaktion davon abhängig sein, wie sehr die Verknüpfung von Geld- oder Spielgewinn zur individuellen Vergnügens- bzw. Belohnungsreaktion ausgebildet ist. In diesem Falle wären die Ergebnisse besonders von der Zusammenstellung des untersuchten Kollektivs abhängig.

Eine weitere Einschränkung war, dass teilweise Datensätze ausgeschlossen werden mussten und, dass es zu Aufzeichnungsschwierigkeiten aufgrund der behavioralen Unterschiede bei Schizophrenie-Patienten kam (**s. 3.2.**). Hierdurch war die Bereinigung der Daten in der Patientengruppe gegenüber denen der gesunden Kontrollgruppe erschwert, sowie die Datensätze teils verkleinert.

Trotz eines zufälligen Testparadigmas erzielte die Patientengruppe außerdem durchschnittlich Verluste während des Glücksspiels, während die GK durchschnittlich Gewinne erzielte. Hierdurch ist eine signifikante Änderung des Belohnungsfeedbacks durch den Spielverlauf denkbar.

Der Großteil dieser Limitierungen ließe sich durch Erhöhung der Studienteilnehmenden begrenzen. Zukünftige Messverfahren könnten das EEG auch weniger anfällig für Störungen machen. Hierdurch könnte die Dauer der aufwendigen Testung reduziert werden, was wiederum eine größere Teilnehmendenzahl bei ähnlichem Aufwand ermöglichen würde.

6. Zusammenfassung

Die hohe Übereinstimmung zu potenziell pathologischen Arealen und Funktionen bei Schizophrenie-Patienten mit den Strukturen des Belohnungssystems begründeten den besonderen Fokus dieser Arbeit. Basierend auf vorausgehenden Erfahrungen unserer Forschungsgruppe befasst sich der experimentelle Teil daher mit der Belohnungsreaktion von Schizophrenie-Patienten während eines Glücksspiel-Paradigmas.

Hier zeigten Patienten mit Schizophrenie in unserem Studiendesign Beeinträchtigungen in der Verarbeitung von negativem und positivem Feedback. In den durchgeführten EEG-Messungen stellten sich diese besonders in veränderten Oszillationen des Theta- und hohen Beta-Bandes dar. Signifikant war dabei allerdings lediglich die eingeschränkte hohe Beta-Aktivität in Reaktion auf positives Feedback, welche ebenfalls signifikant mit der Ausprägung negativer Symptome korrelierte. Diese Ergebnisse weisen auf Defizite der kortikal-tonischen, als auch der subkortikal-phasischen Dopamin-Aktivität hin und sind damit kohärent zu den komplexen Veränderungen des dopaminergen Wirkungsweges, welche als Hauptmerkmale der Schizophrenie beschrieben werden.

So wie die Schizophrenie eine mit ihren verschiedensten Ausprägungen komplexe Erkrankung ist, bedarf es auch komplexer Forschungs-Schwerpunkte zur Gewinnung weiterer Erkenntnisse. Zukünftige Technologien und die Verknüpfung zu größeren Forschungsgruppen versprechen eine weitere Vertiefung und Verifizierung vorhandener Hypothesen.

6.1. Summary

Research has documented an overlap between pathological cerebral areas and functions in patients with Schizophrenia and the structures of the cerebral reward system. These observations underlie the foundation for this thesis. Based on previous studies of our work group, we conducted an experimental study to examine the feedback processing of schizophrenia patients during a gambling task.

In our study, patients with Schizophrenia showed impairments in processing negative (loss) and positive (win) feedback. These impairments were represented by altered oscillations in the theta and high beta band of the conducted EEG-recordings. Significant results, however, were only found in impaired high beta activity following positive feedback, and such impairment significantly correlated with negative symptoms. Our results point towards deficits in the cortical-tonic as well as subcortical-phasic dopaminergic activity. These findings align with the complex alterations of the dopaminergic pathways that have been deemed characteristic of schizophrenia.

Similar to how schizophrenia involves an intricate and variable pathology, understanding schizophrenia requires complex research methods and approaches. Future technologies and collaboration in large research groups promise deeper insights and verification of present hypothesis.

7. Abkürzungsverzeichnis

1H-MRS	Protonen Magnetresonanzspektroskopie
APA	American Psychiatric Association
ASSR	Auditory Steady State Response
CACNA1c	Gen zur Kodierung spannungsabhängiger Calcium-Kanäle
CACNA1I	Gen zur Kodierung spannungsabhängiger Calcium-Kanäle
CACNB2	Gen zur Kodierung spannungsabhängiger Calcium-Kanäle
CAR	Common Average Reference
CSF	Liquorraum-Volumen
D2-Rezeptor	Dopamin Rezeptor 2
DEPICT	Data-driven Expression Prioritized Integration for Complex Traits = Datenbank-Auswertungstool, hier zur Nutzung an Gen-Datenbanken
DRD2	Dopamin Rezeptor 2
DSC	Dopamin Synthese Kapazität
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
EEG	Elektroenzephalogramm / Elektroenzephalographie
EOG	Elektrookulogramm
ENIGMA	International vernetztes Forschungskonsortium zu verschiedenen Fragestellungen (s. http://enigma.ini.usc.edu/)
ERO	Ereignis-korrelierte Oszillation
ERP	Ereignis-korreliertes Potenzial
ASSR	Auditorische Steady-State Antwort
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure
GK/HC	Gesunde Kontrollgruppe
GM-NDI	Graymatter Neurite Density Index
GRM3	Metabotroper Glutamatrezeptor 3
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICV	Intracraniales Volumen
ms	Millisekunden
MEG	Magnetoenzephalographie

NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NODDI	Neurite Orientation Dispersion and Density
OPCRIT	Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PET	Positronen Emissions Tomographie
PGC	Psychiatric Genomics Consortium
ROI	Region Of Interest
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM (IV bzw. V)
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
SZ	„Schizophrenia“ - Patientengruppe in der Klinischen Studie
TBV	Totalen Hirnvolumen
URV	Ultra Rare Variants = Einzigartige Genvarianten
VS	Ventrales Striatum
VTA	Ventrales Tegmentum (Ventral Tegmental Area)
WHO	World Health Organization
WM, GM	Totale Graue und Weiße Hirnmasse
ZNS	Zentrales Nervensystem

8. Literaturverzeichnis

- Adkinson, Brendan; Schleifer, Charles; Yao, Nailin; Barrett, Jennifer; Ji, Jie Lisa; Glahn, David; Anticevic, Alan (2017): 958. Characterizing Structural and Functional Brain Connectivity Changes in African Americans with Schizophrenia and Affective Psychosis. In: *Biological psychiatry* 81 (10), S387-S388.
- Alexandra Soliman; Gillian A O'Driscoll; Jens Pruessner; Anne-Lise V Holahan; Isabelle Boileau; Danny Gagnon; Alain Dagher (2008): Stress-Induced Dopamine Release in Humans at Risk of Psychosis: a [11 C]Raclopride PET Study. In: *Neuropsychopharmacol* 33 (8), S. 2033–2041. DOI: 10.1038/sj.npp.1301597.
- American Psychiatric Association (2013): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. In: *BMC Med* 17, S. 133–137.
- Andréasson, Sven; Engström, Ann; Allebeck, Peter; Rydberg, Ulf (1987): Cannabis and schizophrenia A longitudinal study of swedish conscripts. In: *The Lancet* 330 (8574), S. 1483–1486.
- Andreou, C.; Frielinghaus, H.; Rauh, J.; Mußmann, M.; Vauth, S.; Braun, P. et al. (2017): Theta and high-beta networks for feedback processing: A simultaneous EEG–fMRI study in healthy male subjects. In: *Translational psychiatry* 7 (1), e1016.
- Andreou, Christina; Kleinert, Julia; Steinmann, Saskia; Fuger, Ulrike; Leicht, Gregor; Mulert, Christoph (2015): Oscillatory responses to reward processing in borderline personality disorder. In: *The World Journal of Biological Psychiatry* 16 (8), S. 575–586.
- APA, American Psychiatric Association (1994): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. In: *DSM-IV*.
- Arias-Carrión, Oscar; Stamelou, Maria; Murillo-Rodríguez, Eric; Menéndez-González, Manuel; Pöppel, Ernst (2010): Dopaminergic reward system: a short integrative review. In: *International archives of medicine* 3, S. 24. DOI: 10.1186/1755-7682-3-24.
- Barch, Deanna M.; Pagliaccio, David; Luking, Katherine (2015): Mechanisms underlying motivational deficits in psychopathology: similarities and differences in depression and schizophrenia. In: *Behavioral neuroscience of motivation*: Springer, S. 411–449.
- Barr, M. S.; Farzan, F.; Tran, Lisa C.; Chen, R.; Fitzgerald, P. B.; Daskalakis, Z. J. (2010): Evidence for excessive frontal evoked gamma oscillatory activity in schizophrenia during working memory. In: *Schizophrenia research* 121 (1-3), S. 146–152.
- Bartha, Robert; Williamson, Peter C.; Drost, Dick J.; Malla, Ashok; Carr, Tom J.; Cortese, Len et al. (1997): Measurement of glutamate and glutamine in the medial prefrontal cortex of never-treated schizophrenic patients and healthy controls by proton magnetic resonance spectroscopy. In: *Archives of general psychiatry* 54 (10), S. 959–965.

- Bleuler, Eugen (1911): *Dementia praecox: oder Gruppe der Schizophrenien*. F. Deuticke.
- Bloemen, O. J.N.; Koning, M. B. de; Schmitz, Nicole; Nieman, D. H.; Becker, H. E.; Haan, Lieuwe de et al. (2010): White-matter markers for psychosis in a prospective ultra-high-risk cohort. In: *Psychological medicine* 40 (8), S. 1297–1304.
- Boksa, P.; El-Khodori, B. F. (2003): Birth insult interacts with stress at adulthood to alter dopaminergic function in animal models: possible implications for schizophrenia and other disorders. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 27 (1-2), S. 91–101. DOI: 10.1016/s0149-7634(03)00012-5.
- Bracht, Tobias; Horn, Helge; Strik, Werner; Federspiel, Andrea; Razavi, Nadja; Stegmayer, Katharina et al. (2014): White matter pathway organization of the reward system is related to positive and negative symptoms in schizophrenia. In: *Schizophrenia research* 153 (1-3), S. 136–142. DOI: 10.1016/j.schres.2014.01.015.
- Brown, Alan S. (2011): The environment and susceptibility to schizophrenia. In: *Progress in neurobiology* 93 (1), S. 23–58.
- Brown, Alan S.; Derkits, Elena J. (2009): Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. In: *American Journal of Psychiatry* 167 (3), S. 261–280.
- Cannon, Mary; Jones, Peter B.; Murray, Robin M. (2002): Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. In: *American Journal of Psychiatry* 159 (7), S. 1080–1092.
- Cantor-Graae, Elizabeth (2007): The contribution of social factors to the development of schizophrenia: a review of recent findings. In: *The Canadian Journal of Psychiatry* 52 (5), S. 277–286.
- Carletti, Francesco; Woolley, James B.; Bhattacharyya, Sagnik; Perez-Iglesias, Rocio; Fusar Poli, Paolo; Valmaggia, Lucia et al. (2012): Alterations in white matter evident before the onset of psychosis. In: *Schizophrenia bulletin* 38 (6), S. 1170–1179.
- Caspi, Avshalom; Moffitt, Terrie E.; Cannon, Mary; McClay, Joseph; Murray, Robin; Harrington, HonaLee et al. (2005): Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. In: *Biological psychiatry* 57 (10), S. 1117–1127.
- Chen, Billy T.; Hopf, F. Woodward; Bonci, Antonello (2010): Synaptic plasticity in the mesolimbic system: therapeutic implications for substance abuse. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1187, S. 129–139. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05154.x.
- Cheniaux, Elie; Landeira-Fernandez, J.; Versiani, Marcio (2009): The diagnoses of schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder and unipolar depression: interrater reliability and congruence between DSM-IV and ICD-10. In: *Psychopathology* 42 (5), S. 293–298.

Christopher D Frith (1992): The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia.

Clark, Andy (2013): Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science. In: *The Behavioral and brain sciences* 36 (3), S. 181–204. DOI: 10.1017/S0140525X12000477.

Clemm von Hohenberg, Christian; Pasternak, Ofer; Kubicki, Marek; Ballinger, Thomas; Vu, Mai-Anh; Swisher, Tali et al. (2013): White matter microstructure in individuals at clinical high risk of psychosis: a whole-brain diffusion tensor imaging study. In: *Schizophrenia bulletin* 40 (4), S. 895–903.

Cohen, Michael X.; Elger, Christian E.; Ranganath, Charan (2007): Reward expectation modulates feedback-related negativity and EEG spectra. In: *Neuroimage* 35 (2), S. 968–978.

Collins, Ann L.; Kim, Yunjung; Sklar, Pamela; O'Donovan, Michael Conlon; Sullivan, Patrick F.; International Schizophrenia Consortium (2012): Hypothesis-driven candidate genes for schizophrenia compared to genome-wide association results. In: *Psychological medicine* 42 (3), S. 607–616.

Corcoran, Cheryl; Perrin, Mary; Harlap, Susan; Deutsch, Lisa; Fennig, Shmuel; Manor, Orly et al. (2009): Effect of socioeconomic status and parents' education at birth on risk of schizophrenia in offspring. In: *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 44 (4), S. 265–271.

Crossley, Nicolas A.; Mechelli, Andrea; Ginestet, Cedric; Rubinov, Mikail; Bullmore, Edward T.; McGuire, Philip (2015): Altered hub functioning and compensatory activations in the connectome: a meta-analysis of functional neuroimaging studies in schizophrenia. In: *Schizophrenia bulletin* 42 (2), S. 434–442.

Crossley, Nicolas A.; Mechelli, Andrea; Scott, Jessica; Carletti, Francesco; Fox, Peter T.; McGuire, Philip; Bullmore, Edward T. (2014): The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. In: *Brain* 137 (8), S. 2382–2395.

Crossley, Nicolas A.; Mechelli, Andrea; Vértes, Petra E.; Winton-Brown, Toby T.; Patel, Ameera X.; Ginestet, Cedric E. et al. (2013): Cognitive relevance of the community structure of the human brain functional coactivation network. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110 (28), S. 11583–11588.

Crow, Timothy J. (1980): Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? In: *British medical journal* 280 (6207), S. 66.

Cullen, Kathryn R.; Wallace, Stuart; Magnotta, Vincent A.; Bockholt, Jeremy; Ehrlich, Stefan; Gollub, Randy L. et al. (2012): Cigarette smoking and white matter microstructure in schizophrenia. In: *Psychiatry Research: Neuroimaging* 201 (2), S. 152–158.

Davis, Justin; Eyre, Harris; Jacka, Felice N.; Dodd, Seetal; Dean, Olivia; McEwen, Sarah et al. (2016): A review of vulnerability and risks for schizophrenia: beyond the two hit hypothesis. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 65, S. 185–194.

- Davis, Kenneth L.; Kahn, René S.; Ko, Grant; Davidson, Michael (1991): Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. In: *The American journal of psychiatry*.
- Dohrenwend, Bruce P.; Levav, Itzhak; Shrout, Patrick E.; Schwartz, Sharon; Naveh, Guedalia; Link, Bruce G. et al. (1992): Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. In: *Science* 255 (5047), S. 946–952.
- Dowd, Erin C.; Barch, Deanna M. (2010): Anhedonia and emotional experience in schizophrenia: neural and behavioral indicators. In: *Biological psychiatry* 67 (10), S. 902–911.
- ENIGMA: The Enhancing Neuroimaging Genetics through Meta-Analysis Consortium. Online verfügbar unter <http://enigma.ini.usc.edu/>.
- Essex, Brian G.; Clinton, Sarah A.; Wonderley, Lucas R.; Zald, David H. (2012): The impact of the posterior parietal and dorsolateral prefrontal cortices on the optimization of long-term versus immediate value. In: *Journal of Neuroscience* 32 (44), S. 15403–15413.
- European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI) (2014): Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. In: *Schizophrenia bulletin* 40 (4), S. 729–736.
- Farrell, M. S.; Werge, Thomas; Sklar, Pamela; Owen, Michael John; Ophoff, R. A.; O'Donovan, Michael Conlon et al. (2015): Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. In: *Molecular psychiatry* 20 (5), S. 555.
- Fineberg, Anna M.; Ellman, Lauren M.; Buka, Stephen; Yolken, Robert; Cannon, Tyrone D. (2012): Decreased birth weight in psychosis: influence of prenatal exposure to serologically determined influenza and hypoxia. In: *Schizophrenia bulletin* 39 (5), S. 1037–1044.
- Franke, Barbara; Stein, Jason L.; Ripke, Stephan; Anttila, Verner; Hibar, Derrek P.; van Hulzen, Kimm J. E. et al. (2016): Genetic influences on schizophrenia and subcortical brain volumes: large-scale proof of concept. In: *Nature neuroscience* 19 (3), S. 420.
- French, Leon; Gray, Courtney; Leonard, Gabriel; Perron, Michel; Pike, G. Bruce; Richer, Louis et al. (2015): Early cannabis use, polygenic risk score for schizophrenia and brain maturation in adolescence. In: *JAMA psychiatry* 72 (10), S. 1002–1011.
- Friston, Karl; Brown, Harriet R.; Siemerkus, Jakob; Stephan, Klaas E. (2016): The dysconnection hypothesis (2016). In: *Schizophrenia research* 176 (2-3), S. 83–94.
- Friston, Karl J.; Frith, Christopher D. (1995): Schizophrenia: a disconnection syndrome. In: *Clin Neurosci* 3 (2), S. 89–97.
- Fusar-Poli, Paolo; Crossley, Nicolas; Woolley, James; Carletti, Francesco; Perez-Iglesias, Rocio; Broome, Matthew et al. (2011): White matter alterations related to P300 abnormalities in individuals at high risk for psychosis: an MRI-EEG study. In: *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN* 36 (4), S. 239.

- Fusar-Poli, Paolo; Meyer-Lindenberg, Andreas (2012): Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, Part II: meta-analysis of [18F/11C]-DOPA PET studies. In: *Schizophrenia bulletin* 39 (1), S. 33–42.
- Galin, David; Ornstein, R.; Herron, J.; Johnstone, J. (1982): Sex and handedness differences in EEG measures of hemispheric specialization. In: *Brain and language* 16 (1), S. 19–55.
- Glickman, S. E.; Schiff, B. B. (1967): A biological theory of reinforcement. In: *Psychological review* 74 (2), S. 81–109. DOI: 10.1037/h0024290.
- Grace, Anthony A. (2016): Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. In: *Nature Reviews Neuroscience* 17 (8), S. 524–532.
- Grayson, D. A. (1987): Can categorical and dimensional views of psychiatric illness be distinguished? In: *The British Journal of Psychiatry* 151 (3), S. 355–361.
- Haber, Suzanne N.; Knutson, Brian (2010): The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. In: *Neuropsychopharmacology* 35 (1), S. 4.
- Hagberg, Henrik; Gressens, Pierre; Mallard, Carina (2012): Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. In: *Annals of neurology* 71 (4), S. 444–457.
- Haijma, Sander V.; van Haren, Neeltje; Cahn, Wiepke; Koolschijn, P. Cédric MP; Hulshoff Pol, Hilleke E.; Kahn, René S. (2012): Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. In: *Schizophrenia bulletin* 39 (5), S. 1129–1138.
- HajiHosseini, Azadeh; Holroyd, Clay B. (2013): Frontal midline theta and N200 amplitude reflect complementary information about expectancy and outcome evaluation. In: *Psychophysiology* 50 (6), S. 550–562. DOI: 10.1111/psyp.12040.
- HajiHosseini, Azadeh; Holroyd, Clay B. (2015): Reward feedback stimuli elicit high-beta EEG oscillations in human dorsolateral prefrontal cortex. In: *Scientific reports* 5, S. 13021.
- HajiHosseini, Azadeh; Rodríguez-Fornells, Antoni; Marco-Pallarés, Josep (2012): The role of beta-gamma oscillations in unexpected rewards processing. In: *Neuroimage* 60 (3), S. 1678–1685.
- Hammond, J. C.; Shan, D.; Meador-Woodruff, J. H.; McCullumsmith, R. E. (2014): Evidence of glutamatergic dysfunction in the pathophysiology of schizophrenia. In: *Synaptic stress and pathogenesis of neuropsychiatric disorders*: Springer, S. 265–294.
- Harvey, Philippe-Olivier; Armony, Jorge; Malla, Ashok; Lepage, Martin (2010): Functional neural substrates of self-reported physical anhedonia in non-clinical individuals and in patients with schizophrenia. In: *Journal of psychiatric research* 44 (11), S. 707–716.
- Hebb, Donald Olding (1955): Drives and the CNS (conceptual nervous system). In: *Psychological review* 62 (4), S. 243.

- Heinz, Andreas; Schlagenhauf, Florian (2010): Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. In: *Schizophrenia bulletin* 36 (3), S. 472–485.
- Hoek, Hans W.; Brown, Alan S.; Susser, Ezra (1998): The Dutch famine and schizophrenia spectrum disorders. In: *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 33 (8), S. 373–379.
- Homayoun, Houman; Moghaddam, Bitan (2007): NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. In: *Journal of Neuroscience* 27 (43), S. 11496–11500.
- Horan, William P.; Foti, Dan; Hajcak, Greg; Wynn, Jonathan K.; Green, Michael F. (2012): Impaired neural response to internal but not external feedback in schizophrenia. In: *Psychological medicine* 42 (8), S. 1637–1647.
- Howes, O.; Bose, S.; Turkheimer, F.; Valli, I.; Egerton, A.; Stahl, D. et al. (2011a): Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: a PET study. In: *Molecular psychiatry* 16 (9), S. 885.
- Howes, Oliver; McCutcheon, Rob; Stone, James (2015): Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. In: *Journal of psychopharmacology* 29 (2), S. 97–115.
- Howes, Oliver D.; Bose, Subrata K.; Turkheimer, Federico; Valli, Isabel; Egerton, Alice; Valmaggia, Lucia R. et al. (2011b): Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. In: *American Journal of Psychiatry* 168 (12), S. 1311–1317.
- Howes, Oliver D.; Kambeitz, Joseph; Kim, Euitae; Stahl, Daniel; Slifstein, Mark; Abi-Dargham, Anissa; Kapur, Shitij (2012a): The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment: meta-analysis of imaging studies. In: *Archives of general psychiatry* 69 (8), S. 776–786.
- Howes, Oliver D.; Kambeitz, Joseph; Kim, Euitae; Stahl, Daniel; Slifstein, Mark; Abi-Dargham, Anissa; Kapur, Shitij (2012b): The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment: meta-analysis of imaging studies. In: *Archives of general psychiatry* 69 (8), S. 776–786.
- Howes, Oliver D.; Kapur, Shitij (2009a): The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. In: *Schizophrenia bulletin* 35 (3), S. 549–562.
- Howes, Oliver D.; Kapur, Shitij (2009b): The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. In: *Schizophrenia bulletin* 35 (3), S. 549–562.
- Howes, Oliver D.; Kapur, Shitij (2009c): The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. In: *Schizophrenia bulletin* 35 (3), S. 549–562.
- Howes, Oliver D.; McCutcheon, Robert; Owen, Michael J.; Murray, Robin M. (2017): The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. In: *Biological Psychiatry* 81 (1), S. 9–20. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.07.014.

- Howes, Oliver D.; Montgomery, Andrew J.; Asselin, Marie-Claude; Murray, Robin M.; Valli, Isabel; Tabraham, Paul et al. (2009): Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. In: *Archives of general psychiatry* 66 (1), S. 13–20.
- Howes, Oliver D.; Nour, Matthew M. (2016): Dopamine and the aberrant salience hypothesis of schizophrenia. In: *World Psychiatry* 15 (1), S. 3.
- Hunt, Mark J.; Kopell, Nancy J.; Traub, Roger D.; Whittington, Miles A. (2017): Aberrant network activity in schizophrenia. In: *Trends in neurosciences* 40 (6), S. 371–382.
- Huttunen, Matti O.; Niskanen, Pekka (1978): Prenatal loss of father and psychiatric disorders. In: *Archives of general psychiatry* 35 (4), S. 429–431.
- Ikemoto, Satoshi; Panksepp, Jaak (1999): The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. In: *Brain Research Reviews* 31 (1), S. 6–41. DOI: 10.1016/s0165-0173(99)00023-5.
- Insel, Beverly J.; Schaefer, Catherine A.; McKeague, Ian W.; Susser, Ezra S.; Brown, Alan S. (2008): Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. In: *Archives of general psychiatry* 65 (10), S. 1136–1144.
- Insel, Catherine; Reinen, Jenna; Weber, Jochen; Wager, Tor D.; Jarskog, L. Fredrik; Shohamy, Daphna; Smith, Edward E. (2014): Antipsychotic dose modulates behavioral and neural responses to feedback during reinforcement learning in schizophrenia. In: *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 14 (1), S. 189–201.
- Ioanna Giannopoulou; Marianna A. Pagida; Despina D. Briana; Maria T. Panayotacopoulou (2018): Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins. In: *Hormones* 17 (1), S. 25–32. DOI: 10.1007/s42000-018-0007-7.
- Ioannidis, John P. A.; Ntzani, Evangelia E.; Trikalinos, Thomas A.; Contopoulos-Ioannidis, Despina G. (2001): Replication validity of genetic association studies. In: *Nature genetics* 29 (3), S. 306.
- Jablensky, Assen (2010): The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. In: *Dialogues in clinical neuroscience* 12 (3), S. 271.
- Jakobsen, Klaus D.; Frederiksen, Julie N.; Hansen, Thomas; Jansson, Lennart B.; Parnas, Josef; Werge, Thomas (2005): Reliability of clinical ICD-10 schizophrenia diagnoses. In: *Nordic Journal of Psychiatry* 59 (3), S. 209–212.
- Javitt, Daniel C. (2007): Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine–glutamate interactions. In: *International review of neurobiology* 78, S. 69–108.
- Jens C. Pruessner; Frances Champagne; Michael J. Meaney; Alain Dagher (2004): Dopamine Release in Response to a Psychological Stress in Humans and Its Relationship to Early Life Maternal Care: A Positron Emission Tomography

Study Using [11C]Raclopride. In: *J. Neurosci.* 24 (11), S. 2825–2831. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3422-03.2004.

- Jensen, Jimmy; Willeit, Matthäus; Zipursky, Robert B.; Savina, Ioulia; Smith, Andrew J.; Menon, Mahesh et al. (2008): The formation of abnormal associations in schizophrenia: neural and behavioral evidence. In: *Neuropsychopharmacology* 33 (3), S. 473.
- Johnson, Emma C.; Border, Richard; Melroy-Greif, Whitney E.; Leeuw, Christiaan A. de; Ehringer, Marissa A.; Keller, Matthew C. (2017): No evidence that schizophrenia candidate genes are more associated with schizophrenia than noncandidate genes. In: *Biological psychiatry* 82 (10), S. 702–708.
- Jones, Peter B.; Rantakallio, Paula; Hartikainen, Anna-Liisa; Isohanni, Matti; Sipila, Pirkko (1998): Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. In: *American Journal of Psychiatry* 155 (3), S. 355–364.
- Kaalund, S. S.; Newburn, E. N.; Ye, Tuo; Tao, R.; Li, C.; Deep-Soboslay, A. et al. (2014): Contrasting changes in DRD1 and DRD2 splice variant expression in schizophrenia and affective disorders, and associations with SNPs in postmortem brain. In: *Molecular psychiatry* 19 (12), S. 1258.
- Kamarajan, Chella; Rangaswamy, Madhavi; Chorlian, David B.; Manz, Niklas; Tang, Yongqiang; Pandey, Ashwini K. et al. (2008): Theta oscillations during the processing of monetary loss and gain: a perspective on gender and impulsivity. In: *Brain research* 1235, S. 45–62.
- Kapur, Shitij (2003): Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. In: *American Journal of Psychiatry* 160 (1), S. 13–23.
- Kapur, Shitij; Remington, Gary (2001): Dopamine D2 receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. In: *Biological psychiatry* 50 (11), S. 873–883. DOI: 10.1016/S0006-3223(01)01251-3.
- Kapur, Shitij; Zipursky, Robert; Jones, Corey; Remington, Gary; Houle, Sylvain (2000): Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. In: *American Journal of Psychiatry* 157 (4), S. 514–520.
- Karlsgodt, Katherine H.; Niendam, Tara A.; Bearden, Carrie E.; Cannon, Tyrone D. (2009): White matter integrity and prediction of social and role functioning in subjects at ultra-high risk for psychosis. In: *Biological psychiatry* 66 (6), S. 562–569.
- Kay, Stanley R.; Fiszbein, Abraham; Opler, Lewis A. (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. In: *Schizophrenia bulletin* 13 (2), S. 261–276.
- Kegeles, Lawrence S.; Abi-Dargham, Anissa; Zea-Ponce, Yolanda; Rodenhiser-Hill, Janine; Mann, J. John; van Heertum, Ronald L. et al. (2000): Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. In: *Biological psychiatry* 48 (7), S. 627–640.

- Khashan, Ali S.; Abel, Kathryn M.; McNamee, Roseanne; Pedersen, Marianne G.; Webb, Roger T.; Baker, Philip N. et al. (2008): Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. In: *Archives of general psychiatry* 65 (2), S. 146–152.
- Kitzinger, Helen; Arnold, Devere G.; Cartwright, Robert W.; Shapiro, David (1949): A preliminary study of the effects of glutamic acid on catatonic schizophrenics. In: *Rorschach research exchange and journal of projective techniques* 13 (2), S. 210–218.
- Kraepelin, E. (1990): Psychiatrie. 6 Auflage. Leipzig, Austria: Barth 1899. English translation by Metoui H, Ayed S: Psychiatry, A Textbook for Students and Physicians, Canton, MA: Science History Publications. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte.
- Kraepelin, Emil (1920): Die erscheinungsformen des irreseins. In: *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 62 (1), S. 1–29.
- Krystal, John H.; Karper, Laurence P.; Seibyl, John P.; Freeman, Glenna K.; Delaney, Richard; Bremner, J. Douglas et al. (1994): Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. In: *Archives of general psychiatry* 51 (3), S. 199–214.
- Laruelle, Marc (2014): Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. In: *Current opinion in pharmacology* 14, S. 97–102.
- Lataster, J.; Collip, D.; Ceccarini, J.; Haas, D.; Booij, L.; van, Os J. et al. (2011): Psychosocial stress is associated with in vivo dopamine release in human ventromedial prefrontal cortex: a positron emission tomography study using [¹⁸F]fallypride. In: *Neuroimage* 58 (4). DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.030.
- Lederbogen, Florian; Kirsch, Peter; Haddad, Leila; Streit, Fabian; Tost, Heike; Schuch, Philipp et al. (2011): City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. In: *Nature* 474 (7352), S. 498.
- Leicht, Gregor; Karch, Susanne; Karamatskos, Evangelos; Giegling, Ina; Möller, Hans-Jürgen; Hegerl, Ulrich et al. (2011): Alterations of the early auditory evoked gamma-band response in first-degree relatives of patients with schizophrenia: hints to a new intermediate phenotype. In: *Journal of psychiatric research* 45 (5), S. 699–705.
- Leicht, Gregor; Kirsch, Valerie; Giegling, Ina; Karch, Susanne; Hantschk, Irmgard; Möller, Hans-Jürgen et al. (2010): Reduced early auditory evoked gamma-band response in patients with schizophrenia. In: *Biological psychiatry* 67 (3), S. 224–231.
- Leicht, Gregor; Troschütz, Stefan; Andreou, Christina; Karamatskos, Evangelos; Ertl, Matthias; Naber, Dieter; Mulert, Christoph (2013): Relationship between oscillatory neuronal activity during reward processing and trait impulsivity and sensation seeking. In: *PLoS One* 8 (12), e83414.
- Lisman, John (2016): Low-Frequency Brain Oscillations in Schizophrenia. In: *JAMA psychiatry* 73 (3), S. 298–299. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2320.

- Llerena, Katiah; Wynn, Jonathan K.; Hajcak, Greg; Green, Michael F.; Horan, William P. (2016): Patterns and reliability of EEG during error monitoring for internal versus external feedback in schizophrenia. In: *International Journal of Psychophysiology* 105, S. 39–46.
- Luck, Steven J. (2014): An introduction to the event-related potential technique: MIT press.
- Luck, Steven J.; Mathalon, Daniel H.; O'Donnell, Brian F.; Hämäläinen, Matti S.; Spencer, Kevin M.; Javitt, Daniel C.; Uhlhaas, Peter J. (2011): A roadmap for the development and validation of event-related potential biomarkers in schizophrenia research. In: *Biological psychiatry* 70 (1), S. 28–34.
- Mackay, Angus V. P.; Iversen, Leslie L.; Rossor, Martin; Spokes, Ernest; Bird, Edward; Arregui, Alberto et al. (1982): Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. In: *Archives of general psychiatry* 39 (9), S. 991–997.
- Maia, Tiago V.; Frank, Michael J. (2017): An integrative perspective on the role of dopamine in schizophrenia. In: *Biological psychiatry* 81 (1), S. 52–66.
- Marco-Pallares, Josep; Cucurell, David; Cunillera, Toni; García, Rafael; Andrés-Pueyo, Antonio; Münte, Thomas F.; Rodríguez-Fornells, Antoni (2008): Human oscillatory activity associated to reward processing in a gambling task. In: *Neuropsychologia* 46 (1), S. 241–248.
- Marco-Pallarés, Josep; Muent, Thomas F.; Rodríguez-Fornells, Antoni (2015): The role of high-frequency oscillatory activity in reward processing and learning. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 49, S. 1–7.
- María Alejandra Berger; Virginia G. Barros; María Inés Sarchi; Frank I. Tarazi; Marta C. Antonelli (2002): Long-Term Effects of Prenatal Stress on Dopamine and Glutamate Receptors in Adult Rat Brain. In: *Neurochem Res* 27 (11), S. 1525–1533. DOI: 10.1023/A:1021656607278.
- Markham, Julie A.; Koenig, James I. (2011): Prenatal stress: role in psychotic and depressive diseases. In: *Psychopharmacology* 214 (1), S. 89–106.
- Marsman, Anouk; van den Heuvel, Martijn P; Klomp, Dennis W. J.; Kahn, René S.; Luijten, Peter R.; Hulshoff Pol, Hilleke E. (2011): Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of 1H-MRS studies. In: *Schizophrenia bulletin* 39 (1), S. 120–129.
- Mas-Herrero, Ernest; Ripollés, Pablo; HajiHosseini, Azadeh; Rodríguez-Fornells, Antoni; Marco-Pallarés, Josep (2015): Beta oscillations and reward processing: coupling oscillatory activity and hemodynamic responses. In: *Neuroimage* 119, S. 13–19.
- McClure, Samuel M.; Laibson, David I.; Loewenstein, George; Cohen, Jonathan D. (2004): Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. In: *Science* 306 (5695), S. 503–507.

- McFarland, K.; Anderson, J. (1980): Factor stability of the Edinburgh Handedness Inventory as a function of test-retest performance, age and sex. In: *British Journal of Psychology* 71 (1), S. 135–142.
- McGrath, John; Eyles, Darryl; Mowry, Bryan; Yolken, Robert; Buka, Stephen (2003): Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. In: *Schizophrenia research* 63 (1-2), S. 73–78.
- McGrath, John J.; Eyles, Darryl W.; Pedersen, Carsten B.; Anderson, Cameron; Ko, Pauline; Burne, Thomas H. et al. (2010): Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. In: *Archives of general psychiatry* 67 (9), S. 889–894.
- McGuffin, Peter; Farmer, Anne; Harvey, Ian (1991): A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness: development and reliability of the OPCRIT system. In: *Archives of general psychiatry* 48 (8), S. 764–770.
- Meltzer, Herbert Y.; Stahl, Stephen M. (1976): The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. In: *Schizophrenia bulletin* 2 (1), S. 19.
- Miller, Brian; Messias, Erick; Miettunen, Jouko; Alaräisänen, Antti; Järvelin, Marjo-Riita; Koponen, Hannu et al. (2010): Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring. In: *Schizophrenia bulletin* 37 (5), S. 1039–1047.
- Miller, David W.; Abercrombie, Elizabeth D. (1996): Effects of MK-801 on spontaneous and amphetamine-stimulated dopamine release in striatum measured with in vivo microdialysis in awake rats. In: *Brain research bulletin* 40 (1), S. 57–62.
- Möller, Hans-Jürgen; Laux, Gerd; Deister, Arno; Schulte-Körne, Gerd; Braun-Scharm, Hellmuth (2015): *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 6., aktualisierte Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG (Duale Reihe). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1055/b-00000011>.
- Morgan, Celia J. A.; Curran, H. Valerie (2006): Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review. In: *Psychopharmacology* 188 (4), S. 408–424.
- Morgan, Celia J. A.; Muetzelfeldt, Leslie; Curran, H. Valerie (2009): Ketamine use, cognition and psychological wellbeing: a comparison of frequent, infrequent and ex-users with polydrug and non-using controls. In: *Addiction* 104 (1), S. 77–87.
- Morgan, Craig; Fisher, Helen (2007): Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma—a critical review. In: *Schizophrenia bulletin* 33 (1), S. 3–10.
- Mortimer, Ann; Singh, Praveen; Shepherd, Charles; Puthiryackal, Junais (2010): Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance in the real world. In: *Clinical schizophrenia & related psychoses* 4 (1), S. 49–55.
- Mouchlianitis, Elias; Bloomfield, Michael A. P.; Law, Vincent; Beck, Katherine; Selvaraj, Sudhakar; Rasquinha, Naresh et al. (2016): Treatment-Resistant Schizophrenia Patients Show Elevated Anterior Cingulate Cortex Glutamate Compared to

- Treatment-Responsive. In: *Schizophrenia bulletin* 42 (3), S. 744–752. DOI: 10.1093/schbul/sbv151.
- Murray, G. K.; Corlett, P. R.; Clark, L.; Pessiglione, M.; Blackwell, A. D.; Honey, G. et al. (2008): Substantia nigra/ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. In: *Molecular psychiatry* 13 (3), S. 267.
- Myin-Germeys, Inez; van Os, Jim (2007): Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis. In: *Clinical psychology review* 27 (4), S. 409–424.
- Nazeri, Arash; Mulsant, Benoit H.; Rajji, Tarek K.; Levesque, Melissa L.; Pipitone, Jon; Stefanik, Laura et al. (2017): Gray matter neuritic microstructure deficits in schizophrenia and bipolar disorder. In: *Biological psychiatry* 82 (10), S. 726–736.
- Nielsen, Mette Ødegaard; Rostrup, Egill; Wulff, Sanne; Bak, Nikolaj; Lublin, Henrik; Kapur, Shitij; Glenthøj, Birte (2012): Alterations of the brain reward system in antipsychotic naïve schizophrenia patients. In: *Biological psychiatry* 71 (10), S. 898–905.
- Nimgaonkar, Vishwajit L.; Prasad, Konasale M.; Chowdari, Kodavali V.; Severance, Emily G.; Yolken, Robert H. (2017): The complement system: a gateway to gene–environment interactions in schizophrenia pathogenesis. In: *Molecular psychiatry* 22 (11), S. 1554.
- Okada, N.; Fukunaga, Masaki; Yamashita, Fumio; Koshiyama, Daisuke; Yamamori, Hidenaga; Ohi, Kazutaka et al. (2016): Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. In: *Molecular psychiatry* 21 (10), S. 1460.
- Olds, James; Milner, Peter (1954): Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. In: *Journal of comparative and physiological psychology* 47 (6), S. 419.
- Olney, John W.; Farber, Nuri B. (1995): Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. In: *Archives of general psychiatry* 52 (12), S. 998–1007.
- Onitsuka, Toshiaki; Oribe, Naoya; Nakamura, Itta; Kanba, Shigenobu (2013): Review of neurophysiological findings in patients with schizophrenia. In: *Psychiatry and clinical neurosciences* 67 (7), S. 461–470. DOI: 10.1111/pcn.12090.
- Opler, Mark G. A.; Brown, Alan S.; Graziano, Joseph; Desai, Manisha; Zheng, Wei; Schaefer, Catherine et al. (2004): Prenatal lead exposure, delta-aminolevulinic acid, and schizophrenia. In: *Environmental health perspectives* 112 (5), S. 548–552.
- Pers, Tune H.; Karjalainen, Juha M.; Chan, Yingleong; Westra, Harm-Jan; Wood, Andrew R.; Yang, Jian et al. (2015): Biological interpretation of genome-wide association studies using predicted gene functions. In: *Nature communications* 6, S. 5890.
- Pers, Tune H.; Timshel, Pascal; Ripke, Stephan; Lent, Samantha; Sullivan, Patrick F.; O'Donovan, Michael C. et al. (2016): Comprehensive analysis of schizophrenia-associated loci highlights ion channel pathways and biologically plausible candidate causal genes. In: *Human molecular genetics* 25 (6), S. 1247–1254.

- Peters, Bart D.; Dingemans, Peter M.; Dekker, Nienke; Blaas, Jorik; Akkerman, Erik; van Amelsvoort, Therese A. et al. (2010): White matter connectivity and psychosis in ultra-high-risk subjects: a diffusion tensor fiber tracking study. In: *Psychiatry Research: Neuroimaging* 181 (1), S. 44–50.
- Peters, Bart D.; Szeszko, Philip R.; Radua, Joaquim; Ikuta, Toshikazu; Gruner, Patricia; DeRosse, Pamela et al. (2012): White matter development in adolescence: diffusion tensor imaging and meta-analytic results. In: *Schizophrenia bulletin* 38 (6), S. 1308–1317.
- Pilowsky, L. S.; Bressan, R. A.; Stone, J. M.; Erlandsson, K.; Mulligan, R. S.; Krystal, J. H.; Ell, P. J. (2006): First in vivo evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. In: *Molecular psychiatry* 11 (2), S. 118.
- Power, Robert A.; Verweij, Karin J. H.; Zuhair, Mohamed; Montgomery, Grant W.; Henders, Anjali K.; Heath, Andrew C. et al. (2014): Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. In: *Molecular psychiatry* 19 (11), S. 1201.
- Reed, Geoffrey M.; First, Michael B.; Kogan, Cary S.; Hyman, Steven E.; Gureje, Oye; Gaebel, Wolfgang et al. (2019): Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. In: *World Psychiatry* 18 (1), S. 3–19.
- Remington, J. S.; Klein, J. O.; Wilson, C. (2006): Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6th. In: *Edition. VI*, S. 252–253.
- Ripke, Stephan; Neale, Benjamin M.; Corvin, Aiden; Walters, James T. R.; Farh, Kai-How; Holmans, Peter A. et al. (2014): Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. In: *Nature* 511 (7510), S. 421.
- Romaniuk, Liana; Honey, Garry D.; King, Julia R. L.; Whalley, Heather C.; McIntosh, Andrew M.; Levita, Liat et al. (2010): Midbrain activation during Pavlovian conditioning and delusional symptoms in schizophrenia. In: *Archives of general psychiatry* 67 (12), S. 1246–1254.
- Sadock, B. J.; Sadock, V. A.; Kaplan, H. I.; Ovid Technologies, Inc (2005): Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry: Lippincott Williams & Wilkins (COMPREHENSIVE TEXTBOOK OF PSYCHIATRY).
- Salamone, J. D.; Correa, M.; Mingote, S. M.; Weber, S. M. (2005): Beyond the reward hypothesis: alternative functions of nucleus accumbens dopamine. In: *Current opinion in pharmacology* 5 (1), S. 34–41. DOI: 10.1016/j.coph.2004.09.004.
- Sanders, Alan R.; Duan, Jubao; Levinson, Douglas F.; Shi, Jianxin; He, Deli; Hou, Cuiping et al. (2008): No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. In: *American Journal of Psychiatry* 165 (4), S. 497–506.
- Schlagenhauf, Florian; Sterzer, Philipp; Schmack, Katharina; Ballmaier, Martina; Rapp, Michael; Wrase, Jana et al. (2009): Reward feedback alterations in unmedicated schizophrenia patients: relevance for delusions. In: *Biological psychiatry* 65 (12), S. 1032–1039.

- Schmitt, Andrea; Malchow, Berend; Hasan, Alkomiet; Fallkai, Peter (2014): The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. In: *Frontiers in neuroscience* 8, S. 19.
- Schneider, Kurt (1957): Primare und sekundäre Symptome bei der Schizophrenie. In: *Fortschr Neurol Psychiatr* 9, S. 487–490.
- Schneider, Sophia; Peters, Jan; Bromberg, Uli; Brassen, Stefanie; Miedl, Stephan F.; Banaschewski, Tobias et al. (2012): Risk taking and the adolescent reward system: a potential common link to substance abuse. In: *The American journal of psychiatry* 169 (1), S. 39–46. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11030489.
- Schobel, Scott A.; Chaudhury, Nashid H.; Khan, Usman A.; Paniagua, Beatriz; Styner, Martin A.; Asllani, Iris et al. (2013): Imaging patients with psychosis and a mouse model establishes a spreading pattern of hippocampal dysfunction and implicates glutamate as a driver. In: *Neuron* 78 (1), S. 81–93.
- Schultz, Wolfram (2015): Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. In: *Physiological reviews* 95 (3), S. 853–951. DOI: 10.1152/physrev.00023.2014.
- Schwartz, S.; Susser, E. (2006): Twin studies of heritability. In: *Psychiatric epidemiology*, S. 375–388.
- Seeman, Philip (2013): Schizophrenia and dopamine receptors. In: *European Neuropsychopharmacology* 23 (9), S. 999–1009.
- Seeman, Philip; Schwarz, Johannes; Chen, Jiang-Fan; Szechtman, Henry; Perreault, Melissa; McKnight, G. Stanley et al. (2006): Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors. In: *Synapse* 60 (4), S. 319–346.
- Selten, Jean-Paul; Cantor-Graae, Elizabeth (2005): Social defeat: risk factor for schizophrenia? In: *The British Journal of Psychiatry* 187 (2), S. 101–102.
- Simon, Joe J.; Biller, Armin; Walther, Stephan; Roesch-Ely, Daniela; Stippich, Christoph; Weisbrod, Matthias; Kaiser, Stefan (2010): Neural correlates of reward processing in schizophrenia—relationship to apathy and depression. In: *Schizophrenia research* 118 (1-3), S. 154–161.
- Spauwen, Janneke; Krabbendam, Lydia; Lieb, Roselind; Wittchen, Hans-Ulrich; van Os, Jim (2006): Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. In: *The British Journal of Psychiatry* 188, S. 527–533. DOI: 10.1192/bjp.bp.105.011346.
- Stahl, Stephen M. (2013): Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications: Cambridge University Press.
- Stampfer, M. J.; Verhoef, P.; Im Graham; Refsum, H. M.; Rosenberg, I. H.; Ueland, P. M.; Shuman, J. M. (1997): Homocysteine metabolism: from basic science to clinical medicine.
- Stone, James M.; Day, Fern; Tsagaraki, Helen; Valli, Isabel; McLean, Mary A.; Lythgoe, David J. et al. (2009): Glutamate dysfunction in people with prodromal

- symptoms of psychosis: relationship to gray matter volume. In: *Biological psychiatry* 66 (6), S. 533–539.
- Stone, James M.; Morrison, Paul D.; Pilowsky, Lyn S. (2007): Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia—a synthesis and selective review. In: *Journal of psychopharmacology* 21 (4), S. 440–452.
- Stone, James M.; Pepper, Fiona; Fam, Johnson; Furby, Hannah; Hughes, Emer; Morgan, Celia; Howes, Oliver D. (2014): Glutamate, N-acetyl aspartate and psychotic symptoms in chronic ketamine users. In: *Psychopharmacology* 231 (10), S. 2107–2116.
- Strauss, John S.; Carpenter, William T.; Bartko, John J. (1974): Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs: III. In: *Schizophrenia bulletin* 1 (11), S. 61.
- Sullivan, Patrick F.; Kendler, Kenneth S.; Neale, Michael C. (2003): Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. In: *Archives of general psychiatry* 60 (12), S. 1187–1192.
- Sur, Shravani; Sinha, V. K. (2009): Event-related potential: An overview. In: *Industrial psychiatry journal* 18 (1), S. 70.
- Susser, Ezra; Neugebauer, Richard; Hoek, Hans W.; Brown, Alan S.; Lin, Shang; Labovitz, Daniel; Gorman, Jack M. (1996): Schizophrenia after prenatal famine: further evidence. In: *Archives of general psychiatry* 53 (1), S. 25–31.
- Sussmann, Jessika E.; Lymer, G. Katherine S.; McKirdy, James; Moorhead, T. William J.; Maniega, Susana Muñoz; Job, Dominic et al. (2009): White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging. In: *Bipolar disorders* 11 (1), S. 11–18.
- Tandon, Neeraj; Bolo, Nicolas R.; Sanghavi, Kunal; Mathew, Ian T.; Francis, Alan N.; Stanley, Jeffrey A.; Keshavan, Matcheri S. (2013a): Brain metabolite alterations in young adults at familial high risk for schizophrenia using proton magnetic resonance spectroscopy. In: *Schizophrenia research* 148 (1-3), S. 59–66.
- Tandon, Rajiv; Gaebel, Wolfgang; Barch, Deanna M.; Bustillo, Juan; Gur, Raquel E.; Heckers, Stephan et al. (2013b): Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. In: *Schizophrenia research* 150 (1), S. 3–10.
- Teplan, Michal (2002): Fundamentals of EEG measurement. In: *Measurement science review* 2 (2), S. 1–11.
- Théberge, Jean; Bartha, Robert; Drost, Dick J.; Menon, Ravi S.; Malla, Ashok; Takhar, Jatinder et al. (2002): Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers. In: *American Journal of Psychiatry* 159 (11), S. 1944–1946.
- Tibbo, Philip; Hanstock, Chris; Valiakalayil, Agitha; Allen, Peter (2004): 3-T proton MRS investigation of glutamate and glutamine in adolescents at high genetic risk for schizophrenia. In: *American Journal of Psychiatry* 161 (6), S. 1116–1118.
- Toga, Arthur W.; Thompson, Paul M. (2003): Mapping brain asymmetry. In: *Nature Reviews Neuroscience* 4 (1), S. 37.

- Tsai, Guochuan E.; Lin, Pao-Yen (2010): Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis. In: *Current pharmaceutical design* 16 (5), S. 522–537.
- Uhlhaas, Peter J.; Haenschel, Corinna; Nikolić, Danko; Singer, Wolf (2008): The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. In: *Schizophrenia bulletin* 34 (5), S. 927–943.
- Uhlhaas, Peter J.; Singer, Wolf (2010): Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. In: *Nature Reviews Neuroscience* 11 (2), S. 100.
- Umbrecht, Daniel; Alberati, Daniela; Martin-Facklam, Meret; Borroni, Edilio; Youssef, Eriene A.; Ostland, Michael et al. (2014): Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, proof-of-concept study. In: *JAMA psychiatry* 71 (6), S. 637–646.
- Ursu, Stefan; Kring, Ann M.; Gard, Marja Germans; Minzenberg, Michael J.; Yoon, Jong H.; Ragland, J. Daniel et al. (2011): Prefrontal cortical deficits and impaired cognition-emotion interactions in schizophrenia. In: *American Journal of Psychiatry* 168 (3), S. 276–285.
- van, der Gaag M.; Hoffman, T.; Remijnsen, M.; Hijman, R.; de, Haan L.; van, Meijel B. et al. (2006): The five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale II: a ten-fold cross-validation of a revised model. In: *Schizophrenia research* 85 (1-3). DOI: 10.1016/j.schres.2006.03.021.
- van Erp, Theo G. M.; Hibar, Derrek P.; Rasmussen, Jerod M.; Glahn, David C.; Pearlson, Godfrey D.; Andreassen, Ole A. et al. (2016): Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. In: *Molecular psychiatry* 21 (4), S. 547.
- van Os, Jim; Kenis, Gunter; Rutten, Bart P. F. (2010): The environment and schizophrenia. In: *Nature* 468 (7321), S. 203–212. DOI: 10.1038/nature09563.
- van Winkel, Ruud; Stefanis, Nicholas C.; Myin-Germeys, Inez (2008): Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. In: *Schizophrenia bulletin* 34 (6), S. 1095–1105.
- Vega, Daniel; Soto, Àngel; Amengual, Julià L.; Ribas, Joan; Torrubia, Rafael; Rodríguez-Fornells, Antoni; Marco-Pallarés, Josep (2013): Negative reward expectations in Borderline Personality Disorder patients: Neurophysiological evidence. In: *Biological psychology* 94 (2), S. 388–396.
- Voineskos, Aristotle N.; O'Donnell, Lauren J.; Lobaugh, Nancy J.; Markant, Doug; Ameis, Stephanie H.; Niethammer, Marc et al. (2009): Quantitative examination of a novel clustering method using magnetic resonance diffusion tensor tractography. In: *Neuroimage* 45 (2), S. 370–376. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.028.
- Volkow, Nora D.; Baler, Ruben D. (2015): NOW vs LATER brain circuits: implications for obesity and addiction. In: *Trends in neurosciences* 38 (6), S. 345–352.

- Volkow, Nora D.; Wang, Gene-Jack; Fowler, Joanna S.; Tomasi, Dardo; Telang, Frank (2011): Addiction: beyond dopamine reward circuitry. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108 (37), S. 15037–15042.
- Wallwork, R. S.; Fortgang, R.; Hashimoto, R.; Weinberger; Dickinson, D. (2012): Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. In: *Schizophrenia research* 137 (1-3), S. 246–250.
- Waltz, James A.; Schweitzer, Julie B.; Gold, James M.; Kurup, Pradeep K.; Ross, Thomas J.; Salmeron, Betty Jo et al. (2009): Patients with schizophrenia have a reduced neural response to both unpredictable and predictable primary reinforcers. In: *Neuropsychopharmacology* 34 (6), S. 1567.
- Waltz, James A.; Schweitzer, Julie B.; Ross, Thomas J.; Kurup, Pradeep K.; Salmeron, Betty J.; Rose, Emma J. et al. (2010): Abnormal responses to monetary outcomes in cortex, but not in the basal ganglia, in schizophrenia. In: *Neuropsychopharmacology* 35 (12), S. 2427.
- Wanat, Matthew J.; Willuhn, Ingo; Clark, Jeremy J.; Phillips, Paul E. M. (2009): Phasic dopamine release in appetitive behaviors and drug addiction. In: *Current drug abuse reviews* 2 (2), S. 195–213.
- Weinberger, D. R. (1993): A connectionist approach to the prefrontal cortex. In: *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 5 (3), S. 241–253. DOI: 10.1176/jnp.5.3.241.
- Wheeler, Anne L.; Voineskos, Aristotle N. (2014): A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics. In: *Frontiers in human neuroscience* 8, S. 653.
- Whittington, Miles A.; Cunningham, Mark O.; LeBeau, Fiona E. N.; Racca, Claudia; Traub, Roger D. (2011): Multiple origins of the cortical gamma rhythm. In: *Developmental neurobiology* 71 (1), S. 92–106.
- Whitton, Alexis E.; Treadway, Michael T.; Pizzagalli, Diego A. (2015): Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. In: *Current opinion in psychiatry* 28 (1), S. 7.
- Winton-Brown, Toby T.; Fusar-Poli, Paolo; Ungless, Mark A.; Howes, Oliver D. (2014): Dopaminergic basis of salience dysregulation in psychosis. In: *Trends in neurosciences* 37 (2), S. 85–94.
- World Health Organization (1992): The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines: Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization (2009): International statistical classification of diseases and related health problems.
- World Health Organization (2018): ICD-11 for mortality and morbidity statistics (ICD-11 MMS) 2018 version. Online verfügbar unter <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.

- Xu, Ming-Qing; Sun, Wen-Sheng; Liu, Ben-Xiu; Feng, Guo-Yin; Yu, Lan; Yang, Lawrence et al. (2009): Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. In: *Schizophrenia bulletin* 35 (3), S. 568–576.
- Young, Paul Thomas (1959): The role of affective processes in learning and motivation. In: *Psychological review* 66 (2), S. 104.
- Zammit, Stanley; Allebeck, Peter; Andreasson, Sven; Lundberg, Ingvar; Lewis, Glyn (2002): Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. In: *Bmj* 325 (7374), S. 1199.
- Zhang, Hui; Schneider, Torben; Wheeler-Kingshott, Claudia A.; Alexander, Daniel C. (2012): NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. In: *Neuroimage* 61 (4), S. 1000–1016.
- Zohsel, Katrin; Buchmann, Arlette F.; Blomeyer, Dorothea; Hohm, Erika; Schmidt, Martin H.; Esser, Günter et al. (2014): Mothers' prenatal stress and their children's antisocial outcomes--a moderating role for the dopamine D4 receptor (DRD4) gene. In: *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 55 (1), S. 69–76. DOI: 10.1111/jcpp.12138.
- Zornberg, Gwen L.; Buka, Stephen L.; Tsuang, Ming T. (2000): Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: a 19-year longitudinal study. In: *American Journal of Psychiatry* 157 (2), S. 196–202.
- Zschocke, Stephan; Hansen, Hans-Christian (2012): Substanzeffekte im EEG. Medikamente–Drogen–Intoxikationen. In: *Klinische Elektroenzephalographie*: Springer, S. 381–396.

9. Danksagung

Diese Arbeit ist das Ergebnis eines längeren Prozesses, an dem viele Menschen direkt oder indirekt beteiligt waren. Neben den zahlreichen wissenschaftlichen und technischen Einflüssen wurde ich von vielen Seiten unterstützt und motiviert, die Arbeit voran zu bringen.

Zuallererst möchte ich an dieser Stelle meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Christoph Mulert danken. Nachdem mein erster Versuch einer Doktorarbeit bei ihm aufgrund von Mangel an Probanden leider abgebrochen werden musste, gab er mir die Möglichkeit, diese Arbeit in seinem Forschungsbereich aufzugreifen und schaffte alle Bedingungen für die Umsetzung dieses Projektes.

Ganz besonders großen Dank richte ich außerdem an Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Gregor Leicht. Er lieferte nicht nur die umfassende Vorarbeit zu dieser Studie, sondern war auch im Verlauf mit unendlicher Geduld und bei vielen spontanen Hilfesuchen zur Stelle. Ohne ihn würde die Arbeit in dieser Form nicht existieren und ich bin ihm sehr dankbar für die Zeit und den Aufwand, die er immer wieder für dieses Projekt bereitstellte.

Großer Dank gebührt ebenfalls dem gesamten Team des Forschungsbereiches Bildgebung der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Nicht nur schafften sie durch ihr familiäres Miteinander ein immer angenehmes Arbeitsklima, sie halfen auch an vielen Punkten dieser Arbeit wiederholt aus, versorgten mich mit Informationen und motivierten mich.

Saskia Steinmann und Marius Mußmann brachten mir dabei die technischen Feinheiten des EEG-Recordings bei und neben ihnen waren Jan Meier und Jonas Rauh regelmäßig zur Stelle, um mir bei der Aufnahme und Auswertung der Studiendaten geduldig und mit viel Einsatz auszuhelfen.

Herzlich danke ich meiner gesamten Familie und meinen Freunden, die essenziell daran beteiligt waren, dass dieses Projekt begonnen und abgeschlossen wurde. Ganz besonderer Dank gebührt dabei meiner Mutter Andrea Rosa Braun-Falco und meiner Schwester Nadja Nafe, die mich mit großem Verständnis durch alle Phasen der Arbeit begleiteten und immer wieder wichtige Stützen waren – sei es durch Korrekturlesen, Hilfe bei Entscheidungsfindungen oder ihren emotionalen Beistand. Viele Freunde verfolgten über die Jahre den langwierigen Prozess dieser Arbeit und waren für mich da, um in bewundernswerter Weise wiederholt meine Motivation aufzufrischen.

Zuletzt geht mein Dank an die Deutsche Forschungsgemeinschaft, welche die finanzielle Grundlage für die Arbeit schaffte und unseren Forschungsbereich auch aktuell umfassend fördert – ohne sie wären dieses und viele andere Projekte des Teams nicht möglich gewesen.

10. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: