

Aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
(Komm. Leiter: Prof. Dr. med. B. Bandelow)
Im Zentrum Psychosoziale Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Funktionell-hirnbildgebende Untersuchung zu
endophänotypischen Markern bei erstgradigen
Angehörigen schizophrener Patienten

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Anna Fanelli

aus Göttingen

Göttingen 2013

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Gruber (Betreuer)

2. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dechent (Korreferent)

3. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Oppermann (Promotor)

Tag der mündlichen Prüfung: 19. November 2013

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Allgemeiner wissenschaftlicher Hintergrund</i>	1
1.2	<i>Klinische Grundlagen der Schizophrenie</i>	2
1.2.1	Epidemiologie	2
1.2.2	Klinik und diagnostische Kriterien	2
1.2.3	Ätiopathogenese der Schizophrenie	3
1.2.4	Genetik der Schizophrenie.....	4
1.2.4.1	Molekulargenetik	4
1.2.4.1.1	Assoziations- und Kopplungsstudien.....	4
1.2.4.1.2	Copy Number Variants (CNV's).....	5
1.3	<i>Das Konzept der Endophänotypen</i>	5
1.4	<i>Für die Schizophrenie relevante neurofunktionelle Systeme</i>	8
1.4.1	Einführung in das dopaminerge Belohnungssystem	8
1.4.1.1	Das Modell des dopaminergen Belohnungssystems und seine neuroanatomischen Korrelate	8
1.4.1.2	Das dopaminerge Belohnungssystem als potentieller Endophänotyp.....	10
1.4.2	Grundlagen des Arbeitsgedächtnisses.....	10
1.4.2.1	Konzept des Arbeitsgedächtnisses.....	10
1.4.2.2	Ansätze zur Erforschung und neuroanatomische Korrelate des Arbeitsgedächtnisses	12
1.4.2.3	Die Eignung des Arbeitsgedächtnisses als potentieller Endophänotyp.....	14
1.4.3	System für Aufmerksamkeits- und Kontrollprozesse	14
1.4.3.1	Grundlagen und Ansätze zur Erforschung der kognitiven Kontrollprozessen zugrunde liegenden Systeme	14
1.4.3.2	Neuroanatomische Korrelate.....	15
1.4.3.3	Aufmerksamkeitsprozesse in der Endophänotypenforschung	16
1.5	<i>Zielsetzung</i>	16
2	Probanden und Methoden	17
2.1	<i>Probanden</i>	17
2.2	<i>Studiendesign</i>	17
2.2.1	Rekrutierung und Stichprobe	18
2.2.2	Versuchsablauf.....	20
2.2.3	Paradigmen	22
2.2.3.1	DRD-Paradigma.....	22
2.2.3.1.1	Zielsetzung des DRD-Paradigmas	22
2.2.3.1.2	DRD-Konditionierung	22
2.2.3.1.3	DRD-Ablauf.....	23
2.2.3.2	Verbales Arbeitsgedächtnis.....	25

2.2.3.2.1	Zielsetzung des verbalen Sternberg-Paradigmas mit niedriger Gedächtnisanforderung (vier Buchstaben)	25
2.2.3.2.2	Verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger Gedächtnisanforderung (vier Buchstaben)	25
2.2.3.2.3	Zielsetzung des verbalen Sternberg-Paradigmas mit hoher Gedächtnisanforderung (acht Buchstaben)	26
2.2.3.2.4	Verbales Sternberg-Paradigma mit hoher Gedächtnisanforderung (acht Buchstaben)	27
2.2.3.3	Visuell-räumliches Sternberg-Paradigma	27
2.2.3.3.1	Zielsetzung des visuell-räumlichen Sternberg-Paradigmas	27
2.2.3.3.2	Ablauf des visuell-räumlichen Sternberg-Paradigmas	27
2.2.3.4	Kombiniertes <i>Oddball</i> - und Inkongruenz-Paradigma	28
2.2.3.4.1	Zielsetzung des <i>Oddball</i> - und Inkongruenz-Paradigmas	28
2.2.3.4.2	Ablauf des kombinierten <i>Oddball</i> - und Inkongruenz-Paradigmas	28
2.2.4	Resting State	29
2.3	<i>Geräte und Messinstrumente</i>	30
2.3.1	Bildgebende Verfahren: Grundlagen der fMRT	30
2.3.2	Datenakquirierung	31
2.3.3	Statistische Auswertung	31
2.3.3.1	Analyse der Verhaltensdaten	31
2.3.3.2	Analyse der fMRT-Daten	32
2.3.4	Persönlichkeitsfragebögen	34
2.3.4.1	<i>Temperament- und Charakter-Inventar</i> (TCI):	34
2.3.4.2	<i>Barratt Impulsiveness Scale</i> (BIS):	35
3	Ergebnisse	36
3.1	<i>Desire-reason-Dilemma</i>	36
3.1.1	fMRT- Daten	36
3.1.2	Verhaltensdaten	38
3.1.3	Bewertung der Persönlichkeitsfragebögen	39
3.1.3.1	<i>Temperament- und Charakter- Inventar</i> (TCI):	39
3.1.3.2	<i>Barratt Impulsiveness Scale</i> (BIS)	40
3.2	<i>Verbales Arbeitsgedächtnis</i>	41
3.2.1	fMRT-Daten	41
3.2.1.1	Verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger Gedächtnisanforderung (vier Buchstaben)	41
3.2.1.2	Verbales Sternberg-Paradigma mit hoher Gedächtnisanforderung (acht Buchstaben)	42
3.2.2	Verhaltensdaten	44
3.2.2.1	Verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger Gedächtnisanforderung (vier Buchstaben)	44
3.2.2.2	Verbales Sternberg-Paradigma mit hoher Gedächtnisanforderung (acht Buchstaben)	45

3.3	<i>Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis</i>	46
3.3.1	fMRT-Daten.....	46
3.3.2	Verhaltensdaten	47
3.4	<i>Kombiniertes Oddball- und Inkongruenz-Paradigma</i>	48
3.4.1	fMRT-Daten.....	48
3.4.2	Verhaltensdaten	50
4	Diskussion	51
4.1	<i>Diskussion der Testergebnisse</i>	51
4.1.1	Veränderte neuronale Aktivierungen der einzelnen Paradigmen.....	51
4.1.1.1	Desire-reason-Dilemma	51
4.1.1.2	Arbeitsgedächtnis.....	56
4.1.1.2.1	Verbales Arbeitsgedächtnis mit vier und acht Buchstaben	56
4.1.1.2.2	Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis	62
4.1.1.3	Kombiniertes <i>Oddball-</i> und Inkongruenz-Paradigma	64
4.2	<i>Zusammenfassende Bewertung</i>	68
4.2.1	Allgemeine Diskussion.....	68
4.2.2	Limitationen	71
4.3	<i>Ausblick</i>	72
5	Zusammenfassung	73
5.1	<i>Deutsch</i>	73
5.2	<i>Englisch</i>	74
6	Literaturverzeichnis	75
7	Abbildungsverzeichnis	87
8	Tabellenverzeichnis	89
9	Anhang	92
9.1	<i>Ethikantrag</i>	92
9.2	<i>Aushang</i>	100
9.3	<i>Patientenaufklärung</i>	101
9.4	<i>Einwilligungserklärungen fMRT</i>	104
9.5	<i>Tabellen</i>	107
9.5.1	DRD- Paradigma	107
9.5.2	Verbales Arbeitsgedächtnis	109
9.5.2.1	Verbales Arbeitsgedächtnis mit niedriger Gedächtnisleistung (vier Buchstaben).....	109

9.5.2.2	Verbales Arbeitsgedächtnis mit hoher Gedächtnisleistung (acht Buchstaben).....	110
9.6	<i>Visuell- räumliches Arbeitsgedächtnis</i>	111
9.7	<i>Kombiniertes Oddball- und Inkongruenz- Paradigma</i>	113
9.8	<i>Impulsivitätsbögen und Auswertungsschlüssel</i>	115
9.8.1	TPQ.....	115
9.8.2	Auswertung TPQ.....	123
9.8.3	BIS.....	125
9.8.4	Auswertung BIS.....	126
10	Publikation zum Thema der Doktorarbeit	127
	Danksagung an	128

Abkürzungsverzeichnis

ACC:	anteriorer zingulärer Kortex
AI:	aufmerksamkeitsbasierte Impulsivität
avPFC:	anterioventraler Präfrontaler Kortex
BA:	Broca Area
blAMY:	bilaterale Amygdala
BIS:	Barratt Impulsiveness Scale
BOLD:	blood oxygen level dependency
CA:	California
CBF:	cerebraler Blutfluss
CMRO2:	kortikale Metabolisierungsrate
CNV's:	Copy Number Variants
DLPFC:	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DMTS:	delayed matching to sample task
Dpt:	Dioptrie
DRD:	Desire- Reason- Dilemma
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EPI:	Echo- Planar- Imaging
fMRT:	funktionseller Magnetresonanztomograph
FWHM:	Full width at half maximum
GLM:	general linear model
HA:	Harm Avoidance
HbA1c:	Hämoglobin A1c
Hbs:	Hämoglobin
HIP:	Hippokampus
HRF- Kurve:	hemodynamic response function- Kurve
IBM:	International Business Machines Corporation
ICD-10:	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10
IFJ:	Inferior- frontale Junctionsarea
Inc.:	Incorporated
IPS:	Intraparietaler Sulkus
LCD:	Liquid Crystal Display
LHb:	lateraler habenulärer Nukleus
MA:	Massachusetts
MI:	motorische Impulsivität

MID:	monetary incentive delay
MNI:	Montreal Neurological Institut
MRT:	Magnetresonanztomograph
Nacc:	Ncl. Accumbens
NI:	nicht- planende Impulsivität
NS:	Novelty Seeking
NY:	New York
OEF:	O ₂ - Abgabe Fraktion
OFC:	Orbitofrontaler Kortex
PA:	Pennsylvania
PET:	Positronen- Emissions- Tomographie
PFC:	Präfrontaler Kortex
PPC:	posteriorer parietaler Kortex
Prä- SMA:	prä- supplementär motorische Area
RCF:	Rey Complex Figure Test
RD:	Reward Dependence
SNP's:	Single Nucleotid Polymorphismen
SPM5:	Statistical Parametric Mapping Version 5
TCI:	Temperament and Character- Inventar
TE:	Echo Time
TIM:	Total Imaging Matrix
TPJ:	Temporoparietale Junction
TPQ:	Tridimensional Personality Questionnaire
TR:	Time to Repeat
USA:	United States of America
VFC:	ventraler frontaler Kortex
VS:	ventrales Striatum
VTA:	ventrale tegmentale Area

1 Einleitung.

1.1 Allgemeiner wissenschaftlicher Hintergrund

Das derzeitig verwendete Klassifikationssystem nach ICD-10 teilt psychiatrische Krankheitsbilder anhand ihrer klinischen Erscheinung in verschiedene Untergruppen ein. Patienten werden so anhand von Symptomen in die Diagnosegruppen Schizophrenie, schizoaffektive Störung oder bipolar affektive Störung eingeteilt. Dieses System scheint jedoch langsam hinfällig. So ist die Ätiologie zumeist unklar (Gruber 2011) und die Diagnosestellung der Schizophrenie häufig sehr schwierig. Zum einen scheint sie auf Ebene der klinischen Manifestation sehr komplex, zum anderen können Patienten sich weigern, über ihre Symptome zu sprechen, oder sogar falsche erfinden. Ein weiteres Problem stellen die häufig überlappenden Befunde mit bipolaren oder schizoaffektiven Störungen dar, da pathognomonische Symptome oft fehlen (Pearlson 2009). Selbst innerhalb der einzelnen Patientengruppen wie etwa den Schizophrenen scheint es Subgruppen zu geben. Die Therapie gestaltet sich somit häufig schwierig und langwierig. Dies wirkt sich einerseits sehr stark auf den Patienten und sein Befinden, andererseits aber auch auf das Gesundheitssystem aus, da dies mit teilweise sehr hohen Kosten einhergehen kann.

In den letzten Jahren hat daher die Untersuchung von Funktionen und Dysfunktionen neuronaler Systeme und Kreisläufe zunehmend an Bedeutung gewonnen. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei von vielen Forschergruppen auf die Netzwerke gelegt, welche kognitiven Funktionen zugrunde liegen, die bei Schizophrenen gestört sind. Dabei sind vor allem das Arbeitsgedächtnis sowie Aufmerksamkeitsfunktionen in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten so durch Zuhilfenahme spezieller Paradigmen und durch modernste Bildgebungsverfahren wie beispielsweise fMRT neuroanatomische Strukturen identifizieren, die diesen Kreisläufen zugrunde liegen (Gruber 2001; Gruber and von Cramon 2003; Melcher and Gruber 2006).

In Bezug auf die Erforschung genetischer Faktoren wird seit einigen Jahren der Suche nach Endophänotypen eine tragende Rolle zuteil. Endophänotypen nehmen dabei eine intermediäre Rolle zwischen klinischem Phänotyp und dem Genotypen ein. Ihnen wird daher eine stärkere Assoziation mit den der Krankheit zugrunde liegenden genetischen Faktoren zugeschrieben, als der Krankheit selbst. So sollen sie es ermöglichen, die Pathomechanismen der Schizophrenie besser zu verstehen, und helfen, die pathogenetischen Faktoren, die dafür verantwortlich sind, zu finden.

Die Untersuchung von Angehörigen ersten Grades ist in diesem Zuge von enormer Wichtigkeit. Angehörige teilen zum einen genetisches Material mit den Patienten, zum anderen weisen auch sie häufig Veränderungen im Bereich kognitiver Fähigkeiten auf (Conklin et al. 2005). Mögliche, diese Fähigkeiten beeinflussende Faktoren, wie beispielsweise die Einnahme von Medikamenten, fehlen. Durch abschließende Vergleiche zwischen den Aktivierungsmustern von Angehörigen und Schizophrenen erhofft man sich, Parallelen ziehen zu können und somit Rückschlüsse auf potentielle Endophänotypen ziehen zu können.

Insgesamt stellt die Suche nach Endophänotypen eine gute Möglichkeit dar, mit modernsten Entwicklungen im Bereich der Hirnforschung einen Schritt in Richtung einer neuen Etablierung von Klassifikationssystemen zu gehen und die Einteilung der psychiatrischen Krankheitsbilder individueller zu gestalten. Des Weiteren könnten Neuerungen dazu beitragen, Diagnosestellungen zu vereinfachen und eine objektivere Bewertung zu ermöglichen.

1.2 Klinische Grundlagen der Schizophrenie

1.2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der Schizophrenie beträgt weltweit 0,1 – 1%, die Wahrscheinlichkeit, diese Erkrankung im Laufe des Lebens zu entwickeln, 0,6 – 1%. Dabei ist die Geschlechtsverteilung ausgeglichen, das Prädilektionsalter von Männern liegt jedoch bei 25 Jahren und somit erkranken sie im Schnitt fünf Jahre früher als Frauen (Möller et al. 2011).

1.2.2 Klinik und diagnostische Kriterien

Die Schizophrenie ist eine schwere psychiatrische Erkrankung, die durch eine extrem heterogene Symptomatik gekennzeichnet ist (Möller et al. 2011). Es wird zwischen Positivsymptomen, wie unter anderem Wahnvorstellungen oder Gedankeneingebung, und Negativsymptomen, wie etwa Affektverflachung, Autismus oder Anhedonie, unterschieden. In der Regel ist die Intelligenz zumindest zu Beginn der Erkrankung nicht betroffen (Bandelow et al. 2008). Kriterien zur Diagnose einer Schizophrenie finden sich in Tabelle 1.

ICD-10

1. Mindestens eins der folgenden Merkmale:	<ul style="list-style-type: none"> a) Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug oder Gedankenausbreitung b) Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, deutlich bezogen auf Körper- oder Empfindungen, Wahrnehmungen c) Kommentierende oder dialogische Stimmen, die über die Person reden, oder andere Stimmen, die aus bestimmten Körperteilen kommen
2. Oder mindestens 2 der folgenden Merkmale:	<ul style="list-style-type: none"> a) Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, täglich oder während mindestens eines Monats, begleitet von flüchtigen oder undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne deutliche affektive Beteiligung oder begleitet von langanhaltenden überwertigen Ideen b) Neologismen, Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit oder Danebenreden führt c) Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien oder wächserne Biagsamkeit (Flexibilitas cerea), Negativismus, Mutismus, Stupor d) Negative Symptome wie auffällige Apathien, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte
3. Zeitkriterien	Die Symptome müssen mindestens über einen Zeitraum von einem Monat bestehen

Tabelle 1: ICD-10 Diagnosekriterien vgl. Möller 2011, S.248

1.2.3 Ätiopathogenese der Schizophrenie

Die genauen Ursachen für die Entstehung einer Schizophrenie konnten bisher noch nicht eindeutig geklärt werden. Dennoch wird heute von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese ausgegangen (Möller et al. 2011). Im Sinne eines „Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modells“ (Bandelow et al. 2008) werden sowohl genetische als auch nichtgenetische Faktoren in der Pathogenese berücksichtigt. Durch endogene Faktoren sowie exogene Einflüsse, wie beispielsweise Geburtskomplikationen (Rapoport et al. 2005), kommt es zu einer erhöhten Vulnerabilität, die mit einem gesteigerten Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, einhergeht. In Kombination mit sich negativ auswirkenden psychischen oder biologischen Stressoren kann sich die Erkrankung erstmals manifestieren. Allerdings ist es möglich, durch *Coping*-Strategien oder positive exogene Faktoren den Ausbruch der Erkrankung zu verhindern oder ihren Verlauf zu begünstigen (Möller et al. 2011).

1.2.4 Genetik der Schizophrenie

Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien konnten in den letzten Jahren einige Antworten bezüglich der Genetik der Schizophrenie liefern. Vor allem für Verwandte ersten Grades konnte man ein 9,7-fach erhöhtes Risiko zu erkranken feststellen (Kendler and Diehl 1993). Die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen betrug sogar über 50% (Rujescu 2008). Dabei folgt das familiäre Wiederholungsrisiko jedoch nicht den Mendelschen Regeln (Risch 1990). Wie aus zahlreichen Studien hervorgeht, handelt es sich um einen polygenen Erbgang (Maier et al. 2006), bei dem Mutationen verschiedener Gene zu einem steigenden Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, führen (Cannon et al. 2001).

1.2.4.1 Molekulargenetik

Bei der Ermittlung der beteiligten Gene wurden in den letzten Jahren, vor allem durch molekulargenetische Studien, gute Ergebnisse erzielt. Die sich stetig verbessernden Forschungsmethoden konnten zum Fund einiger Kandidatengene, in der Literatur häufig als Suszeptibilitätsgene oder „Vulnerabilitätsgene“ (Franke et al. 1992) bezeichnet, beitragen (Owen MJ et al. 2005). Ihre Identifikation könnte in Zukunft helfen, die Erforschung der Pathogenese der Schizophrenie voranzutreiben. Möglicherweise werden diese auch zur Etablierung neuer Klassifikationssysteme beitragen (Owen MJ et al. 2005).

1.2.4.1.1 Assoziations- und Kopplungsstudien

Nach anfänglichen Schwierigkeiten konnten genetische Assoziations- und Kopplungsstudien in den letzten Jahren eine Reihe an Suszeptibilitätsgenen identifizieren (Maier et al. 2006). Besonderes Augenmerk ist dabei auf die Kandidatengene DTNBP1 und NRG1 zu legen (Oertel-Knöchel et al. 2011).

Die Überexpression des Dysbindin-Gens auf Chromosom 6p (DTNBP1) beeinflusst die Expression von präsynaptischen Proteinen (SNAP25 und Synapsin1) und sorgt somit für einen basalen Glutamatspiegel. Außerdem schützt es kortikale Neurone vor dem Untergang (Numakawa et al. 2004). Das Neuregulin-1-Gen auf Chromosom 8p (NRG1) wird zentral an Synapsen exprimiert. Es spielt sowohl eine Rolle in der Aktivierung von Neurotransmittern (Stefansson et al. 2002), als auch in der neuronalen Migration und Konnektivität, sowie der Myelinisierung (Corfas et al. 2004). Eine weitere Mutation im Catechol-O-Methyltransferase-Gen auf Chromosom 22q11.2 soll über die Beeinflussung präfrontaler dopaminerger Mechanismen mit Variationen der Gedächtnisleistungen in Zusammenhang stehen (Weinberger et al. 2001; Goldberg et al. 2003).

In anderen Studien konnten zudem viele weitere Suszeptibilitätsgene gefunden werden, u.a. G72/G30 oder TRAR4 (Riley and Kendler 2006), oder die Loki Neurogranin, TCF4 und die MHC- Region auf Chromosom 6p21.3-22.1 (Stefansson et al. 2009). Weil ihre Einflussgröße bisher eher als gering eingeschätzt wurde und teilweise auch noch nicht bestätigt werden konnte, bleibt ihre Bedeutung in der Pathophysiologie der Schizophrenie weiterhin unklar (Oertel-Knöchel et al. 2011).

1.2.4.1.2 Copy Number Variants (CNV's)

Andere Studien berichten von einem Zusammenhang zwischen Schizophrenie und Mikroduplikationen bzw. -deletionen (Oertel-Knöchel et al. 2011). Normalerweise besitzen Menschen zwei Kopien jeder autosomalen Region eines Chromosoms. Durch Deletionen oder Duplikationen kann dies für einzelne Genregionen jedoch stark variieren. Diese strukturellen Variationen der Chromosomen bezeichnet man als „*copy number variants*“, kurz CNV's (Rujescu and Collier 2009). Der Vorteil gegenüber „*single nucleotid polymorphismen*“ (SNP's) liegt darin, dass CNV's das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, vermutlich stärker beeinflussen (Owen MJ et al. 2009). Viele CNV's wurden identifiziert, zum Beispiel auf Chromosom 22q11.2 oder 17p12 (Kirov et al. 2009), und mit seltenen Formen der Schizophrenie in Verbindung gebracht. Dennoch macht ihre individuelle Rarität diese als diagnostische Marker eher ungeeignet, auch wenn sie mit relativ hoher Effektgröße einhergehen können (Oertel-Knöchel et al. 2011).

1.3 Das Konzept der Endophänotypen

Wenn eine Krankheit wie die Schizophrenie durch zu viele Gene bedingt ist, sinkt die Wahrscheinlichkeit, die genetische Basis mit den herkömmlichen Verfahren zu identifizieren, drastisch (Braff et al. 2008). Bisher konnten so durch die konventionellen molekulargenetischen Methoden keine Gene mit hohen Effektgrößen identifiziert werden. Aus diesem Grund haben immer mehr Forschergruppen eine neue Richtung eingeschlagen (Chan and Gottesman 2008). Endophänotypen oder auch intermediäre Phänotypen haben sich so zu einem wichtigen Konzept in der Erforschung komplexer neuropsychologischer Erkrankungen etabliert. Sie stellen dabei ein intermediäres Merkmal zwischen Suszeptibilitätsgen und klinischem Phänotyp dar (Owen MJ et al. 2005). Endophänotypen sind somit messbare Komponenten auf dem Weg von der Krankheit zum Genotypen (Gottesman and Gould 2003). Während sich Symptome im Verlauf der Erkrankung und Behandlung verändern können, sind Endophänotypen vermutlich stabilere Marker (Gur et al. 2007a). Anders als klinische Phänotypen sind Endophänotypen nicht gleich zu erkennen. Um diese zu identifizieren, bedarf es daher spezieller Messinstrumente (Owen MJ et al.

2005). Bei den Endophänotypen handelt es sich um neurobiologische Krankheitskorrelate, wie z.B. krankheitsbedingte Veränderungen der Hirnfunktion. Es wird daher postuliert, dass Endophänotypen einen engeren Bezug zu dem der Krankheit zugrundeliegenden Genotypen haben (Zobel and Maier 2004) und dadurch genetisch weniger komplex sind als Phänotypen (Owen MJ et al. 2005). Zur Verdeutlichung siehe Abb. 1.

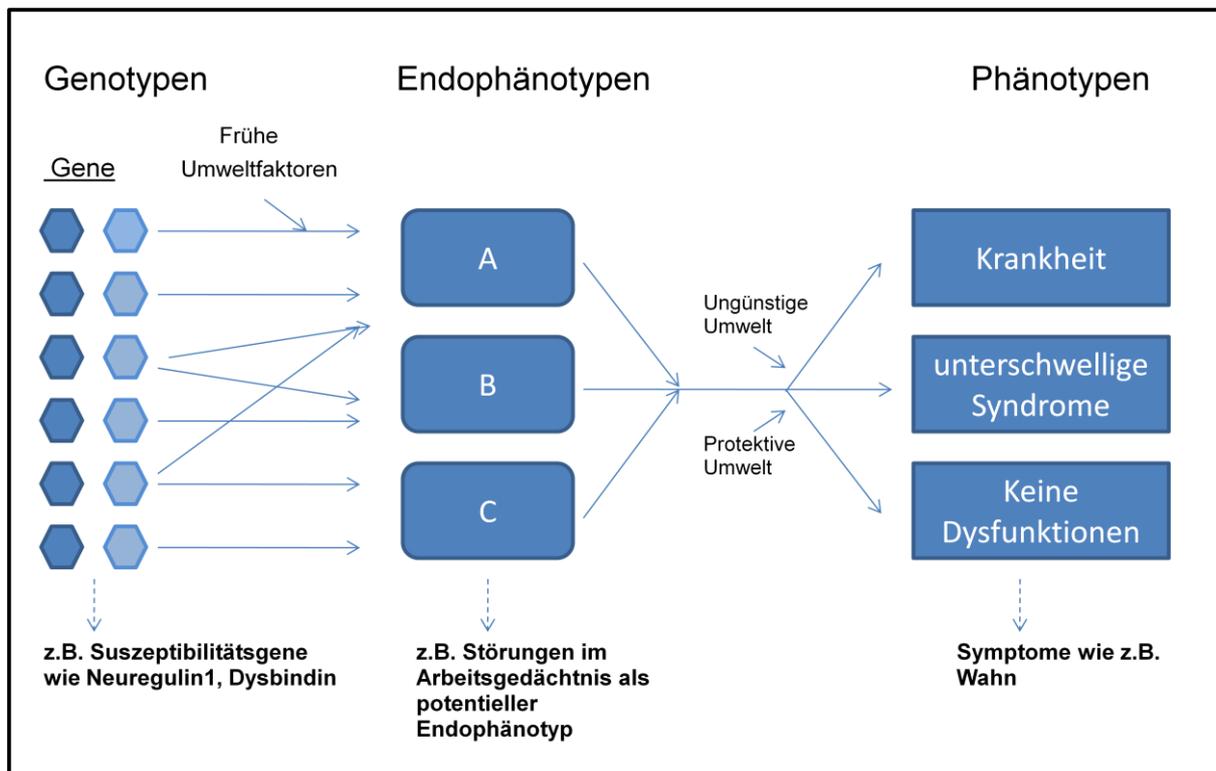


Abb. 1: Endophänotypen als Wegweiser zwischen Genotyp und klinischem Phänotyp (verändert, nach Zobel and Maier 2004, S.208)

Gottesman und Gould definierten 2003 die Kriterien zur Evaluation eines Endophänotypen (Gottesman and Gould 2003):

1. Der Endophänotyp ist innerhalb der Population mit der Erkrankung assoziiert
2. Der Endophänotyp ist hereditabel
3. Der Endophänotyp ist stabil (d.h. er manifestiert sich unabhängig von der Aktivität der Erkrankung)
4. Der Endophänotyp und der Phänotyp kommen nebeneinander innerhalb von Familien mit der Erkrankung vor
5. Gesunde Angehörige erkrankter Personen weisen eine höhere Rate des Endophänotyps auf als die Allgemeinbevölkerung

2008 definierten Chan und Gottesmann ein weiteres Kriterium (Chan and Gottesman 2008):

6. Das Merkmal ist sicher messbar und stärker mit der im Interesse stehenden Krankheit verbunden als mit anderen psychiatrischen Zuständen

Bei anderen komplexen Erkrankungen, wie beispielsweise Diabetes, finden neurobiologische Krankheitsmarker bereits Verwendung. Hämoglobin A1c ist ein kleiner Bestandteil des Hbs, welcher Glucose bindet und dessen Konzentration proportional zur gegenwärtigen Blutglucosekonzentration ist. HbA1c ist somit ein weitverbreiteter Indikator zur Blutzuckerkontrolle von Patienten mit Diabetes (Allen et al. 2009). Im Rahmen von neuropsychiatrischen Krankheiten könnten Endophänotypen z.B. biochemischer, neuroanatomischer, endokrinologischer oder neuropsychologischer Natur sein (Owen MJ et al. 2005). Die Suche nach Kandidatengenen wurde bereits für mehrere psychiatrische Erkrankungen einschließlich der Schizophrenie beschrieben (Gottesman and Gould 2003). Defizite in Exekutivfunktionen sowie dem Arbeitsgedächtnis (Ma et al. 2007) könnten attraktive Endophänotypen darstellen, da sie nicht nur bei Patienten, sondern gleichfalls auch bei Angehörigen von Schizophrenen gefunden werden können (Breton et al. 2011). Weitere potentielle Endophänotypen beinhalten sensomotorische Defizite, die P50-Suppression im EEG oder Augenbewegungsstörungen (Owen MJ et al. 2005).

Weil Gene nicht direkt für die Pathomechanismen kodieren, ist zu erwarten, dass die Assoziation zwischen Gendefekt und Endophänotyp größer ist (Meyer-Lindenberg and Weinberger 2006). Daher können sie auch erfolgsversprechend für die Suche weiterer Kandidatengene genutzt werden. Des Weiteren wird angenommen, dass komplexe Erkrankungen wie die Schizophrenie mehrere verschiedene Krankheitsprozesse umfassen (Owen MJ et al. 2005), wodurch bisherige Klassifikationssysteme (ICD-10, DSM) hilflos werden könnten.

Endophänotypen könnten sich ebenfalls als nützlich erweisen, eine biologische Untermauerung für Klassifikationen und Diagnosen zu etablieren. Diese könnte zu einem besseren Verständnis der Neurobiologie sowie der Genetik der Psychopathologie führen (Gottesman and Gould 2003).

1.4 Für die Schizophrenie relevante neurofunktionelle Systeme

1.4.1 Einführung in das dopaminerge Belohnungssystem

1.4.1.1 Das Modell des dopaminergen Belohnungssystems und seine neuroanatomischen Korrelate

Um Entscheidungen zu treffen, muss der Mensch in der Lage sein abzuwägen, ob sein Handeln belohnt oder bestraft, von Vor- oder Nachteil für ihn sein wird (O'Doherty 2004). Außerdem dient Belohnung als Anreiz zu lernen und ist eine zentrale Komponente für die Entwicklung zielgerichteten Verhaltens (Haber and Knutson 2009). Olds und Milner entdeckten 1954 im Rahmen elektrophysiologischer Experimente an Ratten zufällig ein positives Verstärkungssystem (Olds and Milner 1954). Die dafür verantwortlichen Hirnstrukturen werden heute als „dopaminerges Belohnungssystem“ zusammengefasst, da ihre Funktion zum größten Teil über Dopamin vermittelt wird. Durch klinische, pharmakologische und auch psychologische Tests konnten bis heute viele Strukturen und Kreisläufe identifiziert werden.

Im Zentrum des Belohnungssystems steht die dopaminerge Innervation des Ncl. accumbens (Nacc) durch die ventrale tegmentale Area (VTA) (O'Connell and Hofmann 2011). Neuronale Aktivität während des Erhaltens belohnter Stimuli konnte außerdem im präfrontalen Kortex (PFC), hier vor allem im orbitofrontalen Kortex (OFC) und im angulären zingulären Kortex (ACC), sowie im ventralen Striatum (VS) nachgewiesen werden (Knutson et al. 2001; McClure et al. 2004). Zusätzlich regulieren Strukturen wie die bilaterale Amygdala (bAMY), der Hippokampus (HIP), der laterale habenuläre Nukleus (LHb), sowie spezifische Hirnstammstrukturen wie etwa die Raphekerne diesen komplexen Kreislauf (Haber and Knutson 2009). Zur bildlichen Darstellung siehe Abb. 2.

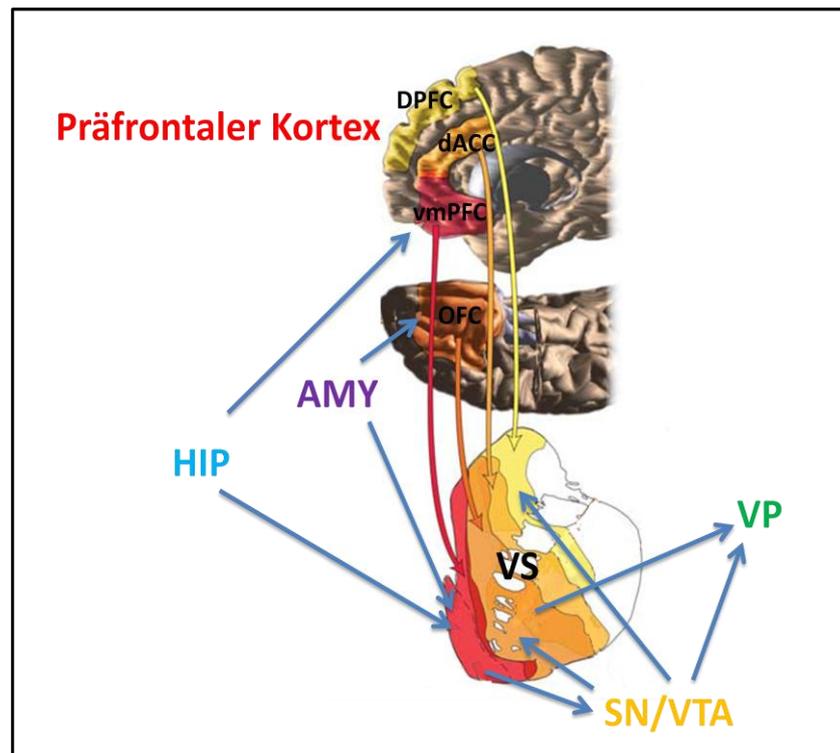


Abb. 2: Schematische Darstellung der Interaktionen des Belohnungssystems (verändert, nach Haber and Knutson 2009, S.5)

Der Mensch kann allerdings auch viele unangenehme und schwierige Dinge durchstehen, ohne unmittelbare Befriedigung zu erfahren. Dies wird ertragen, um langfristige Ziele zu erreichen. Es wird vermutet, dass die Neigung, unmittelbar Belohnung zu erhalten („*desire*“) durch einen kognitiven Mechanismus („*reason*“) eingeschränkt wird (Diekhof and Gruber 2010). Diekhof und Gruber konnten 2010 durch Verwendung eines *sequential forced-choice task* die Existenz zweier verschiedener neuraler Systeme, ähnlich anderen Studien, neurowissenschaftlich belegen (Owen AM 1997; Duncan and Owen AM 2000; Miller and Cohen 2001; McClure, et al. 2004; Diekhof and Gruber 2010). Die Probanden konnten, analog dem in dieser Studie verwendeten Design, einen belohnenden Stimulus entweder annehmen oder mussten ihn zugunsten eines Langzeitzieles ablehnen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Einhaltung des Langzeitzieles mit einer negativen Interaktion des anterioren ventralen präfrontalen Kortex (avPFC), mit dem Nacc sowie der VTA einherging. Es wird daher angenommen, dass der avPFC im Sinne eines übergeordneten Selbstkontrollmechanismus die Antworten des Nacc und der VTA moduliert, wenn diese nicht mit dem Langzeitziel zu vereinbaren sind. Diese Beobachtung könnte für die neuropsychiatrische Forschung in Zukunft von Bedeutung sein (Diekhof and Gruber 2010).

1.4.1.2 Das dopaminerge Belohnungssystem als potentieller Endophänotyp

Die Positivsymptomatik bei schizophrenen Patienten wird schon seit längerer Zeit dopaminergen Dysfunktionen zugeschrieben, da Drogen, die eine Dopaminausschüttung indizieren, bei Gesunden ähnliche Symptome hervorrufen (Batki 2000). Aber auch Negativsymptome, wie etwa die Anhedonie, obliegen vermutlich einer dopaminergen Dysfunktion (Juckel et al. 2006). Es ist daher naheliegend, die Funktionen des dopaminergen Belohnungssystems zur Eignung als potentieller Endophänotyp näher zu untersuchen.

1.4.2 Grundlagen des Arbeitsgedächtnisses

1.4.2.1 Konzept des Arbeitsgedächtnisses

Die derzeit am weitesten verbreitete Theorie zum Aufbau des Arbeitsgedächtnisses basiert auf dem kognitiv psychologischen Modell nach Baddeley und Hitch (Baddeley and Hitch 1974) und wurde kontinuierlich von Baddeley weiterentwickelt (Baddeley 2000, 2002, 2003). Demnach fungiert das Arbeitsgedächtnis als eine Art Speicher, der die temporäre Aufnahme und Manipulation von Informationen, welche komplexeren Aufgaben wie beispielsweise Lernen zugrunde liegen, möglich macht.

1974 postulierten Baddeley und Hitch ein Drei-Komponenten-System des Arbeitsgedächtnisses (Baddeley and Hitch 1974). Dieses Modell umfasst die zentrale Exekutive, die phonologische Schleife sowie den visuell-räumlichen Skizzenblock. Der episodische Speicher wurde 2000 als vierte Komponente hinzugefügt (Baddeley 2000).

Die zentrale Exekutive („*central executive*“) kann als Kontrollsystem über die phonologische Schleife sowie den visuell-räumlichen Skizzenblock verstanden werden (Baddeley 2000).

Dabei übernimmt sie vor allem drei Funktionen (Baddeley 2002):

1. Das Bündeln von Aufmerksamkeit
2. Das Teilen von Aufmerksamkeit
3. Das Wechseln zwischen verschiedenen Aufgaben.

Die phonologische Schleife („*phonological loop*“) ist für die kurzfristige Aufrechterhaltung von verbalen sowie akustischen Informationen zuständig (Baddeley 2000). Dieses Subsystem besteht dabei aus zwei Anteilen: einem Speicher („*phonological store*“), der die Informationen für ein paar Sekunden aufzeichnet, und einem System zur aktiven Wiederholung von Informationen („*articulatory rehearsal*“) (Baddeley 2003).

Der visuell-räumliche Skizzenblock („*visuospatial sketchpad*“) stellt das andere Subsystem dar. Er ist analog der phonologischen Schleife für die vorübergehende Speicherung von visuellen und räumlichen Informationen verantwortlich (Baddeley 2000).

Der episodische Speicher („*episodic buffer*“), vierte und letzte hinzugekommene Komponente des Arbeitsgedächtnisses, ist ein aktiver Kurzzeitspeicher, der Informationen verschiedener Modalitäten integrieren kann. Er macht es so möglich, diese Informationen als Szenen ins Langzeitgedächtnis zu überführen und auch wieder abzurufen. Bei diesen Vorgängen obliegt er dabei der Kontrolle der zentralen Exekutiven (Baddeley 2000). Eine Übersicht über die einzelnen Komponenten bietet Abb. 3.

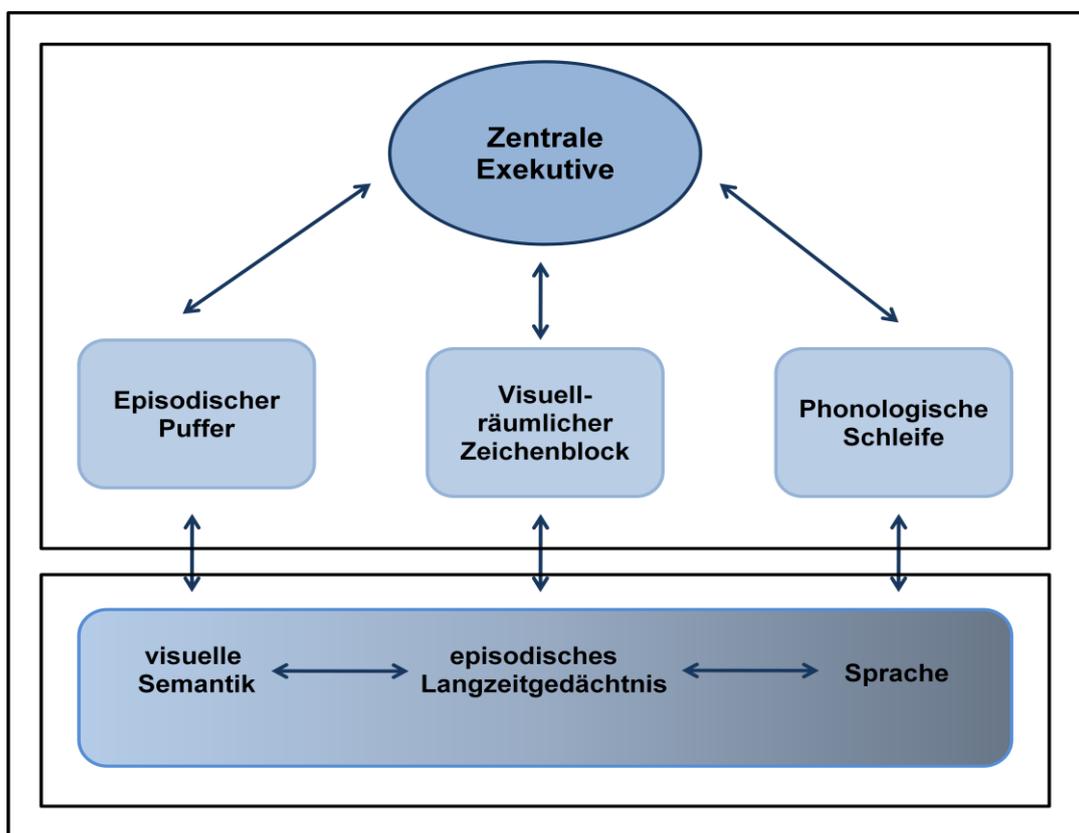


Abb. 3: Multi-Komponenten-Modell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley
(verändert, nach Repovs and Baddeley 2006, S.6)

1.4.2.2 Ansätze zur Erforschung und neuroanatomische Korrelate des Arbeitsgedächtnisses

Durch die Verwendung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sowie funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) konnten neuroanatomische Korrelate des Arbeitsgedächtnisses in den letzten Jahren identifiziert werden. Da diese Arbeit auf die phonologische Schleife sowie den visuell-räumlichen Skizzenblock fokussiert ist, sollen die anderen Komponenten hier nur am Rande erwähnt werden.

Das verbale sowie das visuelle Arbeitsgedächtnis kann mit sogenannten „*delayed-response*“ oder „*item-recognition-Test*“ (Wolf RC and Walter 2008), zu denen auch das hier verwendete Sternberg-Paradigma zählt, untersucht werden. Innerhalb eines kurzen Zeitraums wird dabei ein Stimulus (etwa ein bis neun Buchstaben oder Formen) präsentiert, der aktiv aufrechterhalten werden soll. Im Anschluss soll so schnell und genau wie möglich beurteilt werden, ob sich ein Buchstabe beziehungsweise eine Form unter den zuvor gezeigten Stimuli befand (Genauerer siehe unter 2.2.3.2, S.25 und 2.2.3.3, S.27) (Sternberg 1966). Smith konnte in verschiedenen PET-Untersuchungen spezifische Aktivierungen, unter Anwendung von Sternberg-Paradigmen, nachweisen. Bei verbalen Gedächtnisaufgaben wurde vor allem die sprachlich geprägte linke Hemisphäre aktiviert. Diese beinhaltet den linken posterioren parietalen Kortex (Brodmann Area, oder BA 40), das Broca'sche Sprachzentrum (BA 44), die linke prämotorische Area (BA 6), sowie die supplementäre motorische Region (BA 6). Dabei wurde den letzteren drei Arealen eine Rolle bei dem verbalen Rehearsal zugeschrieben, während der linke posteriore parietale Kortex eher als reiner Speicher zu fungieren scheint. Alle signifikanten Aktivierungen, die während der visuell-räumlichen Aufgaben zu sehen waren, befanden sich in der rechten Hemisphäre. Diese Aktivierungen umfassten den posterioren parietalen Kortex (BA 40), den anterioren okzipitalen Kortex (BA 19), die prämotorische Region (BA 6) sowie den inferioren präfrontalen Kortex (BA 47). (Smith 1998)

Besonders interessant ist die Arbeit von Gruber (Gruber and von Cramon 2001, 2003; Gruber and Goschke 2004), in der das visuell-räumliche sowie das verbale Arbeitsgedächtnis im Rahmen einer fMRT-Studie durch Verwendung eines modifizierten Sternberg-Paradigmas untersucht wurde. Durch die Verwendung der sogenannten artikulatorischen Suppression, bei der die Probanden während einer Gedächtnisaufgabe statt der zu erinnernden Information bestimmte Laute oder Worte wiederholen sollten, konnte ein Dualismus des menschlichen Arbeitsgedächtnisses nachgewiesen werden. Demnach setzt sich unser Arbeitsgedächtnis aus einem phylogenetisch älteren Teil, der auch in

nichtmenschlichen Primaten gefunden werden kann, und einem vermutlich jüngeren, sprachbasierten System zusammen (Gruber and Goschke 2004). Der „inneren Stimme“ unterliegt ein sprachliches, links lokalisiertes Netzwerk von Gehirnregionen, einschließlich des Broca-Areals, dem linken, lateralen und prämotorischen Kortex sowie dem kontralateralen, rechten Cerebellum. Das zweite bilaterale System umfasst den anterioren mittleren frontalen Gyrus, den inferioren parietalen Lappen, den tiefen frontalen operkularen sowie den medialen frontalen Kortex und das Cerebellum (Gruber and von Cramon 2001, 2003; Gruber 2001; Henseler et al. 2008). Durch Läsionsstudien wurden diese Funde validiert (Gruber et al. 2005). Gleichfalls konnten domänenspezifische Subregionen voneinander abgegrenzt werden. Dabei wurde herausgefunden, dass der präfrontale Kortex entlang anterioren Anteilen des Sulcus frontalis intermedius bevorzugt während phonologischer Prozesse aktiviert wird, wohingegen der posteriore Anteil eher an der Verarbeitung visueller Stimuli beteiligt zu sein scheint (Gruber and von Cramon 2001; Gruber 2001). Eine Übersicht über die verschiedenen Systeme bietet Abb. 4.

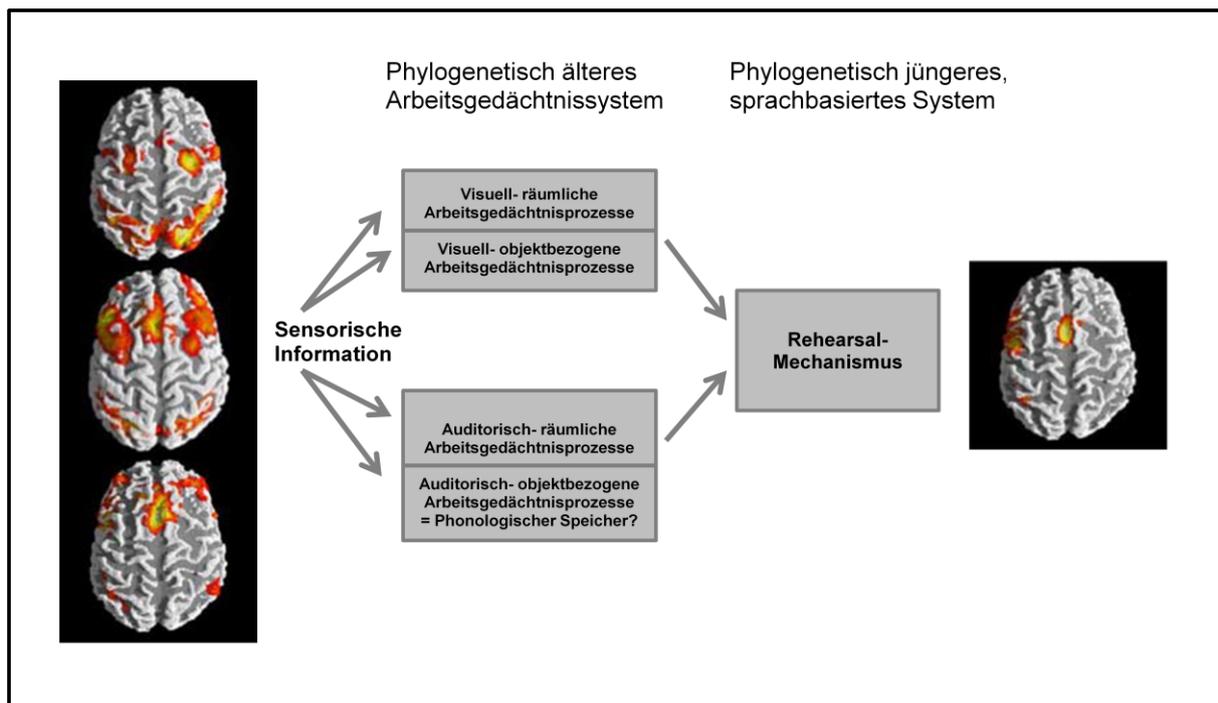


Abb. 4: Evolutionsbasiertes neuroanatomisches Modell des Arbeitsgedächtnisses

(verändert, nach Gruber and Goschke 2004, S.110)

1.4.2.3 Die Eignung des Arbeitsgedächtnisses als potentieller Endophänotyp

Gedächtnisdefizite scheinen eine Kernstörung der Schizophrenie darzustellen, die keinem anderen Aspekt der Erkrankung zugeordnet werden können. Sie zeigen minimal abweichende Korrelationen mit der Schwere von Wahn und Halluzinationen und können bei klinisch stabilisierten Patienten aufgefunden werden. Weiterhin scheinen sie relativ stabil über Zeit und Ablauf des klinischen Verlaufs zu sein. So ist annehmbar, dass es sich bei dieser Störung nicht nur um eine sekundäre Manifestation psychiatrischer Symptome handelt (Heaton et al. 2001). Anormale fMRT-BOLD-Signale, die auf Störungen des Arbeitsgedächtnisses basieren, wurden als potentielle Endophänotypen vorgeschlagen, da sich vermehrt Defizite bei nicht betroffenen Geschwistern und Zwillingen fanden (Conklin et al. 2000; Glahn et al. 2003; Goldberg et al. 2003). Auch für das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis wurden ähnliche Beobachtungen gemacht. Schizophrene mit familiärer Vorbelastung schnitten in visuellen Aufgabendesigns schlechter ab als Patienten ohne diesen Faktor. Durch diese Beobachtung wird eine genetische Beeinflussung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses indiziert und könnte somit ebenfalls einen potentiellen Endophänotyp darstellen (Zilles et al. 2009). Diese Funde legen nahe, sowohl das verbale als auch das räumliche Arbeitsgedächtnis genauer auf ihre Eignung als Endophänotyp zu untersuchen.

1.4.3 System für Aufmerksamkeits- und Kontrollprozesse

1.4.3.1 Grundlagen und Ansätze zur Erforschung der kognitiven Kontrollprozessen zugrunde liegenden Systeme

Der Mensch muss in der Lage sein, sich auf eine Aufgabe zu konzentrieren, ohne sich von irrelevanten Stimuli ablenken zu lassen. Gleichzeitig ist es jedoch wichtig, dass der Organismus auf potentiell wichtige Ereignisse der Umgebung achtet, auch wenn diese für die aktuelle Aufgabe irrelevant sind (Gruber et al. 2009). Ein sogenanntes „*Background monitoring*“ (Gruber et al. 2009) dient der Erkennung von relevanten Veränderungen in der Umwelt und kann, wenn nötig, eine Verhaltensänderung einleiten (Linden et al. 1999). Experimentell kann man diese kognitiven Kontrollprozesse durch Seltenheits- oder sogenannte „*Oddball-Paradigmen*“ induzieren. *Oddballs* sind aufgabenirrelevante Informationen, die intermittierend in einer Reihe gleicher Stimuli dargeboten werden (Melcher and Gruber 2006; Goschke 2003). Daher lassen sie sich gut in andere Aufgaben, wie etwa *Stroop-Stimuli* (Melcher and Gruber 2006) oder das hier verwendete kombinierte *Oddball-* und Inkongruenz-Paradigma (siehe 2.2.3.4, S. 28), integrieren.

1.4.3.2 Neuroanatomische Korrelate

Es ist zunächst wichtig, „*top-down*“ und „*bottom-up*-Prozesse“ zu unterscheiden. Soll die Aufmerksamkeit gewollt auf eine Aktivität oder einen Stimulus (z.B. Autofahren) gelenkt werden, so greifen sogenannte „*top-down*-Mechanismen“ (Buschman and Miller 2007). Diese setzen sich aus kognitiven Faktoren wie Wissen, Erwartung und aktuellen Zielen zusammen (Corbetta and Shulman 2002). Demgegenüber stehen „*bottom-up*-Prozesse“, die die Aufmerksamkeit durch bestimmte Eigenschaften eines Reizes, beispielsweise Salienz (zum Beispiel Feuerwehralarm) einfangen (Buschman and Miller 2007). Sie reflektieren somit die sensorische Stimulation (Corbetta and Shulman 2002).

Den beiden Mechanismen entsprechend konnten zwei unterschiedliche neuronale Systeme identifiziert werden. Für die gezielte Aufmerksamkeit ist demnach ein dorsales frontoparietales Netzwerk zuständig. Dieses umfasst die frontalen Augenfelder, den superioren parietalen Lappen, den intraparietalen Sulkus (IPS), die inferior-frontale Junctionsarea (IFJ) sowie die prä- SMA (prä-supplementär motorische Area), Anteile des inferioren parietalen Gyrus und den medialen frontalen Gyrus (Kastner et al. 1999; Corbetta and Shulman 2002; Gruber et al. 2006). Um die Aufmerksamkeit auf unerwartete Reize zu lenken, greift ein ventrales frontoparietales Netzwerk ein. Es besteht aus der temporoparietalen Junction (TPJ) sowie dem ventralen frontalen Kortex (VFC) einschließlich des medialen frontalen Gyrus und des frontalen Operkulum und ist vor allem in der rechten Hemisphäre dominierend (Corbetta and Shulman 2002; Bledowski et al. 2004).

Ein weiteres neuronales System wird wichtig, wenn die Aufmerksamkeit des Organismus auf relevante, nicht aufgabenspezifische Informationen gelenkt werden soll. Dieses System liegt dem sogenannten „*Background monitoring*“ zugrunde, welches in der Lage ist, laufende Handlungen zu unterbrechen und neu zu kalibrieren (Corbetta and Shulman 2002; Corbetta et al. 2008; Gruber et al. 2009). Ein Netzwerk aus präfrontalen, parietalen sowie posterior temporalen Anteilen wird als eine Art „Kreislaufbrecher“ aktiv, sobald sich ein potentieller Verhaltenskonflikt andeutet (Gruber et al. 2009). Für das „*Background monitoring*“ werden heute vor allem drei Systeme verantwortlich gemacht; der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC), der anteriore zinguläre Kortex (ACC) sowie der posteriore parietale Kortex (PPC) (MacDonald et al. 2000; Banich et al. 2000; Milham et al. 2001; van Veen et al. 2001; Bunge et al. 2002; Botvinick et al. 2004; Milham and Banich 2005; Gruber et al. 2010).

Der ACC wird vor allem dann aktiviert, wenn ein unerwarteter Reiz auftritt, zum Beispiel während „*Oddball-Paradigmen*“ (Botvinick et al. 2001; Gruber et al. 2006). Der PFC selektiert

dabei die relevanten Informationen (Banich et al. 2000). Schlussendlich vermittelt der PPC die Darstellung möglicher Antworten, hervorgerufen durch die Umwelt, sowie die Erstellung von Bewegungsplänen (Bunge et al. 2002).

1.4.3.3 Aufmerksamkeitsprozesse in der Endophänotypenforschung

Patienten mit Schizophrenie haben Schwierigkeiten, während Gesprächen fokussiert zu bleiben, sich an Abläufe zu halten, sich auf Arbeit und Aktivitäten zu konzentrieren und eigene, sowie berufliche Ziele zu erreichen. Diese Defizite machen nicht nur deutlich, dass es ihnen schwer fällt, sich auf ein Ziel zu konzentrieren, sondern sie betonen außerdem ihre Anfälligkeit, sich von irrelevanten Reizen ablenken zu lassen (Gur et al. 2007a). Da Aufmerksamkeits- und Kontrollprozesse Grundlage sämtlicher kognitiver Leistungen darstellen, ist ihre nähere Betrachtung in Bezug auf die Endophänotypenfrage von großem Interesse.

1.5 Zielsetzung

Zielsetzung dieser Arbeit ist, Störungen spezifischer neuronaler Netzwerke bei gesunden erstgradigen Angehörigen schizophrener Patienten zu untersuchen. Die Angehörigen werden dabei verschiedene, bereits etablierte experimentelle Aufgaben zur spezifischen Aktivierung neuronaler Kreisläufe während eines fMRT-Scans durchführen. Diese Paradigmen dienen dabei der spezifischen Aktivierung in jenen neuronalen Arealen, welche Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und Entscheidungsprozessen sowie der Belohnungsverarbeitung zugrunde liegen. Durch die Untersuchung klinisch gesunder Angehöriger hoffen wir, Vergleiche zwischen den Aktivierungen von Patienten und Angehörigen herstellen zu können. Zweck dieser Studie soll dabei sein, bei gesunden Angehörigen endophänotypische Marker zu identifizieren, die von genetischen Risikofaktoren beeinflusst werden und sich bei Schizophrenen auf neuronale Dysregulationen auswirken.

2 Probanden und Methoden

2.1 Probanden

Es wurden 20 Angehörige ersten Grades von Patienten mit der gesicherten Diagnose Schizophrenie (ICD- 10 F20) untersucht. Es handelte sich dabei um neun weibliche und elf männliche Probanden im Alter von 18 – 60 Jahren. Die Teilnahme war freiwillig. Im Vorfeld erfolgte eine schriftliche und mündliche Aufklärung der Probanden. Die Einwilligungen liegen unterschrieben vor. Der Ethikantrag findet sich im Anhang unter 9.1, S. 93.

2.2 Studiendesign

Für die Studie wurden 20 erstgradige Angehörige von schizophrenen Patienten rekrutiert. Die Probanden erhielten an zwei Tagen zunächst ein Training der verschiedenen Paradigmen und unterzogen sich am zweiten Tag einer maximal einstündigen MRT-Untersuchung. In dieser führten sie die verschiedenen Aufgaben zur gezielten Aktivierung der zu untersuchenden Hirnregionen aus. Bei den experimentellen Designs handelt es sich dabei um:

1. „*Desire-reason-Dilemma*“ (DRD)-Paradigma: Paradigma zur Aktivierung subkortikaler sowie orbitofrontaler und parietaler Regionen des dopaminergen Belohnungssystems im Rahmen von Entscheidungsprozessen.
2. Verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger Gedächtnisanforderung (vier Buchstaben): Aufgabe zur Aktivierung eines linkshemisphärisch betonten sprachlichen Systems, welches dem artikulatorischen Rehearsal zugrunde liegt.
3. Verbales Sternberg-Paradigma mit hoher Gedächtnisanforderung (acht Buchstaben): ein Paradigma zur Aktivierung des artikulatorischen Rehearsal-Systems sowie eines bilateralen Systems der nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung phonologischer Informationen im Arbeitsgedächtnis.
4. Visuell-räumliches Sternberg-Paradigma: Paradigma zur Aktivierung eines bilateralen präfronto-intraparietalen Netzwerks. Dieses ist Bestandteil des visuell- räumlichen Gedächtnisses.
5. Kombiniertes *Oddball*- und Inkongruenz-Paradigma: Paradigma zur Aktivierung eines Systems für Hintergrundüberwachung und Aufmerksamkeitskontrolle.

6. *Resting State*: physiologischer Ruhezustand des Gehirns, bei dem nur ein Fixationskreuz angeschaut wird. Diese Untersuchung dient als Referenz für funktionelle Interaktionen zwischen den einzelnen Hirnregionen.

2.2.1 Rekrutierung und Stichprobe

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie sowie durch Aushänge (siehe im Anhang unter 9.2 Aushang, S. 100) in der gesamten Universitätsmedizin Göttingen. Durch Gespräche mit stationären Patienten und Patienten der Tagesklinik, die eine gesicherte ICD-10-F20-Diagnose hatten, wurde der Kontakt zu Angehörigen hergestellt. Diese wurden mit der Einwilligung der Patienten telefonisch, per E-Mail oder im persönlichen Gespräch über die Studie aufgeklärt. Zusätzlich konnten einige Probanden durch die Vorstellung der Studie in einer Angehörigengruppe, unter der Leitung von Dipl.-Psychologin Angela Dümpelmann, gewonnen werden. Einen Überblick über die Ein- und Ausschlusskriterien gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

<u>Einschlusskriterien</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Alter 18 bis 60 Jahre • 1. gradige Angehörige von Patienten mit einer gesicherten ICD-10-F20-Diagnose
<u>Ausschlusskriterien</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer psychiatrischen Erkrankung nach ICD-10 • Drogen- oder anderer Substanzabusus • schwere körperliche Erkrankungen (Herz- Kreislauf Erkrankungen, Erkrankungen des Bewegungsapparates etc.) • neurologische Erkrankungen wie Epilepsie • Klaustrophobie • metallische Implantate • nicht vorhandene Lese-/ Schreibfähigkeit • bei Frauen: Schwangerschaft, Stillzeit oder positiver Schwangerschaftstest

Die 20 Angehörigen stammen aus 16 verschiedenen Familien. Die Familienzugehörigkeit geht aus Tabelle 3 hervor.

Tabelle 3 : Familienzugehörigkeit

<u>Eltern:</u>	7	<u>Kinder:</u>	6	<u>Geschwister:</u>	7
• Mütter	4	• Töchter	3	• Schwestern	2
• Väter	3	• Söhne	3	• Brüder	5

Um Vergleiche herstellen zu können, wurden außerdem Kontrollpersonen aus der Allgemeinbevölkerung gemessen. Diese entsprachen im Mittel dem Alter und dem Bildungsgrad der Probanden. Zum Matching vergleiche Tabelle 4 bis Tabelle 8.

Tabelle 4: Matching für das DRD-Paradigma

	Anzahl	Geschlecht	Mittelwert	Standardabweichung
<u>Alter:</u>				
Angehörige	17	7w/10m	32,59	11,435
Kontrollen	17	7w/10m	32,59	11,264
<u>Bildung:</u>				
Angehörige	17	7w/10m	2,35*	0,702
Kontrollen	17	7w/10m	2,35*	0,702

(* Bildungsgrade angegeben in Zahlen von 1- 4: 1= Keine Ausbildung, 2= Ausbildung, 3= Studium, 4= Promotion)

Tabelle 5: Matching verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger Gedächtnisanforderung (vier Buchstaben)

	Anzahl	Geschlecht	Mittelwert	Standardabweichung
<u>Alter:</u>				
Angehörige	17	8w/9m	33,47	12,860
Kontrollen	17	8w/9m	33,47	12,238
<u>Bildung:</u>				
Angehörige	17	8w/9m	2,29*	0,772
Kontrollen	17	8w/9m	2,29*	0,849

(* Bildungsgrade angegeben in Zahlen von 1- 4: 1= Keine Ausbildung, 2= Ausbildung, 3= Studium, 4= Promotion)

Tabelle 6: Matching verbales Sternberg-Paradigma mit hoher Gedächtnisanforderung (acht Buchstaben)

	Anzahl	Geschlecht	Mittelwert	Standardabweichung
<u>Alter:</u>				
Angehörige	16	7w/9m	34,19	12,927
Kontrollen	16	7w/9m	34,19	12,432
<u>Bildung:</u>				
Angehörige	16	7w/9m	2,25*	0,775
Kontrollen	16	7w/9m	2,25*	0,683

(* Bildungsgrade angegeben in Zahlen von 1- 4: 1= Keine Ausbildung, 2= Ausbildung, 3= Studium, 4= Promotion)

Tabelle 7: Matching visuell-räumliches Sternberg-Paradigma

	Anzahl	Geschlecht	Mittelwert	Standardabweichung
Alter:				
Angehörige	17	7w/10m	35,12	12,673
Kontrollen	17	7w/10m	35,12	13,219
Bildung:				
Angehörige	17	7w/10m	2,41*	0,618
Kontrollen	17	7w/10m	2,41*	0,712

(* Bildungsgrade angegeben in Zahlen von 1- 4: 1= Keine Ausbildung, 2= Ausbildung, 3= Studium, 4= Promotion)

Tabelle 8: Matching kombiniertes Oddball- und Inkongruenz-Paradigma

	Anzahl	Geschlecht	Mittelwert	Standardabweichung
Alter:				
Angehörige	17	8w/9m	33,18	12,284
Kontrollen	17	8w/9m	33,18	11,337
Bildung:				
Angehörige	17	8w/9m	2,35*	0,702
Kontrollen	17	8w/9m	2,35*	0,786

(* Bildungsgrade angegeben in Zahlen von 1- 4: 1= Keine Ausbildung, 2= Ausbildung, 3= Studium, 4= Promotion)

Für die Teilnahme erhielten alle Probanden eine Aufwandsentschädigung von 30 Euro. Durch gutes Lösen des DRD- Paradigmas war es zudem möglich, einen Bonus von bis zu 30 Euro zu erhalten (Staffelung siehe unten).

2.2.2 Versuchsablauf

Die Studie fand an zwei aufeinander folgenden Tagen für insgesamt drei bis dreieinhalb Stunden statt. Am ersten Tag erfolgte ein eineinhalbstündiges Training der Probanden. Zunächst wurden diese noch einmal schriftlich und mündlich über den Grund und den Ablauf der Studie informiert. Anschließend musste eine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme und Magnetresonanz-Untersuchung unterschrieben werden (siehe Anhang 9.3 Patientenaufklärung, S. 101 und 9.4 Einwilligungserklärung fMRT, S. 104). Es folgten Informationen zum MRT, ein Fragebogen zur soziodemographischen Erfassung und zwei Impulsivitätsfragebögen nach Cloninger und Barret und nach Patton (siehe Anhang 9.8 Impulsivitätsbögen und Auswertungsschlüssel, S. 116).

Im Anschluss an die Fragebögen erfolgte das Training am Computer mit der Software Presentation (Version 14.0, Neurobehavioralsystems, Inc., CA, USA). Jede Aufgabe wurde zuvor mündlich anhand einer Information erläutert, dann vom Versuchsleiter kurz vorgeführt und schließlich vom Probanden selber geübt. Wurde eine Aufgabe nicht gleich verstanden, oder fiel in der Bewertung aus der Reihe, konnte diese ein zweites Mal durchgeführt werden. Die Aufgaben erschienen in der in Tabelle 9 dargestellten Reihenfolge.

Tabelle 9: Reihenfolge der Paradigmen

KONDITIONIERUNG	DRD- PARADIGMA	VERBALES STERNBERG- PARADIGMA (4 Buchstaben)	VERBALES STERNBERG- PARADIGMA (8 Buchstaben)	VISUELLES RÄUMLICHES STERNBERG- PARADIGMA	KOMBINIERTES ODDBALL- UND INKONGRUENZ- PARADIGMA
-----------------	-------------------	---	---	--	---

Nach abgeschlossenem Training konnten die Probanden nach Hause gehen.

Am zweiten Tag wurden die Aufgaben ein weiteres Mal am Computer oder direkt im MRT mit einem Laptop für ca. 30 Minuten geübt. Danach folgte die fMRT-Messung, die mit Lagerung und Vorbereitung etwa eine Stunde dauerte. Insgesamt nahm die Studie am zweiten Tag in der Regel eineinhalb bis zwei Stunden in Anspruch. Einen Überblick über die fMRT-Messung gibt Tabelle 10.

Tabelle 10: Ablauf fMRT-Messung

Messung	Zeit [min]
ANATOMISCH:	8:26
DRD- PARADIGMA	5:59 (x2)
VERBALES STERNBERG- PARADIGMA (vier Buchstaben)	5:36
VERBALES STERNBERG- PARADIGMA (acht Buchstaben)	7:12
VISUELL- RÄUMLICHES- STERNBERG- PARADIGMA	5:36
KOMBINIERTES ODDBALL- UND INKONGRUENZ- PARADIGMA	8:30
RESTING STATE:	5:20
insgesamt:	52:38

Auf Wunsch erhielten die Probanden im Anschluss an die Messung eine CD mit einem Teil ihrer Bilder. Außerdem wurden die Aufnahmen einem Prüfarzt vorgelegt, um Raumforderungen und andere hirnormale Prozesse auszuschließen.

Die Daten wurden in verschlüsselter Form gespeichert, unterliegen dem Datenschutz und können zu jeder Zeit von den Probanden widerrufen werden.

2.2.3 Paradigmen

2.2.3.1 DRD-Paradigma

2.2.3.1.1 Zielsetzung des DRD-Paradigmas

Im Zuge der Zielverfolgung sollten konditionierte Bonusreize zugunsten eines Langzeitzieles abgelehnt werden. Bei diesem Vorgehen kommt es zur Suppression belohnungsverarbeitender Hirnareale (zum Beispiel VTA, Ncl. accumbens). Während der Bonusrunde führte hingegen die Annahme der konditionierten Reize zum Erreichen des Ziels. Dabei wurden die der Belohnungsverarbeitung zugrunde liegenden neuronalen Netzwerke aktiviert. Ziel war es zum einen, alle belohnungsverarbeitenden Hirnareale zu identifizieren (siehe Ergebnisse Tabelle 16, konditionierter Bonusreiz in der Bonusrunde auf Seite 37), und zum anderen, jene Areale, welche durch die Verfolgung eines Langzeitzieles supprimiert werden (siehe Ergebnisse Tabelle 17, konditionierter Bonusreiz vs. konditionierter Bonusreiz im Dilemma, S. 37), auszumachen.

2.2.3.1.2 DRD-Konditionierung

Zunächst wurde für 250ms ein grauer Bildschirm gezeigt. Danach erschien in zufälliger Anordnung ein einzelnes Quadrat. Es gab acht verschiedenfarbige Quadrate, die jeweils 30-mal in unterschiedlicher Reihenfolge zu sehen waren. Durch Tastendruck konnten diese Quadrate entweder zu einem Punktgewinn („Belohnung“, +10 Punkte), zu einem Punktverlust („Bestrafung“, -10 Punkte) oder zu einem neutralen Ereignis (0 Punkte) führen. Jedes Quadrat wurde dabei solange gezeigt, bis sich der Proband für eine Taste entschieden hatte. Die Tastenwahl war frei, wobei die linke Pfeiltaste (rechter Zeigefinger) für Annehmen, die Taste nach unten (rechter Mittelfinger) für Ablehnen stand. Aufgabe war es, durch beliebiges Drücken einer der beiden Tasten zu sehen, welche Farben belohnt, welche bestraft und welche neutral bewertet wurden. Über die gesamte Konditionierungsphase blieben immer dieselben Farben belohnt, bestraft und neutral. Hatte sich der Proband für eine der beiden Tasten entschieden, erhielt er für 1250ms ein Feedback (+10, 0 oder -10), welches auf dem Quadrat zu sehen war. Im Anschluss erschien erneut ein graues Feld für 250ms, dem schließlich ein neues Quadrat folgte. Das Ziel war herauszufinden, dass die roten und grünen Quadrate belohnt wurden und im Verlauf anzunehmen waren. Die lilafarbenen und braunen Quadrate hingegen wurden bestraft und sollten somit weiterhin abgelehnt werden. Alle anderen Farben waren neutral und konnten angenommen oder abgelehnt werden, ohne dass dies eine Punktzahl hatte. Während die belohnten und neutralen Quadrate auch im eigentlichen Experiment auftauchten, erschienen die

lilafarbenen und braunen Quadrate nur während der Konditionierung (siehe Abb. 5). Sinn der Konditionierung war das Priming der Probanden auf belohnungsrelevante Stimuli.

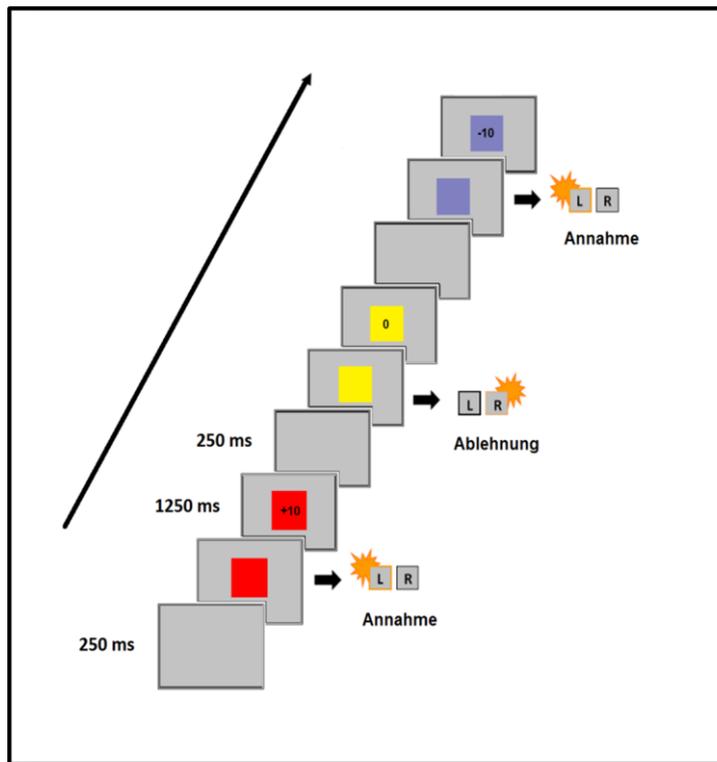


Abb. 5: *Durchgang Konditionierung* (adaptiert aus Diekhof and Gruber 2010, S.1489)

2.2.3.1.3 DRD-Ablauf

Im Anschluss an die Konditionierungsphase folgte die eigentliche Aufgabe. Die Probanden konnten hier nicht länger frei entscheiden, ob sie eine Farbe annehmen oder ablehnen. Zunächst erschien ein grauer Hintergrund mit Fixationskreuz für 7800ms. Es wurden nun abwechselnd jeweils zwei Durchgänge einer Bonus- oder einer Zielrunde gespielt. Jeder Durchgang begann mit einer Bonusrunde, diese war durch ein großes B gekennzeichnet. Nach zwei Durchgängen folgte dann die Zielrunde, welche durch ein großes Z angekündigt wurde. Beide Aufgabentypen wurden für 1800ms (gefolgt von 200ms Pause und weiteren 200ms mit grauem Hintergrund) angezeigt. In der Zielrunde bestand dabei jeder Durchgang randomisiert entweder aus vier oder aus acht Quadraten. Zum Anfang eines jeden Durchgangs wurden dem Probanden zwei Zielquadrate für 1500ms gezeigt. Diese galt es während des gesamten Durchgangs anzunehmen (rechter Zeigefinger, linke Pfeiltaste), alle anderen Quadrate waren abzulehnen (rechter Mittelfinger, Pfeiltaste nach unten). Es erschien zunächst für 200ms ein grauer Bildschirm, gefolgt von einem einzelnen Quadrat, welches 900ms angezeigt wurde. Die Probanden erhielten nach jeder Antwort ein Feedback.

Bei einer richtigen Antwort erschien eine 0 für 700ms, danach für 100ms ein grauer Bildschirm. Wurde das Ziel nicht erreicht, wurde dies durch „Ziel verfehlt“ für 1800ms, gefolgt von 100ms grauem Hintergrund angezeigt. Antworteten die Probanden auf ein Quadrat nicht innerhalb der vorgegebenen Zeit von 900ms, wurde das Ziel ebenfalls nicht erreicht. Hatte der Proband stets die richtigen Quadrate an- und abgelehnt, war der Durchgang erfolgreich und wurde mit 50 Punkten belohnt. Dies wurde am Ende für 1800ms durch „Ziel erreicht“ kenntlich gemacht, danach erschien ein weiteres Mal für 100ms ein grauer Bildschirm. Befand sich der Proband in der Bonusrunde, sollte zusätzlich zu den Aufgaben der Zielrunde versucht werden, die roten und grünen Quadrate anzunehmen. Für jedes zusätzliche rote oder grüne Quadrat gab es in den Durchgängen der Bonusrunde 10 Punkte als Bonus, diese wurden dann zu den 50 Punkten für das Erreichen des Ziels addiert. Wurden die roten und grünen Quadrate abgelehnt, konnte das Ziel trotzdem erreicht werden, allerdings ohne Bonuspunkte zu erhalten. Am Ende der Übung bekamen die Probanden ein Abschlussfeedback von 11000ms, in dem ihnen ihre erreichten Punkte und Bonuspunkte mitgeteilt wurden. Zum Schluss kam ein grauer Bildschirm für 1000ms (vergleiche Abb. 6).

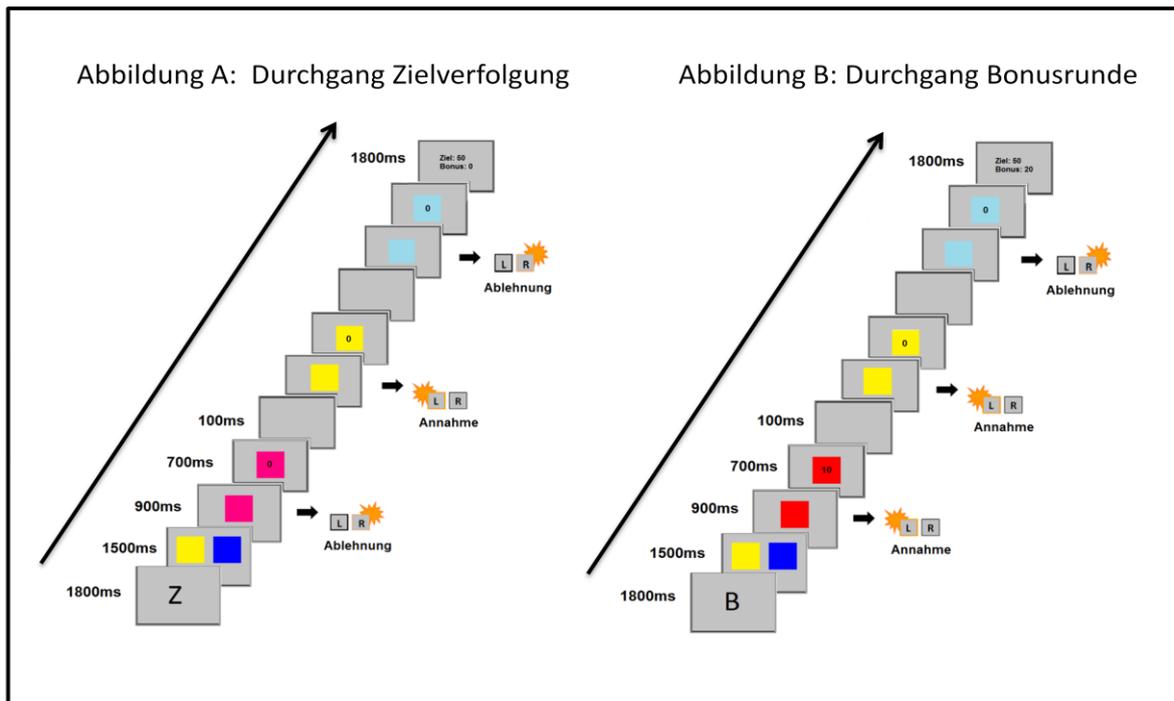


Abb. 6: vereinfachte Darstellung der Zielverfolgung und Bonusrunde (adaptiert aus Diekhof and Gruber 2010, S.1489)

Durch das Erreichen der Bonuspunkte war es den Probanden möglich, einen Geldbetrag von bis zu 30 Euro zu erhalten. Zur Staffelung siehe Tabelle 11.

Tabelle 11: Staffelung der Bonuspunkte

Betrag [EUR]	Punkte
1	0 – 1499
5	1500 – 1999
10	2000 – 2099
15	2100 – 2199
20	2200 – 2299
30	2300

2.2.3.2 Verbales Arbeitsgedächtnis

2.2.3.2.1 Zielsetzung des verbalen Sternberg-Paradigmas mit niedriger Gedächtnisanforderung (vier Buchstaben)

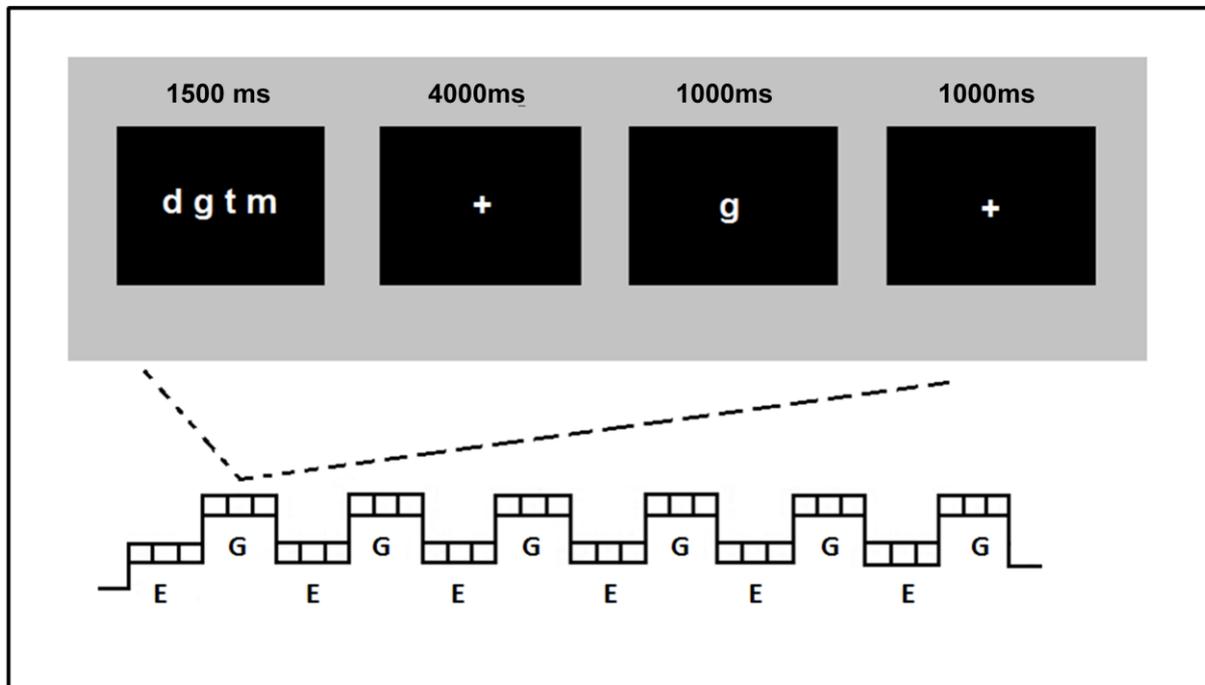
Durch die Präsentation einer niedrigen Menge an Stimuli (vier Buchstaben) können durch „innerliches Aufsagen“ verbaler Informationen Hirnareale, welche dem artikulatorischen Rehearsal zugrunde liegen, aktiviert werden (siehe Ergebnisse Tabelle 21, verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger Gedächtnisanforderung, S. 42).

2.2.3.2.2 Verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger Gedächtnisanforderung (vier Buchstaben)

Während der Verbalen Sternberg-Paradigmen wurden den Probanden in allen Durchgängen Buchstaben präsentiert. Es gab dabei abwechselnd Entscheidungs- sowie Gedächtnisrunden, wobei die Abläufe während beider Aufgaben genau gleich waren. Zu Beginn des Durchlaufes erschien für 1500ms ein Fixationskreuz, auf das für 1000ms ein leerer Bildschirm folgte. Jeder Durchgang begann mit einer Entscheidungsaufgabe, was den Probanden auf einem schwarzen Hintergrund durch ein E für 1500ms mitgeteilt wurde. Im Anschluss erschien für 500ms ein schwarzer Bildschirm. In jeweils drei Durchgängen wurden zunächst für 2000ms (1500ms Anzeige, 500ms schwarzer Bildschirm) vier groß oder klein geschriebene Buchstaben angezeigt (siehe Abb. 7). Im Zuge der Gedächtnisaufgabe waren die Probanden gehalten, sich die vier Buchstaben genau durchzulesen und durch innerliches Vorsagen zu merken. Nach den vier Buchstaben erschien für 4000ms ein Fixationskreuz. Darauf folgte nun für 1000ms ein einzelner, groß oder klein geschriebener Buchstabe (im Anschluss erneut 1000ms Fixationskreuz, in denen zu antworten war). In den Gedächtnisrunden war zu beurteilen, ob sich der gezeigte Buchstabe zuvor unter den vier

Buchstaben befunden hatte (rechter Zeigefinger, ja) oder nicht (rechter Mittelfinger, nein). Ob die Buchstaben groß oder klein geschrieben waren, spielte an dieser Stelle keine Rolle. Befand sich der Proband jedoch in der Entscheidungsrunde, war nur darauf zu achten, ob der einzelne Buchstabe groß (rechte Taste) oder klein (linke Taste) geschrieben war. Der Ablauf unterschied sich ansonsten nicht von dem der Gedächtnisaufgabe. Erfolgte die Auswahl in der Gedächtnisrunde und der Entscheidungsrunde nicht innerhalb der 1000ms, in denen ein Fixationskreuz gezeigt wurde, wurde die Antwort nicht gewertet. Ein Feedback gab es in dieser Runde nicht.

Abb. 7: vereinfachte Darstellung des Durchlaufs während des verbalen Sternberg-Paradigmas mit niedriger Gedächtnisanforderung. Die Übersicht soll den Wechsel zwischen Entscheidungsaufgabe (E) und Gedächtnisaufgabe (G) verdeutlichen (modifiziert nach Henseler et al. 2009, S.695).



2.2.3.2.3 Zielsetzung des verbalen Sternberg-Paradigmas mit hoher Gedächtnisanforderung (acht Buchstaben)

Soll man sich an eine höhere Anzahl präsentierter Stimuli erinnern, greift zusätzlich zum artikulatorischen Rehearsal-System ein phylogenetisch älteres System (siehe Ergebnisse Tabelle 22, verbales Sternberg-Paradigma mit hoher Gedächtnisanforderung, S. 43 und 44), welches durch eine größere Menge an Informationen aktiviert werden soll.

2.2.3.2.4 Verbales Sternberg-Paradigma mit hoher Gedächtnisanforderung (acht Buchstaben)

Der Ablauf der Übung entspricht dem des zuvor beschriebenen Paradigmas, anstelle von vier mit acht Buchstaben. Unterschiede gab es bezüglich der Präsentation der acht zu merkenden Buchstaben. So wurden sie mit 3000 ms (2000 ms Präsentation, 1000 ms leerer Bildschirm), angepasst an den höheren Schwierigkeitsgrad, etwas länger angezeigt als während des Paradigmas mit vier Buchstaben. Auch der im Anschluss einzeln gezeigte Buchstabe wurde mit 2000ms länger präsentiert. Am Ende eines jeden Durchlaufes erschien für 2000ms ein leerer Bildschirm. Hinsichtlich der anderen Zeiten gab es keine Abweichungen.

2.2.3.3 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis

2.2.3.3.1 Zielsetzung des visuell-räumlichen Sternberg-Paradigmas

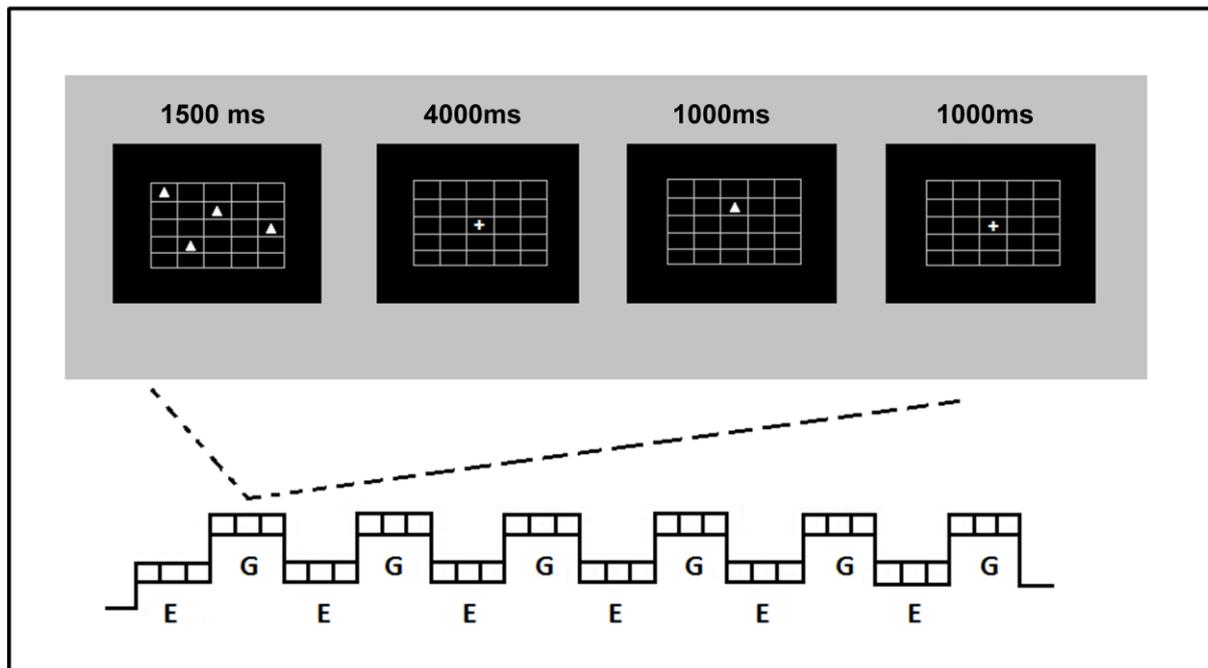
Die Präsentation visueller Stimuli soll zur Aktivierung visuell-räumlicher Arbeitsgedächtniskomponenten führen (siehe Ergebnisse Tabelle 25, S. 47).

2.2.3.3.2 Ablauf des visuell-räumlichen Sternberg-Paradigmas

Zunächst erschien ein schwarzer Hintergrund. Es wurden nun analog den verbalen Sternberg-Paradigmen zwei verschiedene Runden (Entscheidung und Gedächtnis) mit jeweils drei Durchgängen gespielt. In einem Raster á 5x5 Kästchen erschienen vier Dreiecke oder Vierecke an unterschiedlichen Positionen. Diese wurden für 2000ms gezeigt (1500ms Anzeige der Kästchen, 500ms leerer Hintergrund). Es folgte ein Fixationskreuz für 4000ms und schließlich ein einzelnes Dreieck oder Viereck, für 1000ms, gefolgt von 1000ms schwarzem Bildschirm. Zum Abschluss des Durchgangs erschien erneut ein Fixationskreuz für 1000ms. Jede Runde begann mit drei Entscheidungsdurchgängen. Hier war nicht auf die Anordnung der Formen oder darauf, ob es sich um ein Dreieck oder Viereck handelte, zu achten. Die Probanden sollten lediglich beurteilen, ob es sich bei der einzeln gezeigten Form um ein Dreieck (rechter Zeigefinger, linke Pfeiltaste) oder Viereck (rechter Mittelfinger, Pfeiltaste nach unten) handelte. Wurde nicht innerhalb der 1000ms, nach denen das zweite Fixationskreuz erschienen ist, geantwortet, wurde die Antwort nicht gewertet. Befanden sich die Probanden in der Gedächtnisrunde, wurden sie dazu aufgefordert, sich die Positionen der gezeigten vier Dreiecke oder Vierecke zu merken, indem sie die belegten Stellen des Koordinatensystems im Uhrzeigersinn mit den Augen abfahren sollten. Während ihnen nun das Fixationskreuz gezeigt wurde, sollten sie versuchen die Positionen weiterhin mit den Augen zu verfolgen. Die Form war dabei ohne Bedeutung. Nachdem ihnen eine einzelne Form gezeigt worden war, war nun zu beantworten, ob sich das Dreieck oder Viereck an

einer zuvor belegten Stelle (ja: rechter Zeigefinger) oder an einer anderen Stelle (nein: rechter Mittelfinger) befand. Ein Feedback erhielten die Probanden auch bei dieser Aufgabe nicht. Zum Ablauf siehe Abb. 8.

Abb. 8: vereinfachte Darstellung des Durchlaufs während des visuellen Sternberg-Paradigmas. Die Übersicht soll den Wechsel zwischen Entscheidungsaufgabe (E) und Gedächtnisaufgabe (G) verdeutlichen (modifiziert nach Henseler et al. 2009, S.695).



2.2.3.4 Kombiniertes *Oddball*- und Inkongruenz-Paradigma

2.2.3.4.1 Zielsetzung des *Oddball*- und Inkongruenz-Paradigmas

„*Oddball*-Reize“ dienen als saliente Reize, die intermittierend in einer Reihe gleichartiger Stimuli dargeboten werden und unfreiwillig die Aufmerksamkeit auf sich ziehen. Dadurch können Aktivierungen in aufmerksamkeitsspezifischen Hirnarealen nachgewiesen werden (siehe Ergebnisse Tabelle 27, S.49). Die „Inkongruenz-Reize“ führen zu einer aufgabenrelevanten Änderung des Verhaltens und aktivieren Areale, die diesen kognitiven Prozessen zugeordnet sind (siehe Ergebnisse Tabelle 28, S.49).

2.2.3.4.2 Ablauf des kombinierten *Oddball*- und Inkongruenz-Paradigmas

Den Probanden wurden geometrische Figuren in unterschiedlichen Farben und Formen präsentiert. Diese sollten entweder anhand ihrer Farbe oder ihrer Form eingeordnet werden.

Eine kurze Anweisung („Form“ oder „Farbe“) teilte den Probanden für 1000ms vor jeder Abbildung mit, nach welchem Kriterium sie die darauf folgende Figur beurteilen sollten. Diese Anweisung erfolgte randomisiert. Die Probanden benutzten ihre rechte Hand, um auf die Stimuli zu reagieren. Dabei war auf die Farbe Rot sowie auf die Form Schmal mit der linken Pfeiltaste (rechter Zeigefinger) und auf die Farbe Blau sowie auf die Form Breit mit der Pfeiltaste nach unten (rechter Mittelfinger) zu antworten. Die Figuren konnten bei der Beurteilung der Form zusätzlich in der Farbe Weiß (Oddball) gezeigt werden. Ziel der Aufgabe war es, so schnell und genau wie möglich zu antworten. Dabei hatten die Probanden 1000ms Zeit, auf den Stimulus zu reagieren (Präsentation der Figur für 750ms + 250ms schwarzer Bildschirm) (siehe Abb. 9). Reagierten die Probanden nicht schnell genug, wurde die Antwort nicht gewertet.

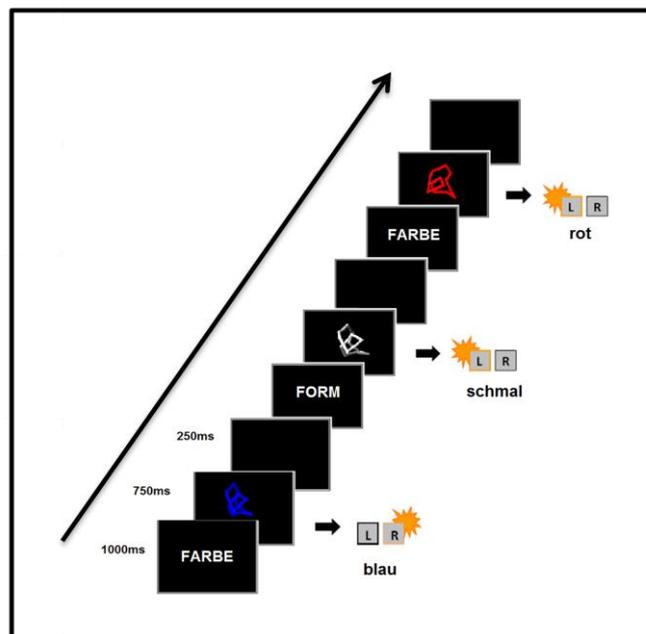


Abb. 9: Ablauf kombiniertes Oddball- und Inkongruenz-Paradigma (adaptiert aus Gruber et al. 2009, S.560)

2.2.4 Resting State

Um Bilder im physiologischen Ruhezustand aufnehmen zu können, waren die Probanden hier angehalten, für ca. fünf Minuten ein Fixationskreuz anzuschauen.

2.3 Geräte und Messinstrumente

2.3.1 Bildgebende Verfahren: Grundlagen der fMRT

Seitdem Ogawa et al. (Ogawa et al. 1990) Anfang der 1990er Jahre zufällig auf die Grundlage des fMRT stießen, hat diese Art der Bildgebung Einzug in viele Bereiche der Forschung erhalten (Derntl et al. 2010). Heute ist das fMRT ein nicht mehr wegzudenkendes Verfahren der Neurowissenschaften. Der Effekt, den man sich hierbei zu Nutzen macht, wird als BOLD-Effekt (*blood oxygen level dependency*) bezeichnet (Stöcker and Shah 2007). Das arterielle System versorgt die Neurone des Gehirns mit Energie, in Form von Glucose und Sauerstoff. Dieser Verbrauch führt im venösen System zu einer relativen Abnahme der mit Sauerstoff beladenen Blutkörperchen. Findet eine verstärkte Nervenzellaktivierung statt, wird die arterielle Durchblutung durch einen bisher nicht genau bekannten Mechanismus gesteigert (Walter 2005), um den vermehrten Energiebedarf der Neurone zu gewährleisten. Auf molekularer Ebene betrachtet, besitzt oxygeniertes Hämoglobin zwei kovalente Eisenbindungen und verhält sich im magnetischen Feld auf Grund dessen diamagnetisch. Bei dem desoxygenierten Hämoglobin hingegen liegen pro Hämgruppe vier ungepaarte Elektronen vor, es verhält sich somit paramagnetisch (Zborowski et al. 2003). Der BOLD-Effekt beruht darauf, dass das paramagnetische Desoxyhämoglobin in seiner Umgebung Magnetfeldinhomogenitäten verursacht. Wird nun ein Gehirnareal stimuliert, kommt es hier zu einer vermehrten kortikalen Metabolisierungsrate ($CMRO_2$) und einer Steigerung des cerebralen Blutflusses (CBF). Die vermehrte Durchblutung senkt die O_2 - Abgabe- Fraktion (OEF) mit Zunahme der neuronalen Aktivität und führt somit zu einer Erhöhung des oxygenierten Hämoglobins im venösen Schenkel (Buxton 2010). Durch den damit verbundenen geringeren Anteil an desoxygeniertem Hämoglobin vermindert sich die Inhomogenität des Magnetfeldes. In dem nun homogenen Magnetfeld kommt es somit zu einer langsameren Diphasierung der durch einen Hochimpuls synchronisierten Spins in ihre ursprüngliche Ausrichtung. Dies führt zu einem $T2^*$ -gewichteten fMRT-Signalanstieg, der in der aktivierten Gehirnregion gemessen werden kann (Walter 2005). Der BOLD-Kontrast hängt somit vom Oxygenierungsgrad ab (Ogawa et al. 1990). Auch wenn sich die Blutflussveränderungen langsamer als die gesteigerte neuronale Aktivierung zeigen (Derntl et al. 2010), hat sich das fMRT dennoch als eines der verbreitetsten Verfahren in der Gehirnforschung etabliert (Stöcker and Shah 2007).

2.3.2 Datenakquirierung

Die Messungen wurden im funktionellen Magnetresonanztomographen der Abteilung Kognitive Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen mit einem 3,0 Tesla TIM TRIO (Magnetom Siemens Trio, Erlangen) mit einer 8-Kanal Kopfspule durchgeführt. Begonnen wurde mit einer T1 gewichteten anatomischen Messung (*field of view*: 256mm, TE: 3,26 ms, TR: 2250 ms, *flip angle*: 9° *voxel size*: 1x1x1 mm³) in sagittaler Ebene. Im Anschluss wurden die einzelnen Parameter in einer *Echo-Planar-Imaging* (EPI) Sequenz in transversaler Ebene mit den folgenden Parametern aufgenommen: *field of view*: 192 mm, TE: 30 ms, TR: 2000 ms (bzw. 1900 ms bei dem DRD-Paradigma), *flip angle*: 70°, *Voxel size*: 3x3x3 mm³, *slices*: 33 (bzw. 31 bei dem DRD-Paradigma), *gap*: 20%. In der Repetition unterschieden sich die Teilmessungen aufgrund der unterschiedlichen Aufgaben wie folgt (Tabelle 12):

Tabelle 12: Repetition

	DRD- Paradigma	verbales Sternberg- Paradigma (4 Buchstaben)	verbales Sternberg- Paradigma (8 Buchstaben)	visuell- räumliches Sternberg- Paradigma	kombiniertes Oddball- und Inkongruenz- Paradigma
Repetition	185	164	212	164	251

Zum Abschluss der Messung erfolgte der *Resting State* (TR 2000 ms, TE 30 ms, *Flip angle* 70°, Schichten 33, Schichtdicke 3 mm, Repetition 156).

Um Bildverwackelungen vorzubeugen, wurde der Kopf seitlich mit Schaumstoffkissen fixiert. Die Bilder wurden über eine Arte Brille, einen *LCD-gogglers* (VisuaStim Digital®, Resonance Technology, Inc., CA, USA) präsentiert. Dieser konnte zusätzlich Sehfehler von +3 bis -9 dpt korrigieren. Die Antworten wurden über ein *Fiber optic response pad* (Curent Designs, Inc., PA, USA) registriert.

2.3.3 Statistische Auswertung

2.3.3.1 Analyse der Verhaltensdaten

Der Datensatz wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 19 (IBM, NY, USA) statistisch ausgewertet. Dazu wurden die Verhaltensdaten zunächst als die vom *Presentation*-Programm erstellten *Logfiles* (Aufzeichnung der Antworten und Reaktionszeiten synchronisiert mit dem Scanner) in die SPSS-Software eingegeben. Es erfolgte die Auswertung der Daten durch deskriptive Statistiken und gepaarte t-Tests. Das Signifikanzniveau wurde jeweils auf $p < 0.05$ festgelegt.

2.3.3.2 Analyse der fMRT-Daten

Für die Analyse der fMRT-Daten wurde das Programm SPM5 von der Plattform MATLAB R2011b (MathWorks, Inc., Scherborn, MA, USA) verwendet. Aus den einzelnen Zeitreihen der gemessenen BOLD-Signale entsteht so eine virtuelle Ansicht der einzelnen Aktivierungen, die auf ein Standardgehirn, welches vom Montreal Neurological Institut (MNI) zur Verfügung gestellt wurde, übertragen werden.

Die Dicom-Rohdaten aus dem MR- Scanner wurden importiert und vorverarbeitet. Zunächst erfolgte dabei die Korrektur von Bewegungsartefakten, im nächsten Schritt die *Slice-time*-Korrektur. Während der Slice- time Korrektur können die einzelnen Schichten eines EPI-Bildes, die zeitlich nacheinander aufgenommen wurden, synchronisiert werden. Im Anschluss wurden die Daten mit einer Voxelgröße von 3x3x3 mm im stereotaktischen Raum von Talairach und Tournoux auf das MNI-Standardgehirn normalisiert. Im letzten Schritt der Vorverarbeitung erfolgte dann das räumliche Smoothing der Bilder (FWHM 9 9 9), um die anatomischen Unterschiede der gemessenen Probanden einzuschränken.

Aus den Logfiles wurden für jeden Probanden die Onset-Vektoren erstellt, d.h. die genauen Zeitpunkte für jede experimentelle Bedingung errechnet. Anschließend wurden die Onset-Vektoren dazu verwendet, die fMRT-Bilddaten statistisch auszuwerten. Dazu wurden die Onset-Vektoren mit der kanonischen *Hemodynamic Response Function* (HRF) aus SPM5 gefaltet, um so die erwartete BOLD-Antwort zu modellieren. Die fMRT-Daten wurden dann mit diesen experimentellen Bedingungen mit dem General Linear Model aus SPM (Statistical Parametric Mapping) ausgewertet. Dabei wurden beta- und t-Werte für jeden Voxel geschätzt und in den entsprechenden beta- und t-Karten abgelegt. Interessierende t-Kontraste wurden gegen die Nullhypothese (d.h. keine Aktivierung im fMRT-Signal) getestet. Als Schwellenwert für die Verwerfung der Nullhypothese wurde $p = 0.005$ (unkorrigiert für multiples Testen) gewählt. Wurde diese Schwelle in einem Voxel unterschritten, wurde also eine signifikante Aktivierung bzgl. des jeweiligen Kontrasts in diesem Voxel angenommen. Dies geschah zunächst auf Ebene der einzelnen Probanden. Zu jeder einzelnen Aufgabe wurden dazu nach dem Subtraktionsprinzip mehrere t-Kontraste gebildet. Die in dieser Arbeit verwendeten Kontraste siehe in Tabelle 13:

Tabelle 13: Kontraste der einzelnen Paradigmen und ihre Bedeutung

Paradigma	Kontraste	Bedeutung
Desire-reason-Dilemma	konditionierter Reiz in der Bonusrunde	Hirnaktivierungen während der Annahme des konditionierten Belohnungsreizes in der Bonusrunde
	konditionierter Reiz in der Bonusrunde vs. konditionierter Reiz im Dilemma	belohnungsassoziierte Hirnaktivierungen im Vergleich von Bonusrunde und Zielverfolgung zur Darstellung von Suppressionseffekten
verbales Sternberg-Paradigma mit vier Buchstaben		Aktivierungen von Hirnarealen, welche dem artikulatorischen Rehearsal zugrunde liegen
verbales Sternberg-Paradigma mit acht Buchstaben		Hirnaktivierungen in Arealen des artikulatorischen Rehearsal- Systems sowie Regionen zur nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung phonologischer Informationen
visuell-räumliches Sternberg-Paradigma		Aktivierungen von visuell- räumlichen Arbeitsgedächtnis- Komponenten
kombiniertes <i>Oddball</i>- und Inkongruenz-Paradigma	<i>Oddball</i>	Hirnaktivierungen, die mit der Verarbeitung salienter Reize assoziiert sind
	Form inkongruent	Aktivierung von Hirnarealen, welche basalen kognitiven Kontrollprozessen zugrunde liegen

Um die Gesamtheit der einzelnen Aktivierungen der verschiedenen Probanden darstellen zu können, erfolgte während der *second-level*-Verarbeitung ein *one-sample*-t-Test. Ebenso wurde die Auswertung der Kontrolldaten vorgenommen. In einem letzten Schritt wurden, durch Verwendung eines *two-sample*-t-Tests die Daten der Angehörigen sowie die der Kontrollen miteinander verglichen.

2.3.4 Persönlichkeitsfragebögen

2.3.4.1 *Temperament- und Charakter-Inventar (TCI):*

Der TCI ist die deutschsprachige Version eines Persönlichkeitstests, der auf Grundlage von Cloningers *Tridimensional Personality Questionnaire* (TPQ) entwickelt wurde (Richter et al. 2000). Cloninger teilte die Persönlichkeit, basierend auf diversen Studien, in drei unabhängige Temperamentsdimensionen ein: das Neugierverhalten (*Novelty Seeking*, NS), die Schadensvermeidung (*Harm Avoidance*, HA) und die Belohnungsabhängigkeit (*Reward Dependence*, RD) (Weyers et al. 1995). Die hier verwendete Version hat als zusätzliche Dimension das Beharrungsvermögen (*Persistence*) (Richter et al. 2000). Anhand eines Fragebogens mit 107 ja- nein Antworten (siehe Anhang 9.8.1 TPQ, S.116) sollten die Probanden sich selbst einschätzen. Zur Auswertung wurde entsprechend der einzelnen Dimensionen ein Score berechnet (ja= 1 Punkt, nein= 0 Punkte), mit Hilfe dessen Prozentränge gebildet wurden (siehe Anhang 9.8.2 Auswertung TCQ, S.124). Die Bedeutung der erreichten Punktzahl soll Tabelle 14 verdeutlichen:

Tabelle 14: Assoziation zwischen erreichter Punktzahl und Temperament (Richter et al. 2000)

Temperament	hohe Punktwerte	niedrige Punktwerte
Schadensvermeidung	besorgt und pessimistisch; ängstlich und zweifelnd; schüchtern; leicht ermüdbar	entspannt und optimistisch; unerschrocken und zuversichtlich; mitteilsam; vital
Neugierverhalten	erforschend und neugierig; impulsiv; überspannt und begeistert; unordentlich	gleichgültig, nachdenklich; bescheiden und abgesondert; ordentlich und organisiert
Belohnungsabhängigkeit	empfindsam und warm; hingebungsvoll und zugewandt; abhängig	zweckorientiert und kalt; zurückgezogen und abgesondert; unabhängig
Beharrungsvermögen	arbeitsam und fleißig; hart arbeitend; ehregeizig und leistungsorientiert; beharrlich und perfektionistisch	inaktiv und träge; gibt schnell auf; anspruchlos und nicht leistungsorientiert; aufgebend und pragmatisch

2.3.4.2 *Barratt Impulsiveness Scale (BIS):*

Die Barratt-Impulsivitätsskala (Patton et al. 1995) ist eine der am weitesten verbreiteten Methode zur Selbsteinschätzung der Impulsivität (Meule et al. 2011). Impulsives Verhalten wird als wichtiges Kriterium in der Diagnostik psychiatrischer Erkrankungen angesehen (Preuss et al. 2008). Der Fragebogen umfasst 30 Items (siehe Anhang 9.8.3, S.126), die über ein Kreuz mit „nie/selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ beantwortet werden konnten. Die Antworten wurden mit Punkten von 1 bis 4 verschlüsselt. Einige Punkte wurden dabei invers kodiert. In der aktuellen, hier verwendeten elften Version erfolgte eine Einteilung der Fragen in drei Faktoren zweiter Ordnung. Diese umfassen: aufmerksamkeitsbasierte Impulsivität (Faktor I, AI), motorische Impulsivität (Faktor II, MI) und die nicht-planende Impulsivität (Faktor III, NI) (Patton et al. 1995)(siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: BIS Anzahl der einzelnen Fragen und zu erreichende Skalenwerte (nach Patton et al. 1995)

Skalen	Anzahl der Items	Skalenwerte
AI	8	8 bis 32
MI	11	11 bis 44
NI	11	11 bis 44
gesamt	30	30 bis 120

Anhand der erreichten Punkte wurden die Probanden und Kontrollen zu Perzentilwerten zugeordnet (siehe Anhang 9.8.4 Auswertung BIS, S.127). Dabei galt: je höher die Summe der Antworten, desto höher das Level an Impulsivität (Patton et al. 1995).

3 Ergebnisse

3.1 Desire-reason-Dilemma

3.1.1 fMRT- Daten

Aktivierungen, die auf die Präsentation eines konditionierten Belohnungsreizes zurückzuführen sind, sind in Tabelle 16 aufgelistet. Dabei konnten die bereits in anderen Studien (Diekhof and Gruber 2010; Gruber et al. 2010) aufgezeigten Aktivierungen in subkortikalen sowie orbitofrontalen Regionen des dopaminergen Belohnungssystems repliziert werden (siehe Abb. 10). So fanden sich Aktivierungen im linken und rechten ventralen Striatum, in dem linken und rechten avPFC sowie dem dorsalen ACC. Weitere Aktivierungen sind im Anhang unter 9.5.1 DRD- Paradigma auf S. 107 zu finden.

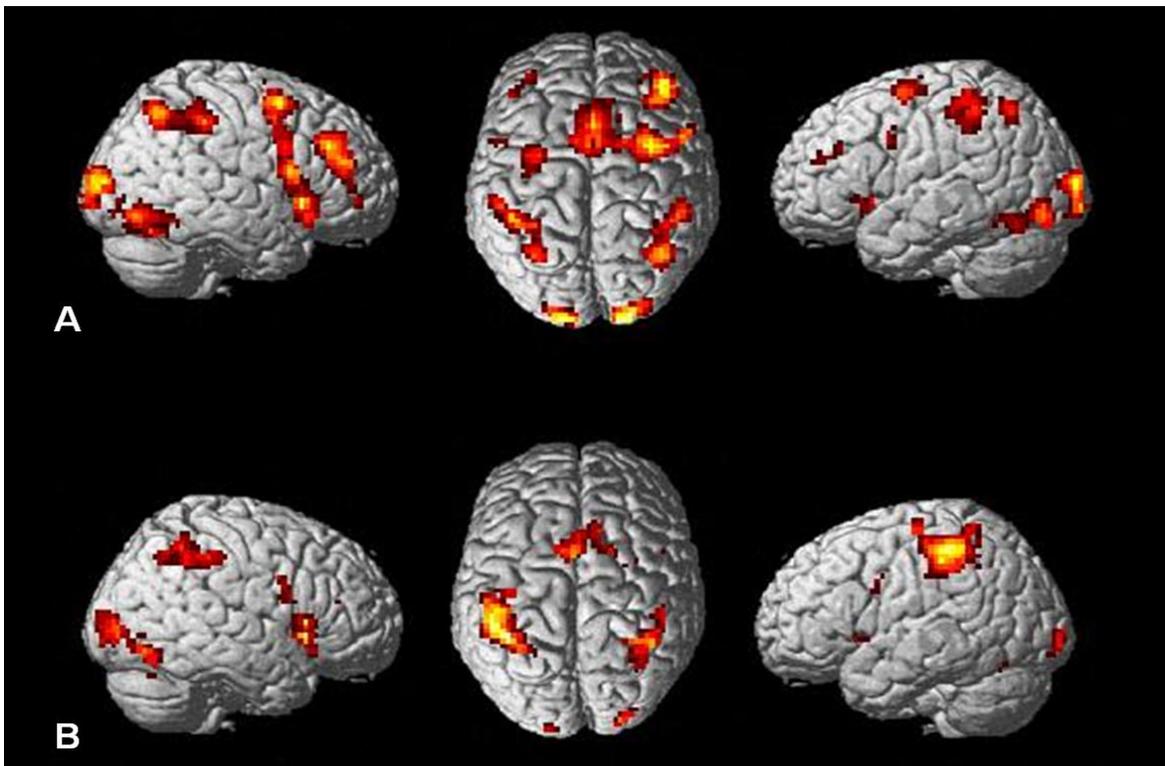


Abb. 10: Neuronale Netzwerke, die während der Verarbeitung konditionierter Belohnungsreize aktiviert werden (A: Angehörige, B: Kontrollen). Zum Vergleich der t -Werte und Koordinaten der einzelnen Maxima siehe Tabelle 16.

Es konnten einige Unterschiede zwischen den Aktivierungen der Angehörigen- sowie der Kontrollgruppe gefunden werden. So zeigten die Angehörigen im Kontrast „Angehörige> Kontrollen“ eine Mehraktivierung in der linken ($t=2,80$, $p<0.005$) und der rechten VTA ($t=3,14$, $p<0.005$) sowie im rechten frontooperkularen Kortex/ anteriore Insel ($t=3,25$, $p<0,005$). Außerdem wurden folgende Regionen stärker aktiviert: rechter intraparietaler Kortex (post. Anteil) ($t=3,20$, $p<0.005$), rechte IFJ ($t=3,56$, $p<0.005$), rechte frontale

Augenfelder/ Gyrus frontalis medius (post. Anteil) ($t=4,03$, $p<0.001$), rechter Sulcus frontalis inferior ($t=3,44$, $p<0,001$) sowie der linke posteriore frontomediane Kortex ($t=3,68$, $p<0.001$) (siehe Tabelle 16)

Tabelle 16: Einzelne Hirnregionen, die während der Verarbeitung des konditionierten Belohnungsreizes signifikante Aktivierungen zeigten.^a

Paradigma/ Region	Angehörige t (x,y,z)	Kontrollen t (x,y,z)	Angehörige> Kontrollen	Kontrollen> Angehörige
konditionierter Bonusreiz in der Bonusrunde				
L VTA	5,81 (-3 -27 -18)	3,54 (-3 -24 -18)*	2,80 (-12 -36 -15)*	
R VTA	5,52 (9 -24 -18)	3,05 (3 -24 -18)*	3,14 (15 -36 -15)*	
L Ncl. accumbens	3,82 (-12 6 3)	3,82 (-15 6 3)		
R Ncl. accumbens	4,83 (12 3 -3)	4,45 (15 -3 -6)		
L avPFC	3,99 (-36 45 24)	3,85 (-24 39 9)		
R avPFC	4,62 (27 48 -6)	3,96 (27 48 9)		
R dorsaler ACC	5,46 (9 24 36)	4,21 (12 24 39)		
L frontooperkularer Kortex/ anteriore Insel	6,29 (-30 21 0)	5,45 (-27 21 6)		
R frontooperkularer Kortex/ anteriore Insel	5,36 (36 21 -9)	7,38 (36 21 3)	3,25 (45 24 -6)*	
R intraparietaler Kortex (post. Anteil)	5,88 (39 -60 48)	5,91 (33 -51 45)	3,20 (42 -69 54)*	
R IFJ	6,81 (48 9 15)	5,55 (45 6 24)	3,56 (48 9 15)*	
R frontales Augenfeld/ Gyrus frontalis medius (post. Anteil)	6,94 (27 3 51)	5,08 (30 0 42)	4,03 (36 0 54)	
R Sulcus frontalis inferior	7,06 (36 30 30)	3,13 (42 33 21)*	3,44 (39 39 12)*	
L posteriorer frontomedianer Kortex	6,51 (-3 12 54)	6,35 (-6 6 54)	3,68 (0 15 54)	

^a Alle Werte waren bei $p < 0.001$ (* <0.005 , ** <0.01) und einer minimalen Clustergröße (k) von 10 Voxel signifikant. L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre, n.s.= nicht signifikant.

Während des Kontrastes „konditionierter Belohnungsreiz vs. konditionierter Belohnungsreiz im Dilemma“ wurde die Verarbeitung des gleichen Reizes während der Bonusrunde sowie der Zielverfolgungsrunde gegenübergestellt. Dabei ließen sich Suppressionseffekte durch vermutete *Top-down*-Kontrolle darstellen. Es konnte ein signifikanter Unterschied im Kontrast „Angehörige > Kontrollen“ gezeigt werden. Dieser war im rechten primär visuellen Kortex ($t=3,80$; $p<0.001$) zu finden (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Signifikante „Downregulationen“ in belohnungsassoziierten Arealen.^a

Kontrast/ Region	Angehörige t (x,y,z)	Kontrollen t (x,y,z)	Angehörige> Kontrollen	Kontrollen> Angehörige
konditionierter Bonusreiz vs. konditionierter Bonusreiz im Dilemma				
R VTA	4,14 (6 -27 -24)	2,90 (9 -21 -18)**		
L ventrales Striatum	n.s.	6,42 (-6 18 0)		
R ventrales Striatum	3,06 (9 9 0)*	4,76 (6 15 6)		
L avPFC	n.s.	4,31 (-30 54 -9)		

R avPFC	3,56 (24 60 3)*	4,07 (21 57 -3)	
R dorsaler ACC	4,00 (15 36 21)*	3,88 (9 30 15)	
L Gyrus orbitofrontalis	n.s.	4,34 (-33 24 -24)	
R Gyrus orbitofrontalis	3,41 (36 36 -15)*	4,33 (30 39 -15)	
R frontooperculärer Kortex/ anteriore Insel	3,61 (39 24 -15)	4,96 (36 18 -15)	
L supramarginaler Gyrus/ post. sup. temporaler Gyrus	3,05 (-54 -57 48)*	4,02 (-45 -57 48)	
R supramarginaler Gyrus/ post. sup. temporaler Gyrus	3,02 (60 -51 36)*	3,06 (51 -57 30)*	
R primärer visueller Kortex	4,27 (3 -60 18)	n.s.	3,80 (3 -60 18)

^a Alle Werte waren bei $p < 0.001$ (* <0.005 , ** <0.01) und einer minimalen Klustergröße (k) von 10 Voxel signifikant. L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre, n.s.= nicht signifikant.

3.1.2 Verhaltensdaten

Im Gesamtgruppenvergleich zeigten die Angehörigen eine signifikant schlechtere Leistung ($p = 0,015$) in Bezug auf die angenommenen Boni im Verlauf der Bonusrunde. Während der anderen Durchgänge sowie in der Reaktionszeit konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden (siehe Tabelle 18). Die Standardabweichung war, mit Ausnahme der Zielverfolgung: falsch angenommene Boni, jeweils in der Angehörigengruppe größer als in der Kontrollgruppe.

Tabelle 18: Performanz und Reaktionszeiten während des „DRD-Paradigmas“ im Gruppenvergleich

„DRD-Paradigma“	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	p- Wert
<u>Bonusrunde:</u>				
<u>richtig angenommene Boni in Prozent:</u>				
Angehörige	17	80,05	13,705	
Kontrollen	17	90,42	9,286	0,015
<u>Zielverfolgung:</u>				
<u>richtig abgelehnte Boni in Prozent:</u>				
Angehörige	17	90,252	14,6884	
Kontrollen	17	95,994	4,5558	0,140
<u>Zielverfolgung:</u>				
<u>falsch angenommene Boni:</u>				
Angehörige	17	1,82	2,877	
Kontrollen	17	25,59	3,411	0,000
<u>Reaktionszeit in ms:</u>				
Angehörige	17	505,57575	49,971171	
Kontrollen	17	514,83146	38,729325	0,551

3.1.3 Bewertung der Persönlichkeitsfragebögen

3.1.3.1 Temperament- und Charakter- Inventar (TCI):

Zur Auswertung des TPQs wurden Prozentränge gebildet (siehe Anhang 9.8.2 Auswertung TPQ, S. 123). Während des Desire-Reason-Dilemmas befanden sich die Angehörigen in Bezug auf ihr Neugierverhalten auf Prozentrang 67, die Kontrollen auf Rang 81. Zwischen beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden (siehe Tabelle 19). In der Schadensvermeidung ließ sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied erkennen. Hier befanden sich die Angehörigen auf Prozentrang 38, die Gruppe der Kontrollen auf Rang 26. Bei der Belohnungsabhängigkeit lag die Angehörigengruppe auf Rang 64, die der Kontrollen auf Prozentrang 55. Es ergab sich erneut kein signifikanter Unterschied. Bezüglich des Beharrungsvermögens fanden sich beide Gruppen auf Prozentrang 55, ein signifikanter Unterschied konnte auch hier nicht gefunden werden.

Tabelle 19: TPQ: Prozentränge während des „DRD“-Paradigmas im Gruppenvergleich

„DRD“- Paradigma	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	p- Wert
<u>Neugierverhalten:</u>				
Angehörige	17	20,71	5,807	
Kontrollen	17	22,76	5,414	0,293
<u>Schadensvermeidung:</u>				
Angehörige	17	14,06	5,900	
Kontrollen	17	12,18	5,003	0,323
<u>Belohnungsabhängigkeit:</u>				
Angehörige	17	17,35	3,872	
Kontrollen	17	16,41	3,483	0,462
<u>Beharrungsvermögen:</u>				
Angehörige	17	4,71	2,201	
Kontrollen	17	4,18	1,551	0,424

3.1.3.2 Barratt Impulsiveness Scale (BIS)

Zur Auswertung des BIS wurden Perzentilwerte als Richtlinien festgelegt (siehe Anhang 9.8.4 Auswertung BIS auf S. 126). In der Gesamtauswertung lagen beide Gruppen zwischen dem 30. und 50. Perzentil (siehe Tabelle 20). In Bezug auf die motorische Impulsivität befanden sich die beiden Gruppen unterhalb des 15. Perzentils, bezogen auf die kognitive Impulsivität lagen sowohl Angehörige als auch Kontrollen oberhalb des 85. Perzentils. Im Zuge der planenden Impulsivität lagen die Angehörigen zwischen dem 15. und 30. Perzentil, wohingegen sich die Gruppe der Kontrollen zwischen dem 30. und 50. Perzentil befand. Es zeigte sich im Rahmen der Auswertung jedoch kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 20: BIS: Perzentilwerte während des „DRD-Paradigmas“ im Gruppenvergleich

„DRD“- Paradigma	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	p- Wert
<u>Gesamt:</u>				
Angehörige	17	62,18	6,247	
Kontrollen	17	63,00	8,591	0,758
<u>motorische</u>				
<u>Impulsivität:</u>				
Angehörige	17	16,47	3,023	
Kontrollen	17	16,24	3,401	0,833
<u>kognitive</u>				
<u>Impulsivität:</u>				
Angehörige	17	22,41	3,692	
Kontrollen	17	22,41	3,447	1,000
<u>nicht planende</u>				
<u>Impulsivität:</u>				
Angehörige	17	23,29	3,293	
Kontrollen	17	24,35	4,271	0,425

3.2 Verbales Arbeitsgedächtnis

3.2.1 fMRT-Daten

3.2.1.1 Verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger Gedächtnisanforderung (vier Buchstaben)

Während des artikulatorischen Rehearsals konnten die üblichen Aktivierungen eines linkshemisphärisch betonten frontoparietalen Netzwerks (Gruber and von Cramon 2001, 2003; Gruber 2001; Henseler et al. 2009, 2010) repliziert werden. So konnten vor allem Aktivierungen in linken frontoparietalen Regionen sowie dem rechten Cerebellum gezeigt werden (siehe Abb. 11).

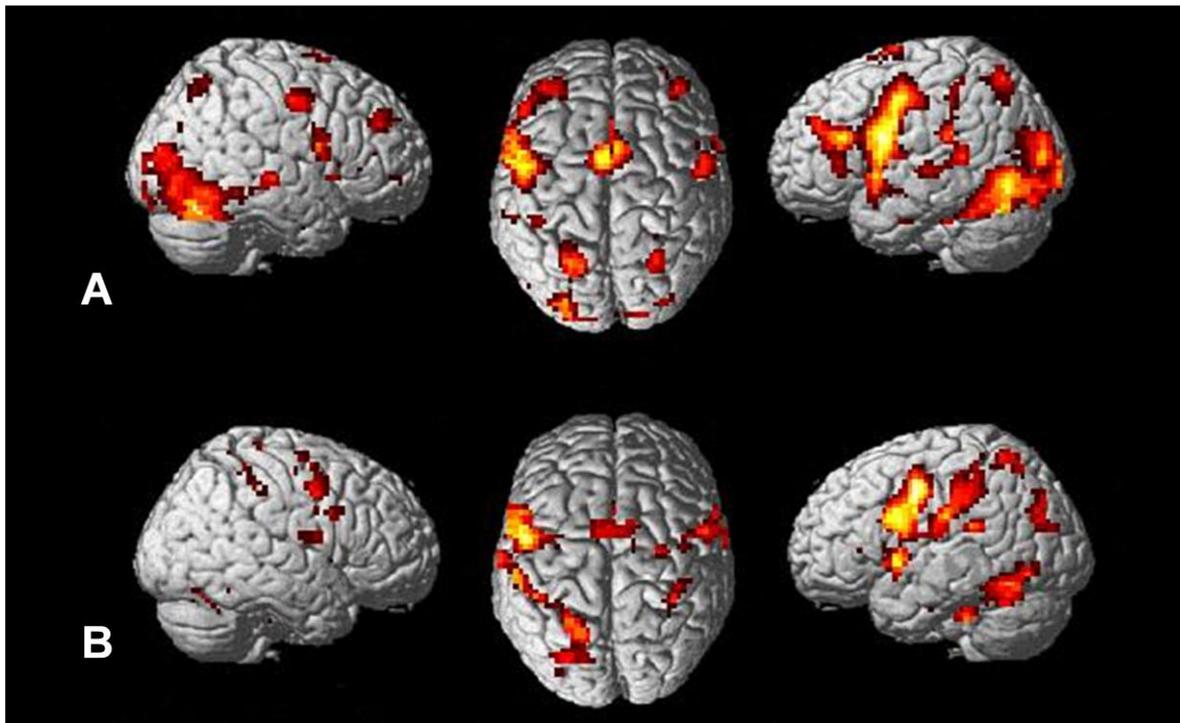


Abb. 11: Aktivierungen (von links, oben und rechts) von Hirnregionen, die mit dem artikulatorischen Rehearsal assoziiert sind (A: Angehörige, B: Kontrollen). Siehe Tabelle 21 für die t -Werte und Koordinaten der einzelnen Maxima.

Mehraktivierungen der Angehörigen konnten dabei im linken Sulcus occipitotemporalis lateralis ($t=4,47$, $p<0.001$) sowie im rechten anterioren Sulcus frontalis inferior ($t=5,08$, $p<0.001$) nachgewiesen werden. Weitere signifikante Aktivierungen im Kontrast „Angehörige > Kontrollen“ fanden sich in folgenden Regionen: der rechten IFJ ($t=3,43$, $p<0.005$), dem linken Sulcus frontalis superior ($t=3,37$, $p<0.005$), dem linken Gyrus occipitalis medius ($t=3,93$, $p<0.001$), dem rechten Sulcus occipitotemporalis lateralis ($t=5,63$, $p<0.001$) und dem rechten Thalamus ($t=3,71$, $p<0.001$) (siehe Tabelle 21.). Alle weiteren

Aktivierungen sind im Anhang unter 9.5.2.1 Verbales Arbeitsgedächtnis mit niedriger Gedächtnisanforderung (vier Buchstaben) auf Seite 109 dargestellt.

Tabelle 21: Hirnregionen, die während der Verarbeitung des artikulatorischen Rehearsals, im Zuge des verbalen Sternberg-Paradigmas mit niedriger Gedächtnisanforderung, signifikant aktiviert wurden.^a

Paradigma/ Region	Angehörige t (x,y,z)	Kontrollen t (x,y,z)	Angehörige> Kontrollen	Kontrollen> Angehörige
verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger Gedächtnisanforderung				
L Gyrus frontalis inferior (Broca)	10,97 (-54 3 27)	7,18 (-60 6 24)		
R IFJ	5,51 (48 6 21)	3,75 (48 0 30)	3,43 (48 9 21)*	
R prä SMA	6,77 (-6 -3 63)	6,32 (-6 0 57)		
L Gyrus praecentralis	7,53 (-57 -6 45)	7,80 (-54 -3 45)		
R Gyrus praecentralis	5,31 (57 -3 45)	5,90 (60 9 30)		
L intraparietaler Kortex	7,93 (-24 -63 51)	6,00 (-24 -54 60)		
R intraparietaler Kortex	4,61 (24 -51 42)	4,96 (33 -42 48)		
L cerebellum	9,01 (-24 -54 -27)	6,11 (-27 -57 -24)		
R cerebellum	9,05 (30 -75 -18)	5,59 (21 -69 -21)		
L Ncl. caudatus	7,73 (-12 0 21)	5,97 (-15 21 9)		
L Gyrus fusiformis	5,12 (-39 -9 -30)	4,53 (-36 -9 -33)		
L Sulcus frontalis superior	2,89 (-24 27 60)	n.s.	3,37 (-27 27 57)*	
R anteriorer Sulcus frontalis inferior	3,91 (30 54 -3)	n.s.	5,08 (30 57 -3)	
L Sulcus occipitotemporalis lateralis	8,03 (-48 -69 -6)	6,23 (-48 -54 -18)	4,47 (-48 -69 -9)	
R Sulcus occipitotemporalis lateralis	6,11 (33 -84 9)	3,53 (33 -66 15)*	5,63 (30 -87 9)	
L Gyrus occipitalis medius	8,06 (-27 -87 12)	4,45 (-33 -84 18)	3,93 (-27 -81 9)	
R Thalamus	8,76 (12 -6 -3)	4,48 (15 -3 -6)	3,71 (15 -3 -9)	

^aAlle Werte waren bei $p < 0.001$ (* <0.005 , ** <0.01) und einer minimalen Clustergröße (k) von 10 Voxel signifikant. L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre, n.s.= nicht signifikant.

3.2.1.2 Verbales Sternberg-Paradigma mit hoher Gedächtnisanforderung (acht Buchstaben)

In diesem Kontrast fanden sich während des artikulatorischen Rehearsals dieselben in 3.2.1.1 auf Seite 41 genannten linkshemisphärisch betonten Aktivierungen. Eine Mehraktivierung der Angehörigen konnte dabei im rechten ventralen Striatum/ anterioren Thalamus ($t=3,17$, $p<0.005$) belegt werden. Während des nicht artikulatorischen Rehearsals konnten Aktivierungen in bekannten frontoparietalen Arealen repliziert werden (Gruber 2001; Henseler et al. 2009, 2010) (siehe Abb. 12).

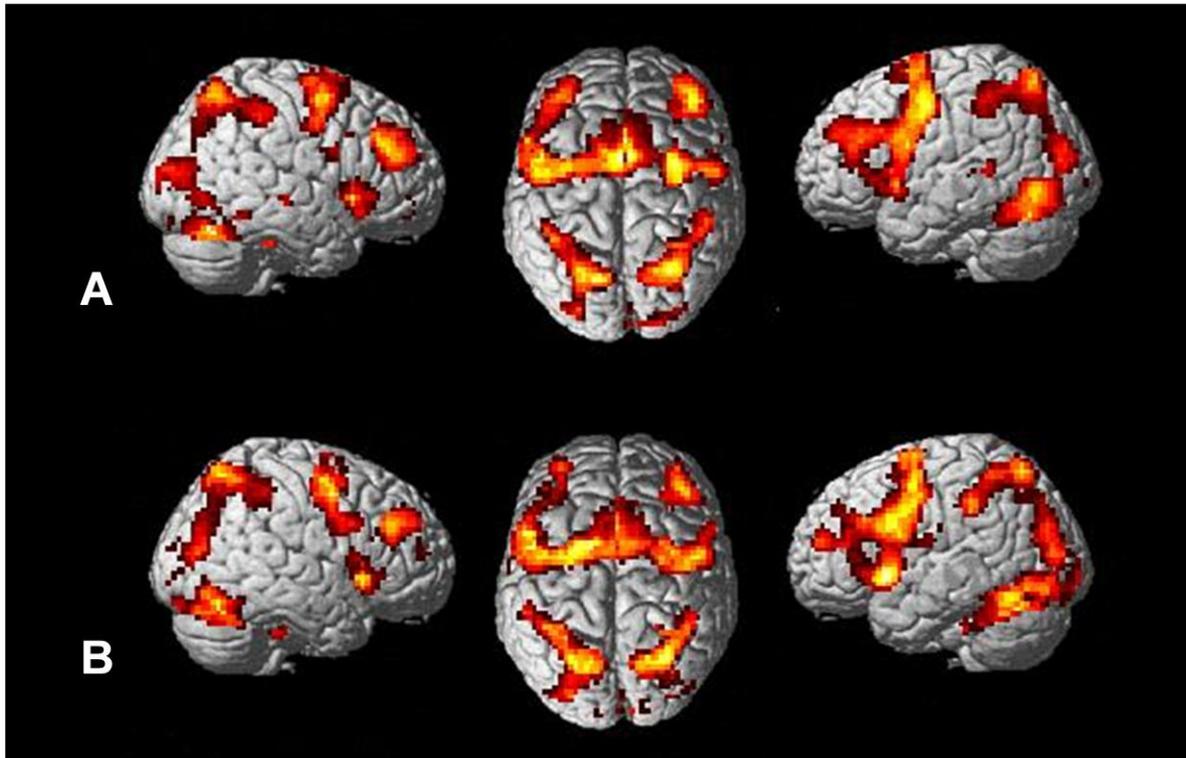


Abb. 12: Neuronale Netzwerke, die bei der Durchführung von Arbeitsgedächtnisaufgaben mit hoher Gedächtnisanforderung signifikant aktiviert wurden (A: Angehörige, B: Kontrollen). T-Werte sowie die einzelnen Maxima sind Tabelle 22 zu entnehmen.

Mehraktivierungen fanden sich im rechten Gyrus temporooccipitalis inferior ($t=3,32$, $p<0.005$), im linken Gyrus temporooccipitalis inferior ($t=3,81$, $p<0.001$) und im medianen orbitofrontalen Gyrus ($t=3,27$, $p<0.005$) (siehe Tabelle 22). Weitere Aktivierungen finden sich im Anhang unter 9.5.2.2 Verbales Arbeitsgedächtnis mit hoher Gedächtnisanforderung (acht Buchstaben) auf Seite 110.

Tabelle 22: Hirnaktivierungen während der Verarbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben mit hoher Anforderung.^a

Paradigma/ Region	Angehörige t (x,y,z)	Kontrollen t (x,y,z)	Angehörige> Kontrollen	Kontrollen> Angehörige
verbales Sternberg-Paradigma mit hoher Gedächtnisanforderung				
<u>Regionen des artikulatorischen Rehearsals:</u>				
L prä SMA	8,16 (-3 9 54)	8,82 (-9 15 45)		
L Gyrus praecentralis	7,19 (-54 0 48)	8,69 (-48 3 33)		
L intraparietaler Kortex	8,53 (-24 -66 57)	8,87 (-24 -66 48)		
R intraparietaler Kortex	8,24 (27 -63 51)	8,20 (30 -60 54)		
R Gyrus temporalis superius	4,83 (51 -21 -3)	4,27 (45 -33 -18)		
L cerebellum	7,10 (-21 -54 -27)	7,25 (-15 -48 -24)		
R cerebellum	9,17 (33 -66 -27)	7,85 (30 -60 -27)		
L dorsaler Ncl. caudatus	6,69 (-18 -6 9)	9,60 (-18 -18 24)		
R dorsaler Ncl. caudatus	5,23 (18 -6 12)	9,13 (15 -6 21)		

L ventrales Striatum/ anteriorer Thalamus	6,46 (-18 6 0)	6,55 (-15 -12 -9)	
L post. Gyrus temporalis inferior	6,74 (-48 -57 -18)	9,64 (-51 -57 -18)	
R frontale Augenfelder	7,23 (30 0 54)	8,61 (27 6 45)	
R ventrales Striatum/ anteriorer Thalamus	7,46 (15 3 -6)	6,53 (12 -6 -3)	3,17 (9 9 -6)*
<u>Regionen zur nicht- artikulatorischen Aufrechterhaltung phonologischer Informationen:</u>			
L Gyrus frontalis medius	4,94 (-36 36 21)	4,57 (-39 36 18)	
R Gyrus frontalis medius	6,98 (45 39 39)	6,69 (36 39 30)	
L Gyrus praecentralis	7,19 (-54 0 48)	8,69 (-48 3 33)	
L Gyrus frontalis inferior	6,40 (-51 9 24)	8,43 (-51 6 30)	
L Sulcus frontalis inferior	5,92 (-48 3 39)	8,45 (-30 -3 42)	
L tiefer frontooperkularer Kortex	6,63 (-33 24 3)	6,97 (-33 24 -3)	
R tiefer frontooperkularer Kortex	8,02 (36 21 0)	5,82 (33 24 -6)	
L prä SMA	8,16 (-3 9 54)	8,82 (-9 15 45)	
R anteriorer zingulärer Gyrus/ prä SMA	6,78 (12 21 27)	8,00 (9 27 36)	
L intraparietaler Kortex	8,53 (-24 -66 57)	8,87 (-24 -66 48)	
R intraparietaler Kortex	8,24 (27 -63 51)	8,20 (30 -60 54)	
R Gyrus temporooccipitalis inferior	4,77 (42 -69 -3)	5,23 (48 -75 -12)	3,32 (60 -63 -3)*
L Gyrus temporooccipitalis inferior	6,80 (-51 -69 -6)	4,76 (-48 -72 -6)	3,81 (-48 -72 -6)
R Gyrus orbitofrontalis medialis	5,03 (21 48 -12)	n.s.	3,27 (18 45 -15)*

^aAlle Werte waren bei $p < 0.001$ (* <0.005 , ** <0.01) und einer minimalen Klustergröße (k) von 10 Voxel signifikant. L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre, n.s.= nicht signifikant.

3.2.2 Verhaltensdaten

3.2.2.1 Verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger Gedächtnisanforderung (vier Buchstaben)

Sowohl in der Reaktionszeit als auch hinsichtlich der Performanzdaten unterschieden sich die Angehörigen und die Kontrollen nicht signifikant (Richtige in Prozent: $p=0,370$; Reaktionszeit in ms: $p=0,384$) (siehe Tabelle 23). Die Standardabweichung war, betreffend der Reaktionszeit, in der Kontrollengruppe größer als in der Gruppe der Angehörigen. In Bezug auf die Performanzdaten fiel die Standardabweichung bei den Angehörigen höher aus als bei den Kontrollen.

Tabelle 23: Performanz und Reaktionszeiten während des verbalen Sternberg-Paradigmas mit niedriger Arbeitsgedächtnisanforderung im Gruppenvergleich

verbales Sternberg-Paradigma (vier Buchstaben)	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	p- Wert
<u>Richtige in Prozent:</u>				
Angehörige	17	92,8088	6,73788	
Kontrollen	17	94,7588	5,72536	0,370
<u>Reaktionszeit in ms:</u>				
Angehörige	17	731,251176	101,8589224	
Kontrollen	17	766,968235	131,7623682	0,384

3.2.2.2 Verbales Sternberg-Paradigma mit hoher Gedächtnisanforderung (acht Buchstaben)

Während der nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung phonologischer Informationen konnte weder hinsichtlich der Leistung noch der Reaktionszeit ein signifikanter Unterschied zwischen Angehörigen- und Kontrollgruppe gefunden werden (Richtige in Prozent: $p=0,333$; Reaktionszeit in ms: $p=0,258$). Die Standardabweichung war bezüglich der Performanz in der Gruppe der Kontrollen größer, während sie betreffend die Reaktionszeit in der Angehörigengruppe größer ausfiel (siehe Tabelle 24)

Tabelle 24: Performanz und Reaktionszeit während des verbalen Sternberg-Paradigmas mit hoher Arbeitsgedächtnisanforderung im Gruppenvergleich

verbales Sternberg-Paradigma (acht Buchstaben)	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	p- Wert
<u>Richtige in Prozent:</u>				
Angehörige	16	83,3325	10,34392	
Kontrollen	16	79,5113	11,59831	0,333
<u>Reaktionszeit in ms:</u>				
Angehörige	16	860,300000	180,3452719	
Kontrollen	16	928,998750	155,5032536	0,258

3.3 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis

3.3.1 fMRT-Daten

Während der visuellen Arbeitsgedächtnisaufgabe konnten Aktivierungen in einem bilateralen präfronto-intraparietalen Netzwerk bestätigt werden (Gruber and von Cramon 2003; Henseler et al. 2009, 2010). Darunter fanden sich Aktivierungen in den frontalen Augenfeldern, dem rechten Gyrus frontalis medius sowie bilateral im Gyrus parietalis superior (siehe Abb. 13).

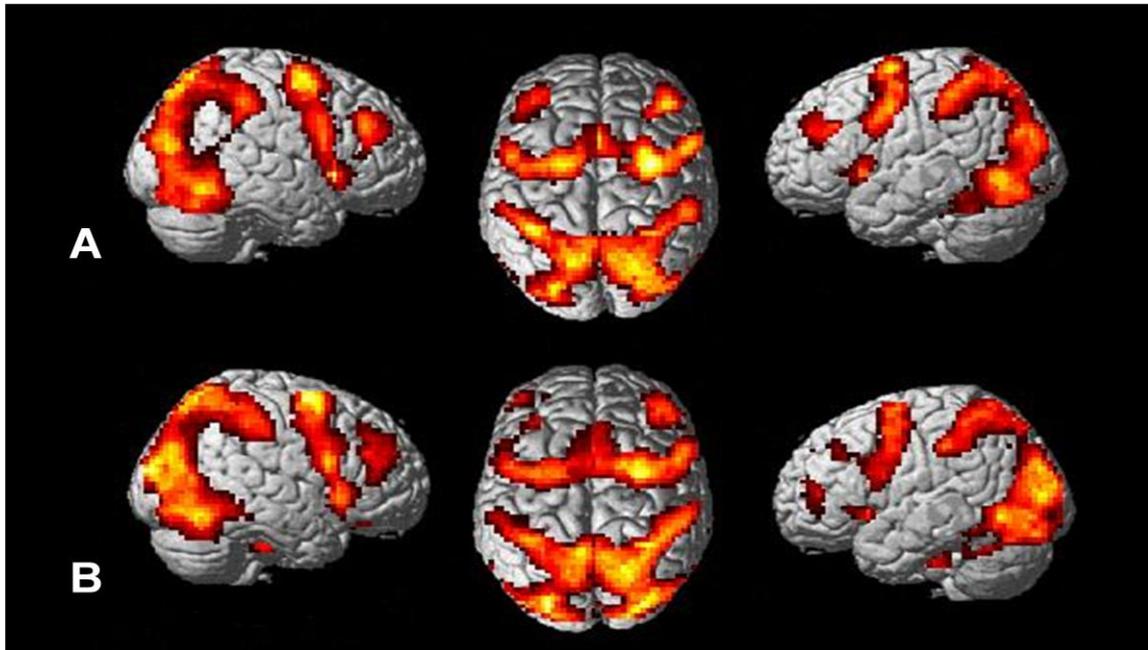


Abb. 13: Neuronale Aktivierungen, hervorgerufen durch visuelle Arbeitsgedächtnisaufgaben (A: Angehörige, B: Kontrollen). Die t-Werte und Koordinaten der lokalen Maxima sind Tabelle 25 zu entnehmen.

Eine Mehraktivierung der Angehörigen im Kontrast „Angehörige > Kontrollen“ war im rechten tiefen frontalen Operkulum/ anteriore Insel ($t=3,43$, $p<0.005$), dem rechten posterioren Sulcus temporalis superior ($t=3,97$, $p<0.001$) sowie dem rechten ventralen Striatum/ anterioren Thalamus ($t=3,42$, $p<0.005$) zu sehen. Eine vermehrte Aktivierung der Kontrollen im Kontrast „Kontrollen > Angehörige“ konnte ebenfalls gefunden werden. Diese war im linken extrastriatalen visuellen Kortex ($t=2,98$, $p<0.005$) lokalisiert (siehe Tabelle 25). Weitere Aktivierungen finden sich im Anhang unter 9.6 visuelles Arbeitsgedächtnis auf Seite 111.

Tabelle 25: Signifikante Aktivierungen in neuronalen Arealen des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses.^a

Paradigma/ Aufgabe	Angehörige t (x,y,z)	Kontrollen t (x,y,z)	Angehörige> Kontrollen	Kontrollen> Angehörige
visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis				
L frontales Augenfeld	8,64 (-24 -3 69)	8,28 (-21 -3 60)		
R frontales Augenfeld	11,76 (30 -6 51)	14,66 (27 -3 57)		
R Gyrus frontalis medius	7,93 (42 39 33)	6,00 (51 36 27)		
L Gyrus parietalis superior	8,37 (-21 -57 51)	6,83 (-15 -66 45)		
R Gyrus parietalis superior	8,99 (21 -69 54)	9,29 (24 -69 60)		
R Gyrus parietalis inferior	8,59 (39 -45 48)	10,11 (33 -48 45)		
L Gyrus temporalis inferior	7,18 (-51 -45 -18)	9,78 (-51 -63 -6)		
R Gyrus temporalis inferior	9,58 (54 -63 -15)	10,08 (51 -60 -18)		
L Gyrus occipitalis medius	10,59 (-27 -78 27)	11,21 (-24 -75 27)		
R Gyrus occipitalis medius	8,62 (42 -81 18)	10,78 (35 -81 27)		
L Gyrus fusiformis	5,54 (-42 -42 -24)	10,17 (-24 -72 -6)		
R tiefes frontales Operkulum/ Insel	11,48 (36 18 0)	7,26 (36 21 -3)	3,43 (45 9 9)*	
R post. Sulcus temporalis superior	5,86 (42 -54 6)	n.s	3,97 (39 -54 9)	
L extrastriater visueller Kortex	5,82 (-21 -81 -12)	6,83 (-21 -84 -18)		2,98 (-9 -75 0)*
R ventrales Striatum/ anterioren Thalamus	9,28 (15 -12 -3)	5,86 (21 -3 -3)	3,42 (9 -9 0)*	

^aAlle Werte waren bei $p < 0.001$ (* <0.005 , ** <0.01) und einer minimalen Klustergröße (k) von 10 Voxel signifikant. L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre, n.s.= nicht signifikant.

3.3.2 Verhaltensdaten

Auch während der Aufgaben zum visuellen Arbeitsgedächtnis ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Angehörigengruppe (Richtige in Prozent: $p=0,710$; Reaktionszeit in ms: $p=0,206$). Die Standardabweichung war bezüglich der Performanz in der Angehörigengruppe größer als in der Gruppe der Kontrollen. Hinsichtlich der Reaktionszeit war die Standardabweichung in der Gruppe der Kontrollen größer (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Performanz und Reaktionszeiten während des visuell-räumlichen Sternberg-Paradigmas im Gruppenvergleich

visuell- räumliches Sternberg- Paradigma	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	p- Wert
<u>Richtige in Prozent:</u>				
Angehörige	17	89,2147	11,36202	
Kontrollen	17	90,4835	8,05194	0,710
<u>Reaktionszeit in ms:</u>				
Angehörige	17	677,707059	96,8613029	
Kontrollen	17	728,445882	129,5805967	0,206

3.4 Kombiniertes *Oddball*- und Inkongruenz-Paradigma

3.4.1 fMRT-Daten

Die Ergebnisse konnten vorherige Funde replizieren (Melcher and Gruber 2006; Gruber et al. 2009, 2010). So konnten sowohl während der *Oddball*-, als auch der Inkongruenz-Aufgabe signifikante Aktivierungen unter anderem in intraparietalen, dorso-frontomedialen sowie intraokzipitalen Arealen gezeigt werden (siehe Abb. 14 und Abb. 15).

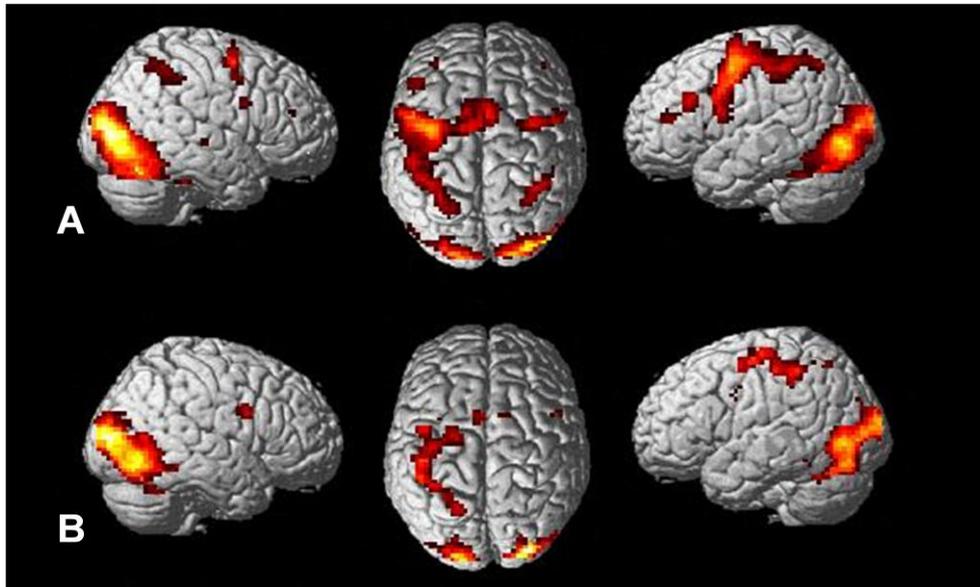


Abb. 14: Neuronale Aktivierungen, die sich während der Präsentation des *Oddball*-Stimulus zeigten (A: Angehörige, B: Kontrollen). Die Koordinaten der lokalen Maxima sowie die *t*-Werte finden sich in Tabelle 27.

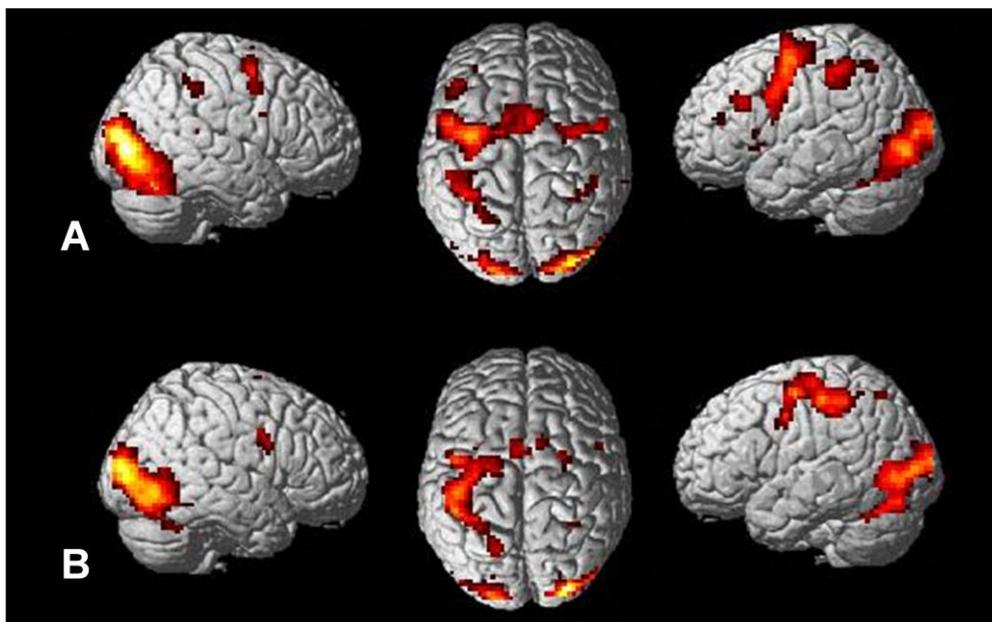


Abb. 15: Hirnaktivierungen, die mit der Verarbeitung des Inkongruenz-Stimulus assoziiert sind (A: Angehörige, B: Kontrollen). Die statistischen Werte und Koordinaten der lokalen Maxima sind in Tabelle 28 dargestellt.

Während des *Oddball*-Stimulus zeigten sich signifikante Mehraktivierungen der Angehörigen im Kontrast „Angehörige> Kontrollen“ in folgenden Regionen: linke dorsale Broca-Area (IFJ) ($t=3,38$, $p<0.005$), linker inferiorer frontaler Gyrus ($t=3,03$, $p<0.005$), linker Gyrus praecentralis ($t=3,61$, $p<0.005$), Colliculi superiores ($t=3,52$, $p<0.005$) (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Signifikante neuronale Aktivierungen im Zuge der Oddball-Verarbeitung.^a

Kontrast/ Region	Angehörige t (x,y,z)	Kontrollen t (x,y,z)	Angehörige> Kontrollen	Kontrollen> Angehörige
Oddball				
L dorsale Broca Area (IFJ)	5,65 (-45 3 21)	4,80 (-39 3 27)	3,38 (-45 6 15)*	
L Gyrus frontalis inferior	5,43 (-39 24 24)	4,80 (-27 18 24)	3,03 (-42 39 15)*	
L intraparietaler Kortex	5,90 (-24 -60 51)	6,00 (-18 -57 48)		
R intraparietaler Kortex	5,21 (42 -45 51)	4,96 (36 -42 36)		
L posteriorer inf. temporaler Kortex	4,52 (-48 -54 -15)	4,42 (-42 -48 -18)		
R dorsaler fronto-medianer Kortex	6,50 (-9 6 54)	4,97 (-6 6 57)		
R posteriorer dorsomedialer frontaler Kortex	6,99 (3 9 57)	4,52 (12 6 51)		
L posteriorer sup. frontaler Kortex	4,21 (-24 3 42)	4,52 (-21 9 36)		
R posteriorer sup. temporaler Sulcus	12,85 (39 -78 3)	10,66 (30 -87 9)		
L intra-occipitaler Sulcus	4,16 (-24 -69 33)	4,69 (-21 -84 21)		
L frontale Augenfelder	8,23 (-36 -6 57)	7,15 (-24 -9 51)		
L extrastriater visueller Kortex	11,23 (-39 -81 -6)	5,62 (-36 -84 3)		
R extrastriater visueller Kortex	12,81 (42 -78 -6)	10,66 (30 -87 9)		
L Gyrus praecentralis	6,41 (-51 3 39)	4,60 (-42 -6 57)	3,61 (-57 6 39)*	
Colliculi superiores	3,44 (0 -30 -9)*	n.s.	3,52 (0 -30 -9)*	

^aAlle Werte waren bei $p<0.001$ ($*<0.005$, $**<0.01$) und einer minimalen Clustergröße (k) von 10 Voxel signifikant. L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre, n.s.= nicht signifikant.

Mehraktivierungen in demselben Kontrast während der inkongruenten Aufgabe stellten sich im linken dorsalen Broca Areal (IFJ) ($t=3,15$, $p<0.005$) sowie den Colliculi superiores ($t=3,42$, $p<0.001$) dar (siehe Tabelle 28). Weitere Aktivierungen sind im Anhang unter 9.7 kombiniertes *Oddball*- und Inkongruenz-Paradigma auf Seite 113 zu finden.

Tabelle 28: Hirnaktivierungen während der Verarbeitung des inkongruenten Stimulus.^a

Kontrast/ Region	Angehörige t (x,y,z)	Kontrollen t (x,y,z)	Angehörige> Kontrollen	Kontrollen> Angehörige
Form inkongruent				
L dorsale Broca Area (IFJ)	6,33 (-48 3 36)	5,47 (-39 0 33)	[3,15 (-48 6 33)*]	
L Gyrus frontalis inferior	5,02 (-42 27 27)	3,77 (-33 15 18)		
R Gyrus frontalis inferior	4,14 (48 9 27)	5,51 (48 6 27)		
L intraparietaler Kortex	7,48 (-39 -36 45)	6,24 (-45 -27 51)		
R intraparietaler Kortex	4,34 (33 -45 45)	3,15 (30 -48 48)*		
L posteriorer inf. temporaler Kortex	6,01 (-36 -60 21)	5,87 (-36 -75 -18)		
R dorsaler fronto- medianer Kortex	6,64 (3 9 57)	4,80 (12 6 54)		

L intra- occipitaler Sulcus	n.s.	4,48 (-24 -72 33)	
L frontale Augenfelder	6,46 (-21 -9 54)	3,89 (-18 12 36)	
L extrastriater visueller Kortex	9,57 (-39 -81 -3)	6,54 (-45 -72 0)	
R extrastriater visueller Kortex	14,54 (54 -80 10)	10,44 (30 -90 12)	
Aktivierungsunterschiede zwischen Angehörigen und Kontrollen			
Colliculi superiores	4,31 (0 -27 -12)	n.s.	3,42 (0 -30 -9)

^aAlle Werte waren bei $p < 0.001$ ($* < 0.005$, $** < 0.01$) und einer minimalen Klustergröße (k) von 10 Voxel signifikant ($[k] = < 10$). L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre, n.s.= nicht signifikant.

3.4.2 Verhaltensdaten

Im Hinblick auf die Performanz während der *Oddball*- sowie der Inkongruenz-Aufgabe unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant. Die Standardabweichung war bezüglich des *Oddball*-Paradigmas in der Gruppe der Angehörigen größer als in jener der Kontrollen (*Oddball* in Prozent: $p=0,827$; Form inkongruent in Prozent: $p= 0,908$). Während der Inkongruenz-Aufgabe verhielt sich die Standardabweichung andersherum. Betreffend die Reaktionszeit fand sich ein signifikanter Unterschied bei der Inkongruenz-Aufgabe zwischen der Gruppe der Angehörigen sowie der Kontrollgruppe ($p= 0,040$). Die Standardabweichung war jeweils in der Gruppe der Angehörigen größer (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Performanz und Reaktionszeit während des kombinierten *Oddball*- und Inkongruenz-Paradigmas im Gruppenvergleich

kombiniertes	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	p- Wert
<i>Oddball</i>- und Inkongruenz-Paradigma				
<u>Form inkongruent in Prozent:</u>				
Angehörige	17	93,006	5,2470	
Kontrollen	17	92,765	6,7756	0,908
<u>Oddball in Prozent:</u>				
Angehörige	17	96,66	5,405	
Kontrollen	17	96,27	4,993	0,827
<u>Form inkongruent Reaktionszeit in ms:</u>				
Angehörige	17	485,075882	62,7291549	
Kontrollen	17	524,922941	43,6819067	0,040
<u>Oddball Reaktionszeit in ms:</u>				
Angehörige	17	489,715882	77,4451463	
Kontrollen	17	536,660588	54,9003935	0,051

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Testergebnisse

Die in der vorliegenden Studie untersuchten erstgradigen Angehörigen schizophrener Patienten ($n=20$) wiesen in allen Paradigmen signifikante Normabweichungen auf. Diese Ergebnisse lassen sich gut in den aktuellen Stand der Forschung einordnen (vgl. 1.4.1, S. 8, 1.4.2, S. 10 und 1.4.3, S. 14). Kognitive Störungen sind demnach nicht nur ein wesentlicher Bestandteil des schizophrenen Krankheitsbildes, sondern lassen sich ebenfalls bei Angehörigen finden. Einschränkungen, besonders in Bezug auf das Arbeitsgedächtnis sowie in den Bereichen Aufmerksamkeit und Kontrollmechanismen, stellen somit potentielle Endophänotypen dar.

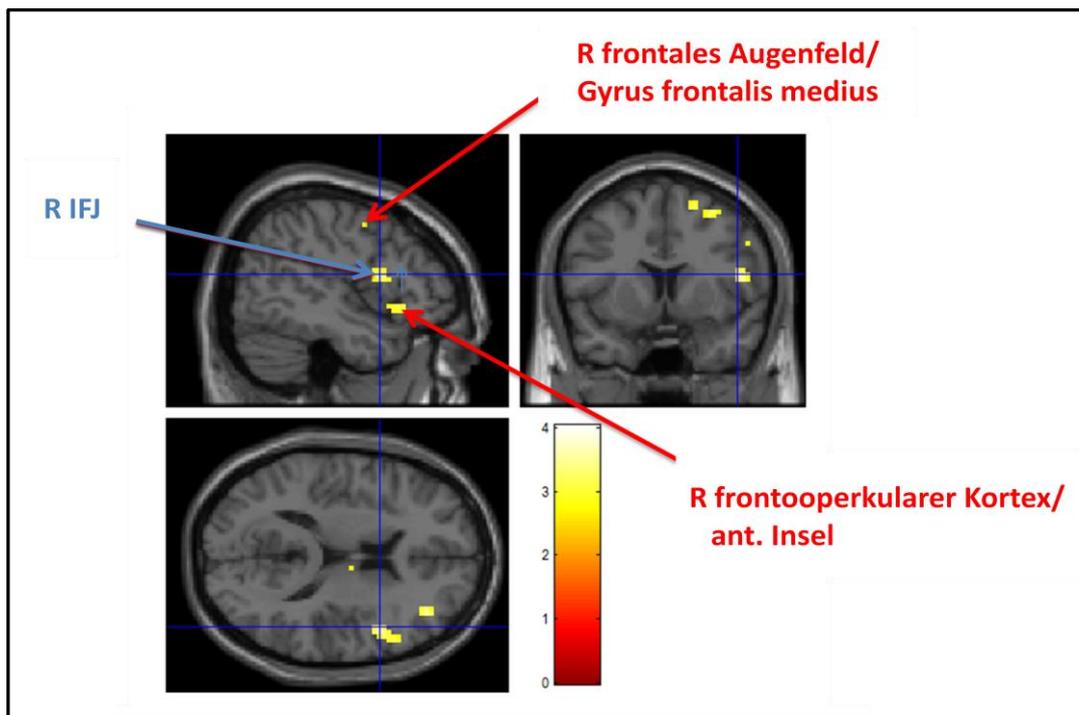
Die Auswahl der Kontrollprobanden erfolgte sorgfältig nach den Parallelisierungskriterien Alter, Geschlecht und Bildung, um falsch-positive Funde unwahrscheinlich werden zu lassen. Hinsichtlich der Verhaltensdaten schnitten die Angehörigen häufig etwas schlechter ab und reagierten um einige Millisekunden langsamer als die Kontrollgruppe. Dies führte meistens zu keinem signifikanten Unterschied und sollte sich daher in der Regel nicht auf die Ergebnisse auswirken. Bezüglich der Persönlichkeitsfragebögen konnten ebenso keinerlei signifikante Unterschiede festgestellt werden. Genauer soll in den einzelnen Unterpunkten darauf eingegangen werden.

4.1.1 Veränderte neuronale Aktivierungen der einzelnen Paradigmen

4.1.1.1 Desire-reason-Dilemma

In der hier vorliegenden Arbeit wurden belohnungsabhängige Hirnaktivierungen sowie neurofunktionelle Mechanismen zur Unterdrückung eines plötzlichen Belohnungsreizes zugunsten einer Langzeit-Zielverfolgung durch die Nutzung von fMRT-Daten dargestellt. Vergleichbar mit anderen Studien (Knutson et al. 2001; McClure et al. 2004; Diekhof and Gruber 2010; O'Connell and Hofmann 2011) fanden sich erhöhte Aktivitäten in Gehirnarealen des mesolimbischen dopaminergen Systems. Sowohl bei Angehörigen als auch Kontrollen fanden sich Aktivierungen vor allem beidseits in der ventralen tegmentalen Area, dem ventralen Striatum einschließlich Ncl. accumbens sowie dem anterioren ventralen präfrontalen Kortex (siehe Abb. 16).

Abb. 16: Mehraktivierungen in dem rechten frontalen Augenfeld/ Gyrus frontalis medius sowie dem rechten frontooperkularen Kortex (rot) als potentielle Endophänotypen bei den gesunden Angehörigen, sowie eine bisher nicht weiter beschriebene Hyperaktivierung der rechten IFJ (blau) während der Verarbeitung von Belohnungssignalen.



Während der Verarbeitung von Belohnungssignalen zeigten die Angehörigen, im Vergleich zu den Kontrollen, eine bilaterale Hyperaktivierung der VTA. Dieser Fund lässt sich bisher nicht replizieren, da sich keine vergleichbaren Untersuchungen mit Angehörigen finden. Auch Studien, die sich mit Schizophrenen befassten (Juckel et al. 2006; Murray et al. 2007; Corlett et al. 2007; Aler et al. 2007; Simon et al. 2010; Gradin et al. 2011), konnten keine gesteigerte Aktivierung der VTA nachweisen. Im Gegenteil; Aler et al. sowie Simon et al. konnten, unter Verwendung einer „*monetary incentive delay*“ (MID) Aufgabe, keine signifikanten Aktivierungsunterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen feststellen. Juckel et al. konnten unter Verwendung desselben Aufgabenschemas ebenfalls keine Hyperaktivierung der VTA bei Schizophrenen auffinden. Allerdings wurde bei der Patientengruppe eine belohnungsabhängige Hypoaktivierung des ventralen Striatums während der Präsentation von Belohnungsreizen festgestellt (Juckel et al. 2006). Gleichwohl fanden Murray et al. eine Hypoaktivierung in Arealen des dopaminergen Belohnungssystems (Murray et al. 2007). Sie konnten eine verminderte Aktivierung des rechten Mittelhirns sowohl in der VTA als auch in der Substantia nigra feststellen.

Diesen bisher sehr widersprüchlichen Funden kann zunächst noch wenig Bedeutung geschenkt werden. Nicht nur die Anwendung verschiedener Aufgabetypen, sondern auch die geringe Anzahl an bisher veröffentlichten Studien schränkt die Replizierbarkeit stark ein. Zudem standen die Schizophrenen der Studien von Juckel et al. und Murray et al. unter Behandlung mit atypischen Neuroleptika, welche als Dopaminantagonisten fungieren. Effekte dieser Medikation auf die Belohnungsverarbeitung können somit nicht ausgeschlossen werden.

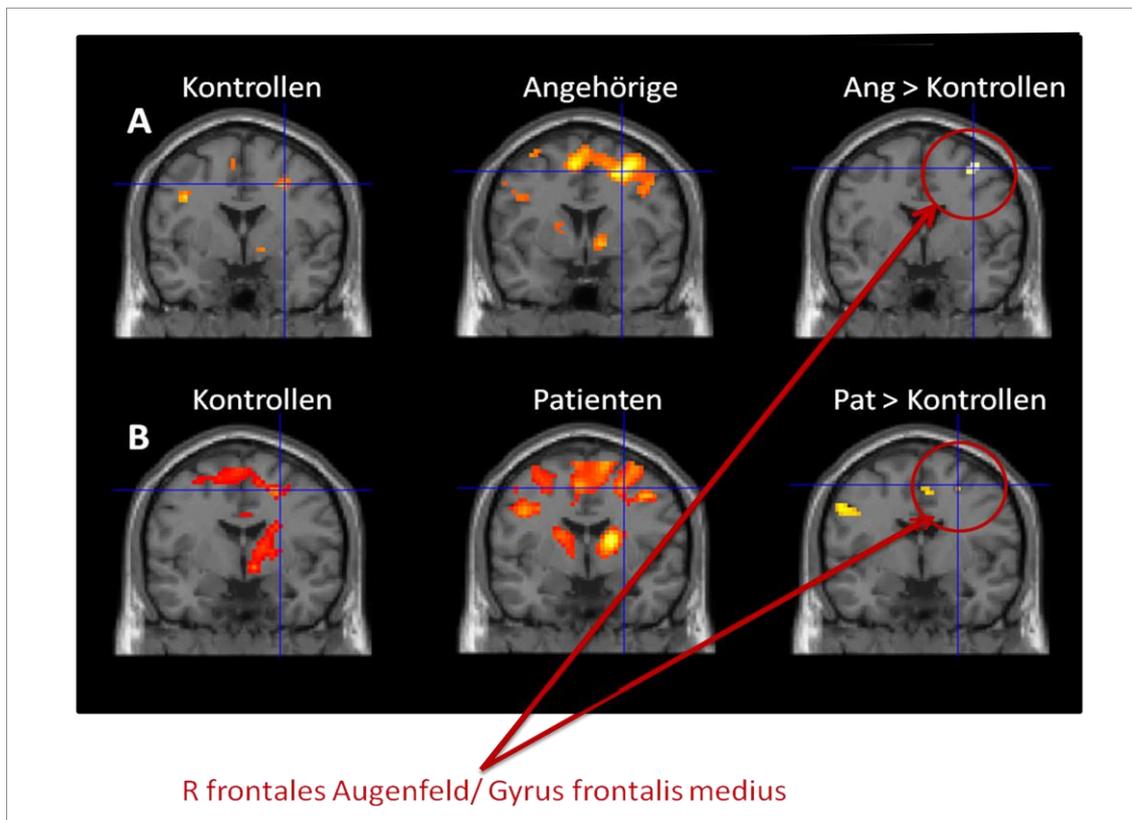
Diekhof et al. (Diekhof and Gruber 2010) hatten erfolgreich gezeigt, dass die Ablehnung eines belohnten Reizes zugunsten eines übergeordneten Zieles mit einem signifikanten Aktivierungsabfall der VTA sowie des ventralen Striatums einhergeht. Für die gesunden Kontrollen war dies, wie zu erwarten, zutreffend. Im Gegensatz dazu zeigten die Angehörigen diese Deaktivierungen der VTA nicht. Vorerst können diese gestörten Aktivierungsmuster als neuronale Korrelate für eine veränderte Belohnungsverarbeitung interpretiert werden. Diese könnten Ausdruck einer Dysregulation im Bereich des dopaminergen Belohnungssystems sein. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Angehörigen bezüglich ihrer Performanz besser abschnitten, als die Kontrollgruppe. So fanden sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der richtig angenommenen Boni ($p=0,015$) sowie der falsch angenommene Boni ($p=0,000$). Weil die Angehörigengruppe daher im Mittel bessere Ergebnisse und damit verbunden mehr belohnende Stimuli erhielt als die Gruppe der Kontrollen, kann diese Tatsache auch Ursache der vermehrten Aktivierung der VTA sein. Schizophrene weisen im Vergleich zu Kontrollen eine gestörte Regulation im Bereich des ventralen Striatums sowie der VTA auf (Juckel et al. 2006; Murray et al. 2007;). Daher kann von einer gestörten Anpassung des dopaminergen Belohnungssystems ausgegangen werden. Dies bleibt jedoch durch weitere Studien abzuklären.

Abgesehen von den Aktivierungen des dopaminergen Belohnungssystems fanden sich bei beiden Gruppen signifikante Aktivierungen bilateral im frontooperkularen Kortex/ anteriore Insel, dem rechten intraparietalen Kortex, den rechten frontalen Augenzentren/ Gyrus frontalis medius sowie dem linken posterioren frontomedianen Kortex. Diese fanden sich vor allem im Kontrast „konditionierter Bonusreiz in der Bonusrunde“ sowie teilweise im Kontrast „konditionierter Bonusreiz vs. konditionierter Bonusreiz im Dilemma“. Vorangegangene Studien haben diese Areale zwei frontoparietalen Netzwerken zugeordnet. Das dorsale frontoparietale Netzwerk greift, sobald die Aufmerksamkeit gezielt auf einen Reiz gerichtet werden soll (vgl. 1.4.3, S. 14) (Kastner et al. 1999; Corbetta and Shulman 2002; Gruber et al. 2006), wohingegen das vor allem rechtshemisphärisch gelegene ventrale frontoparietale

Netzwerk die Aufmerksamkeit auf unerwartete Reize lenkt (Corbetta and Shulman 2002; Bledowski et al. 2004). Das hier verwendete Paradigma ruft Mechanismen, welche durch die oben beschriebenen Areale verarbeitet werden, ab. Somit können Funde anderer Studien bestätigt werden.

Im Gruppenvergleich wiesen die Angehörigen im Gegensatz zur Kontrollgruppe, mit Ausnahme des linken frontooperkularen Kortex/ anteriore Insel, in allen der oben genannten Arealen eine Hyperaktivierung auf. Dies galt nur für den Kontrast „konditionierter Bonusreiz in der Bonusrunde“. Mehraktivierungen in dem rechten frontalen Augenfeld/ Gyrus frontalis medius ($t= 2,46$, Koordinaten: 27 -3 51) sowie dem rechten intraparietalen Kortex ($t= 1,71$, Koordinaten: 48 -54 39) fanden sich, unter Verwendung desselben Paradigmas, auch bei Schizophrenen in einer Parallelstudie unserer Arbeitsgruppe (vergleiche Abb. 17).

Abb. 17: Mehraktivierungen des rechten frontalen Augenfeldes als potentieller Endophänotyp Aktivierungsmuster des rechten frontalen Augenfeldes während des „DRD“-Paradigmas im Kontrast „Angehörige> Kontrollen“, bei den Angehörigen, den Kontrollen, den Angehörigen/ Patienten sowie im Kontrast „Angehörige/ Patienten> Kontrollen“ (während des Kontrasts „konditionierter Bonusreiz in der Bonusrunde“).



Auch Studien, die sich anderer Paradigmen bedienten, konnten teilweise ähnliche Beobachtungen in einigen der oben genannten Areale machen. Allerdings fanden sich gegensätzlich zu den hier beschriebenen Funden in der Regel Hypoaktivierungen. Juckel et al. zeigten so eine verminderte Aktivierung eines neuronalen Netzwerkes. Dieses besteht unter anderen aus Ncl. accumbens und anderen limbischen oder präfrontalen Arealen, die auch den orbitofrontalen Kortex und die Insel umfassten. Es greift dann, wenn die Patienten eine Belohnung erwarten konnten (Juckel et al. 2006). Gradin et al. und Murray et al. fanden unter Verwendung einer *Instrumental learning task*, die einen Belohnungs-Erwartungs-Fehler (*Reward-Prediction-Error*) hervorrief, ähnliche Aktivierungsmuster. Die Schizophrenen zeigten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine verminderte Aktivierung beispielsweise beidseits im Ncl. caudatus, dem Thalamus, der Insula, dem Mittelhirn/VTA sowie dem medialen frontalen Gyrus (Murray et al. 2007; Gradin et al. 2011).

Eine Hyperaktivierung in den Arealen, die frühere Studien Aufmerksamkeitsprozessen zuordnen konnten (Corbetta and Shulman 2002; Gruber et al. 2006), wie etwa der frontooperkulare Kortex/ anteriore Insel oder auch die IFJ, können dahingehend interpretiert werden, dass Angehörige schizophrener Patienten zum erfolgreichen Lösen des hier verwendeten Paradigmas eine im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gesteigerte Aufmerksamkeit benötigten. Die beschriebene Hypoaktivierung (Juckel et al. 2006) der Schizophrenen könnte durch eine mit der Erkrankung einhergehende stärkere Ausprägung kognitiver Defizite bedingt sein. Es wäre annehmbar, dass die Schizophrenen im Vergleich zu ihren Angehörigen aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung nicht länger in der Lage sind, ihre Einschränkungen zu kompensieren. Im Gegensatz zu den Angehörigen könnten sie so anstelle einer Hyperaktivierung mit einer Hypoaktivierung derselben Areale als neuronales Korrelat ihrer Symptome reagieren. Diese Hypothese ist allerdings noch sehr fraglich, da sich bisher nur sehr wenige Studien mit diesem Thema auseinandergesetzt haben. Außerdem unterscheiden sich die Paradigmen der beiden Studien sehr stark voneinander.

Der mediale frontale Gyrus, der bei Schizophrenen und ihren Angehörigen im Gegensatz zu gesunden Kontrollen vermehrt aktiviert wird, kann durch vorherige Studien mit der Verarbeitung von Farbunterschieden geometrischer Figuren, während Gedächtnisprozessen, in Verbindung gebracht werden (Gruber and von Cramon 2001). Da sich die Angehörigen an die zu Beginn der Aufgabe gezeigten farblichen Rechtecke erinnern mussten, um die Aufgabe erfolgreich zu bestehen, und diese Aktivierung gleichsam in der Kontrollgruppe zu finden war, kann dieser Befund repliziert werden. Die gesteigerte Aktivierung der Patienten und Angehörigen könnte zum einen bedeuten, dass beide Gruppen mögliche Schwächen

des Arbeitsgedächtnisses durch eine Hyperaktivierung zu kompensieren versuchen. Zu berücksichtigen ist allerdings auch das bessere Abschneiden der Angehörigen bezüglich der richtig und falsch angenommenen Boni, was im Vergleich zu den Angehörigen möglicherweise zu einer nur scheinbaren Hyperaktivierung geführt haben könnte.

Zusammenfassend konnten Funde vorheriger Studien, die sich mit der Belohnungsverarbeitung sowie Aufmerksamkeitsprozessen beschäftigten, repliziert werden (Corbetta and Shulman 2002; Bledowski et al. 2004; McClure et al. 2004; Gruber et al. 2006; Diekhof and Gruber 2010). Belohnungsabhängige Aktivierungen konnten durch das hier verwendete „DRD“-Paradigma sowohl bei Angehörigen als auch bei gesunden Kontrollen hervorgerufen werden. Bei beiden Gruppen fanden sich Aktivierungen bilateral in der VTA, dem Ncl. accumbens sowie dem ventralen Striatum. Außerdem konnten bei beiden Gruppen Aktivierungen eines frontoparietalen Netzwerkes, welches der selektiven und gezielten Aufmerksamkeit zugrunde liegt, repliziert werden. Die meisten Unterschiede fanden sich im Kontrast „konditionierter Bonusreiz in der Bonusrunde“. Die Angehörigen zeigten eine verminderte Fähigkeit Belohnungssignale in der VTA zu supprimieren und gleichzeitig eine verstärkte Aktivität in aufmerksamkeitsspezifischen Hirnarealen. Diese Funde können dahingehend interpretiert werden, dass die Angehörigen der Schizophrenen eine vermehrte Aufmerksamkeit benötigen, um die Aufgabe erfolgreich zu lösen. Auf der anderen Seite waren sie nicht in der Lage die Aktivierungsmuster im Bereich der VTA korrekt anzupassen, was auf eine Dysfunktion des dopaminergen Belohnungssystems schließen lässt.

4.1.1.2 Arbeitsgedächtnis

4.1.1.2.1 Verbales Arbeitsgedächtnis mit vier und acht Buchstaben

Im Zuge des verbalen Sternberg-Paradigmas sowohl mit niedriger als auch höherer Gedächtnisanforderung konnte die vorliegende Arbeit in beiden Gruppen gedächtnisspezifische neuronale Aktivierungen aus bisherigen Studien replizieren. Während des artikulatorischen Rehearsal fanden sich sowohl bei den Angehörigen als auch bei den Kontrollen Aktivierungen in den aus vorherigen Studien bekannt gewordenen Arealen (vgl. 3.2.1.1, S. 41 und 3.2.1.2, S. 42). Dabei spielen vor allem das Broca Areal, der linke laterale und prämotorische Kortex sowie das kontralaterale cerebellum eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der „inneren Stimme“. Im Gegensatz dazu wurde während der Suppression des artikulatorischen Rehearsals bei der Aufgabe, die höhere Gedächtnisanforderungen abverlangte, ein bilaterales System, unter anderen bestehend aus

dem Gyrus frontalis medius, dem tiefen frontooperkularem Kortex sowie dem Cerebellum, aktiv (Gruber and von Cramon 2001, 2003; Gruber 2001; Henseler et al. 2008).

Aus Studien, die sich mit neuronalen Defiziten schizophrener Patienten beschäftigten, gingen Dysfunktionen im artikulatorischen Rehearsal Mechanismus hervor. Diese fanden sich in linken prämotorischen und parietalen Arealen sowie dem rechten Cerebellum (Gruber et al. 2005). Desweiteren zeigten Schizophrene im Vergleich zu Gesunden eine reduzierte Aktivierung des fronto-operkularen, intraparietalen und anterioren zingulären Kortex während der nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung. Dies bezog sich allerdings auf die Verarbeitung phonologischer Informationen (Henseler et al. 2009). Diese Funde können bei den Angehörigen in dieser Studie nicht repliziert werden. So fanden sich weder während der Gedächtnisaufgabe mit vier Buchstaben noch während des Durchganges mit acht Buchstaben signifikante Unterschiede in den oben beschriebenen Arealen. Bei den Angehörigen wurden jedoch außerhalb der für Gedächtnisanforderungen relevanten Regionen Hyperaktivierungen beobachtet. Während des Sternberg-Paradigmas mit niedrigerer Gedächtnisanforderung fanden sich so signifikante Mehraktivierungen in der rechten IFJ, dem linken Sulcus frontalis superior, dem rechten anterioren Sulcus frontalis inferior, dem linken Sulcus occipitotemporalis lateralis, dem rechten Sulcus occipitotemporalis lateralis, dem linken Gyrus occipitalis medius sowie dem rechten Thalamus (vgl. Abb. 18 und Abb. 19)

Abb. 18: Der linke Sulcus frontalis superior als potentieller Endophänotyp (rot) sowie Mehraktivierungen des linken Gyrus occipitalis medius (blau), für den bisher in anderen Studien keine Hyperaktivierungen beschrieben wurden (während des verbalen Sternberg-Paradigmas mit niedriger Gedächtnisanforderung).

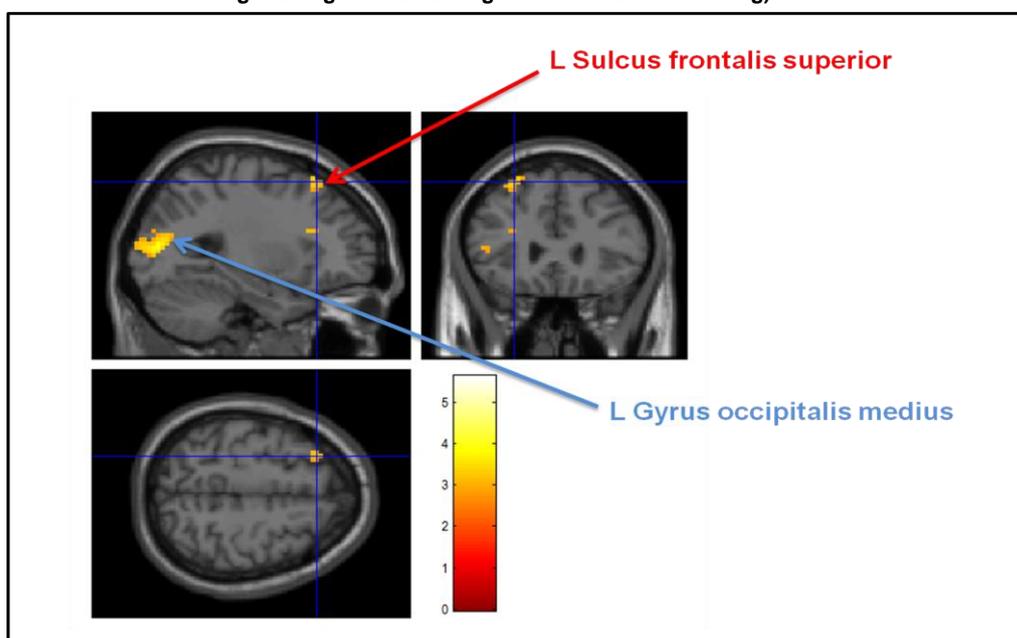
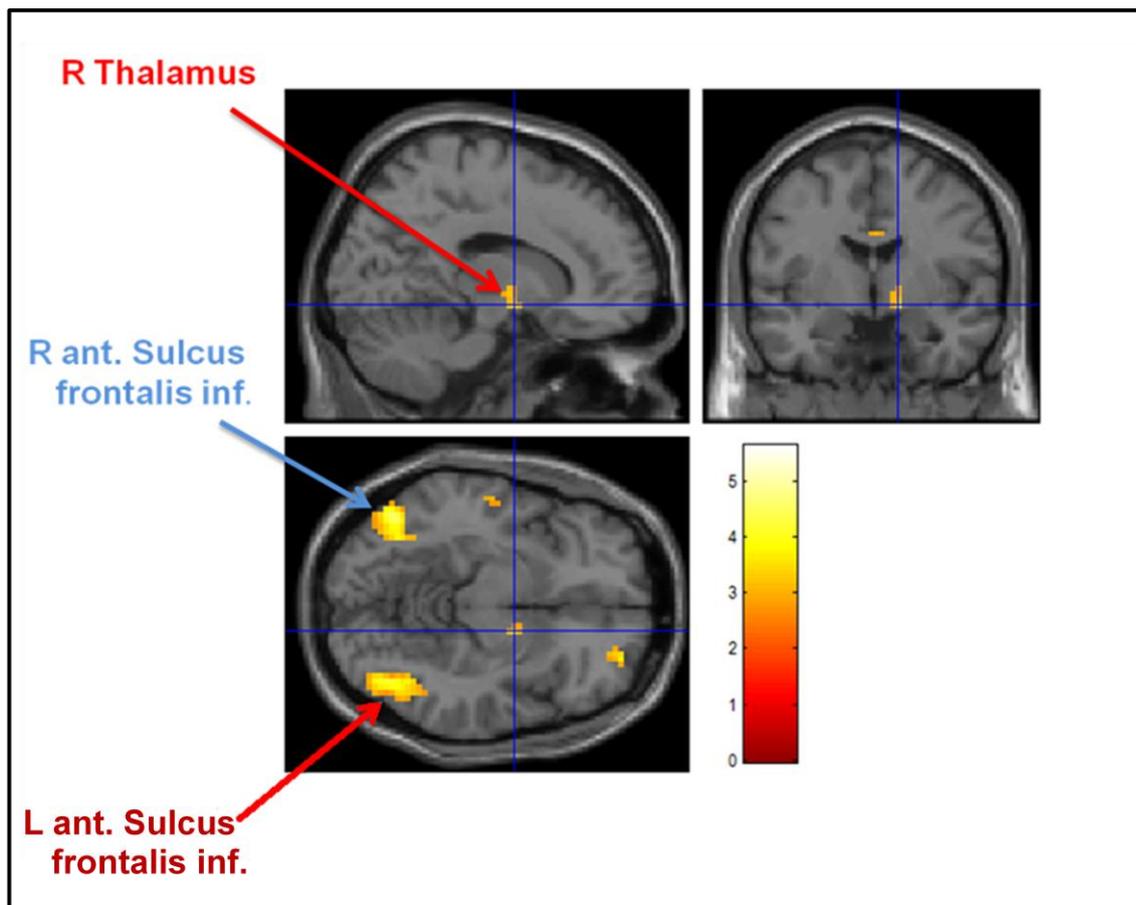


Abb. 19: Der rechte Thalamus sowie der linke anteriore Sulcus frontalis inferior als potentielle Endophänotypen (rot) sowie bisher von anderen Studien noch nicht beschriebene Mehraktivierungen des rechten anterioren Sulcus frontalis inferior (blau) während der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe mit vier Buchstaben.

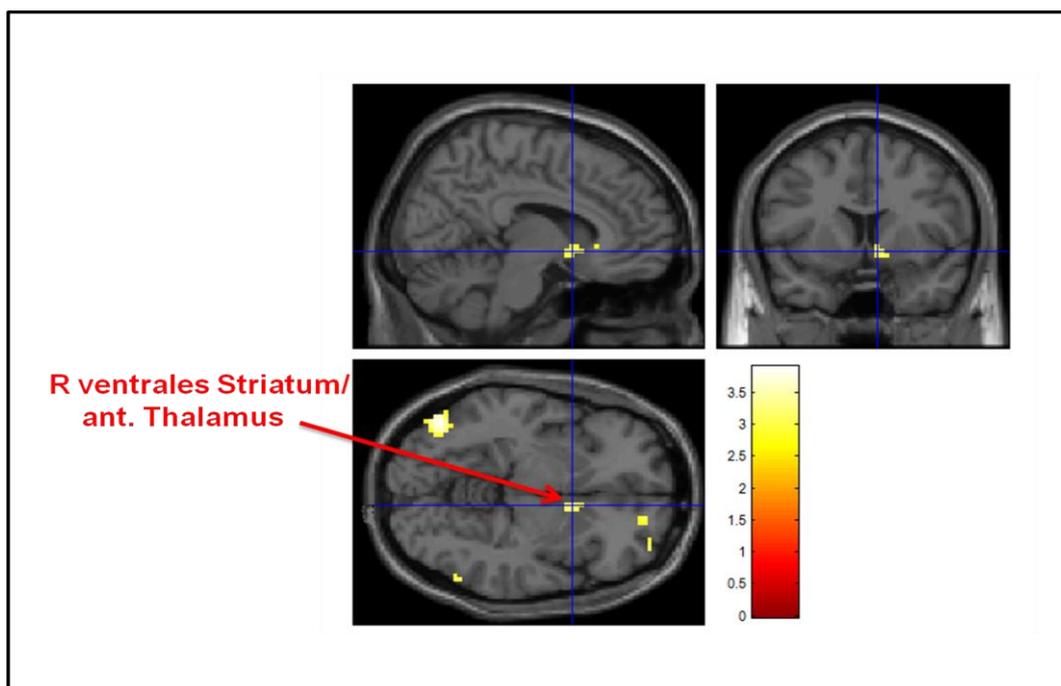


Während des artikulatorischen Rehearsal mit hohen Gedächtnisanforderung fand sich eine vermehrte Aktivierung im rechten ventralen Striatum/ anteriorer Thalamus und im Zuge der nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung phonologischer Informationen bilateral im Gyrus temporooccipitalis inferior sowie dem rechten Gyrus orbitofrontalis medialis.

Thermenos et al. fanden in einem „*auditory Continuous Performance*“ Test mit hoher Gedächtnisanforderung Hyperaktivierungen im Thalamus, dem dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie dem Hippokampus und parietalen Regionen (Thermenos et al. 2004). Die Aktivierungen im Thalamus waren im linken dorsomedialen Thalamus sowie dem rechten anterioren Thalamus zu finden. Letzteres ist mit den Funden dieser Studie zu vereinbaren (vergleiche Abb. 19 und Abb. 20) und steht desweiteren auch im Konsens mit den Beobachtungen von Blackwood et al. Diese berichten von einer bei Angehörigen gesteigerten Perfusion des Thalamus (Blackwood et al. 1999), welche mit einem reduzierten thalamischen Volumen einhergehen könnte (Staal et al. 1998). Eine weitere Studie von

Young et al. fand auch bei Schizophrenen eine verminderte Anzahl von Neuronen im anterioren und mediodorsalen Thalamus (Young et al. 2000). Auch MacDonald et al. fanden eine gesteigerte Aktivität im Thalamus bei Schizophrenen (MacDonald et al. 2008). Diese Beobachtung könnte von Interesse sein, da der Thalamus wichtige Hirnareale, wie den präfrontalen Kortex, den zingulären Kortex sowie den temporalen Kortex, mit Informationen versorgt. In letzteren Regionen wurden sowohl bei Schizophrenen als auch bei Angehörigen vermehrt Dysfunktionen konstatiert (Young et al. 2000).

Abb. 20: Mehraktivierungen des rechten ventralen Striatum/ ant. Thalamus als potentieller Endophänotyp bei gesunden Angehörigen während des verbalen Sternberg-Paradigmas mit hoher Gedächtnisanforderung



Die am häufigsten in der derzeitigen Literatur beschriebene Dysfunktion während verbaler Gedächtnisaufgaben, sowohl bei Schizophrenen als auch ihren Angehörigen, ist jene im präfrontalen Kortex (Callicott et al. 1998, 2000, 2003; Meda et al. 2008). Meda et al. fanden so unter Verwendung eines modifizierten Sternberg-Paradigmas Unteraktivierungen bilateral im ventro- und dorsolateralen PFC, inferioren frontalen Gyrus, superioren parietalen Regionen sowie inferioren temporalen Regionen (Meda et al. 2008). Die Funde im ventro- und dorsolateralen PFC sowie dem inferioren frontalen Gyrus stehen im Einklang mit einer Vielzahl anderer Studien (Manoach et al. 2000; Keshavan et al. 2002; Callicott et al. 2003; Brahmabhatt et al. 2006; Karlsgodt et al. 2007; Seidman et al. 2007). Die Aktivierungen, die in diesen Arealen gefunden wurden, sind bisher jedoch sehr inkonsistent. So wurden neben den Hypoaktivierungen (Callicott et al. 1998; Keshavan et al. 2002) von einigen Autoren

auch Hyperaktivierungen in den selben Arealen beschrieben (Manoach et al. 2000; Callicott et al. 2003; Brahmhatt et al. 2006; MacDonald et al. 2008). Es wäre möglich, dass die gefundenen Hyperaktivierungen dann zustande kommen, wenn die Aufgabe mit einer niedrigeren Gedächtnisanforderung einher geht, wohingegen Aufgaben mit einer vermehrten Gedächtnisanforderung zu Hypoaktivierungen führen (Meda et al. 2008). Diese These wäre auch mit dem hier zugrunde liegenden Fund im linken Sulcus frontalis superior zu vereinbaren, der nur während der Aufgabe mit vier Buchstaben hyperaktiviert wurde. Der DLPFC wird zusammen mit dem ACC sowie dem PPC einem System, welches dem sogenannten „*Background monitoring*“ zugrunde liegt, zugeordnet (vgl. 1.4.3, S. 14). Der PFC übernimmt dabei die Aufgabe der Selektion von relevanten Informationen (Banich et al. 2000). Abnormalitäten in präfrontalen Kreisläufen dürften somit neurokognitive Funktionen dysregulieren (Seidman and Wencil 2003) und könnten so Einfluss auf das klinische Erscheinungsbild der Schizophrenie haben.

Während der Gedächtnisaufgabe mit niedriger Anforderung wurde bei den Angehörigen zusätzlich die rechte IFJ hyperaktiviert. Dieser Fund fiel bereits während des „DRD“-Paradigmas im Kontrast „konditionierter Bonusreiz in der Bonusrunde“ auf. Die inferiore frontale Junktionsarea wird wie unter 1.4.3 auf Seite 14 beschrieben dann aktiv, wenn die Aufmerksamkeit gezielt auf einen Gegenstand oder eine Aufgabe gerichtet werden soll (Gruber et al. 2006). Diese Hyperaktivierung könnte ein mögliches Korrelat dafür sein, dass die Angehörigen, im Vergleich zu Kontrollen, eine gesteigerte Aufmerksamkeit zum erfolgreichen Lösen der Aufgabe benötigen.

Insgesamt konnten die verbalen Sternberg-Paradigmen Funde vorangegangener Studien, die sich mit Aktivierungen während verbaler Gedächtnisaufgaben beschäftigten, bestätigen. Sowohl während des verbalen Sternberg-Paradigmas mit niedriger Gedächtnisanforderung als auch der höheren Gedächtnisanforderungen fanden sich Hyperaktivierungen in Arealen des Thalamus. Dieser Fund konnte durch einige Studien repliziert werden (Staal et al. 1998; Blackwood et al. 1999; Young et al. 2000; Thermenos et al. 2004). Thalamische Mehraktivierungen könnten von Interesse sein, weil sie sich durch Interaktionen mit präfrontalen sowie limbischen Regionen auf dort gefundene Dysfunktionen auswirken können. So könnten sie die metabolische Aktivierung im präfrontalen Kortex während Gedächtnisanforderungen oder Aufmerksamkeitsprozessen beeinflussen und so zu einer bereits mehrfach beschriebenen Hypoaktivierung führen (Young et al. 2000). Dies könnte ebenfalls durch die SPECT Studie von Blackwood validiert werden. Demnach zeigten Angehörige im Bereich des linken inferioren PFC eine verminderte basale Perfusion,

wohingegen sie in subkortikalen Regionen wie dem Thalamus gesteigert war (Blackwood et al. 1999). Diese Funde geben Grund zur Annahme, dass die Dysregulationen des Thalamus sowie des PFCs möglicherweise miteinander korrelieren. Interessant ist in diesem Zuge auch der viel besprochenen COMT-Polymorphismus (Egan et al. 2001; Weinberger et al. 2001; Goldberg et al. 2003). Dabei trägt das Val108/158Met-Allel (Val/Met-Substitution) dazu bei, dass die Aktivität des Enzyms im Dopaminabbau um das Vierfache gesteigert ist. Dies führt im dopamintransporterarmen präfrontalen Kortex zu einer abnehmenden Verfügbarkeit des Neurotransmitters. In anderen Arealen, in denen ein anderer Transportertyp zu finden ist, kann Dopamin dagegen über diese aus den Synapsen aufgenommen werden. Der Effekt hat somit weniger Auswirkungen auf kognitive Funktionen sowie die Neurobildgebung. Der beschriebene Polymorphismus wird unter anderem mit einer schlechteren Gedächtnisleistung von Schizophrenen, ihren Angehörigen sowie Patienten mit Valin-Variationen in Verbindung gebracht (Goldberg et al. 2003; Ho et al. 2005) und könnte somit auch zu einem mit dieser Dysregulation in Verbindung stehenden, veränderten Aktivitätsmuster führen.

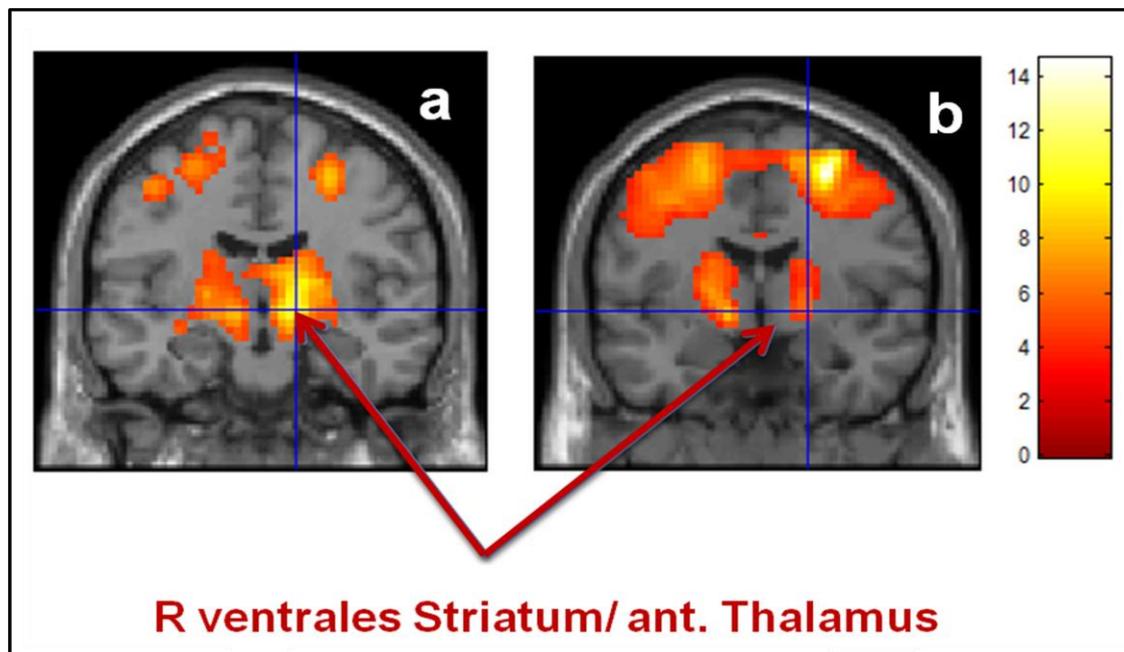
Hyperaktivierungen der IFJ, wie auch schon im Zuge des „DRD“-Paradigmas beschrieben, könnten die neuronale Grundlage aufmerksamkeitspezifischer Dysfunktionen sein. Da diese Beobachtung im Zuge anderer Paradigmen auch bei Schizophrenen gemacht werden konnte, stellt sie somit einen potentiellen Endophänotyp dar.

Problematisch ist auch hier die Vielzahl unterschiedlicher Verhaltensexperimente, die genutzt wurden, um Aktivierungen im Arbeitsgedächtnis hervorzurufen. Dadurch fehlt die Prozessspezifität, und die Vergleichbarkeit der neuronalen Aktivierungsmuster bleibt eingeschränkt. Dies scheint jedoch nicht der einzige Grund für unterschiedliche Funde bezüglich der Aktivierung zu sein. Selbst Studien, denen sehr ähnliche Paradigmen zugrunde lagen, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. So fanden sich einerseits Hinweise auf Hyperaktivitäten in den oben beschriebenen Arealen (Manoach et al. 2000; Callicott et al. 2000) und andere, die auf Hypoaktivierungen hindeuten (Menon et al. 2001; Perlstein et al. 2001). Daher sollte ebenfalls die Tatsache in Betracht gezogen werden, dass Gedächtnisaufgaben mit einer höheren Schwierigkeitsstufe bei Patienten möglicherweise die Gedächtniskapazität übersteigt. Dies kann per se schon zu einem schlechteren Abschneiden führen. Selbst beim Gesunden geht eine geringere Testleistung mit einer verminderten Gehirnaktivierung einher (Gruber et al. 2005). Außerdem könnten die Patienten durch das Bemerken ihrer schlechten Performanz demoralisiert und unmotiviert werden und sich so leichter ablenken lassen (Pearlson 2009).

4.1.1.2.2 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis

Während des visuell-räumlichen Sternberg-Paradigmas konnten die für das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis relevanten Regionen (Henseler et al. 2009) sowohl bei den Angehörigen als auch den Kontrollen repliziert werden (vgl. 3.3, S. 46). Wie auch während der Aufgaben zum verbalen Arbeitsgedächtnis zeigten die Angehörigen erneut eine signifikante Mehraktivierung des rechten ventralen Striatums/ anteriorer Thalamus (vgl. Abb. 21). Diese stehen im Einklang mit anderen Studien (Thermenos et al. 2004; MacDonald et al. 2008) vgl. 4.1.1.2.1, S. 56. Dabei scheinen Hyperaktivierungen im Thalamus nicht aufgabenspezifisch, sondern generell bei Arbeitsgedächtnisleistungen aufzutreten, wie aus den Beobachtungen während phonologischer, verbaler und visueller Gedächtnisaufgaben hervorzugehen scheint.

Abb. 21: Hyperaktivierungen des rechten ventralen Striatum/ ant. Thalamus als Endophänotypkandidat. während des visuell-räumlichen Sternberg- Paradigmas



Desweiteren zeigten die Angehörigen signifikante Mehraktivierungen im rechten tiefen frontalen Operkulum/ anteriore Insel sowie dem rechten posterioren Sulcus temporalis superior. Eine Hypoaktivierung ließ sich im linken extrastriatalen visuellen Kortex feststellen. Die Hyperaktivierung des rechten tiefen frontalen Operkulum/ anteriore Insel fielen bereits während des „DRD“-Paradigmas auf (vgl. 3.1, S. 36). Es ist Bestandteil eines Netzwerkes, welches die Aufmerksamkeit auf unerwartete Reize lenkt und vor allem in der rechten Hemisphäre lokalisiert ist (Corbetta and Shulman 2002; Bledowski et al. 2004). Eine vermehrte Aktivierung während des visuell-räumlichen Sternberg-Paradigmas ist nicht ganz

in diesen Kontext einordbar. Im Verlauf der gesamten Aufgabe waren immer dieselben Muster in Form von Dreiecken und Vierecken zu sehen. Möglicherweise könnte sich diese Mehraktivierung erneut in Richtung eines Kompensationsmechanismus deuten lassen. Unter Umständen könnte es den Angehörigen schwerer gefallen sein, sich fokussiert der Aufgabe zu widmen. Aus diesem Grund wird so scheinbar ein weiteres System, welches in der Regel nur während der Aufnahme neuer Reize beansprucht wird, mit aktiviert. Diskutabel wäre auch die Möglichkeit, dass die Angehörigen nicht ganz so aufmerksam bei der Aufgabe waren wie die Kontrollen, und die wechselnden Bilder und Aufgabendurchgänge für sie somit unerwarteter waren als für die Kontrollgruppe. Auch wenn die Unterschiede nicht signifikant waren, schnitten die Angehörigen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen während der visuell-räumlichen Aufgabe im Mittel etwas schlechter ab. Auch dieser Effekt könnte sich auf die beobachteten Aktivierungsunterschiede auswirken.

Auch andere Beobachtungen konnten nicht belegt werden. Henseler et al fanden unter Verwendung eines *delayed matching to sample task* (DMTS) verschiedene Hypo- und Hyperaktivierungen in aufgabenrelevanten Arealen. Verminderte Aktivierungen fanden sich so im superioren parietalen, temporalen und okzipitalen Kortex, wohingegen in den frontalen Augenfeldern sowie dem inferioren parietalen Kortex Mehraktivierungen zu finden waren (Henseler et al. 2009). In einer Studie von Maziade et al. wurden die visuell-räumlichen Gedächtnisleistungen jugendlicher Angehöriger (mittleres Alter 17,4 Jahre), erwachsener Angehöriger (mittleres Alter 40,2 Jahre), schizophrener Patienten (mittleres Erkrankungsalter 25,4 Jahre) sowie gesunder Kontrollen mit einem *Rey Complex Figure Test* (RCF) miteinander verglichen. Dabei konnte beobachtet werden, dass sowohl die Schizophrenen als auch ihre jugendlichen Angehörigen Defizite bezüglich des visuellen Arbeitsgedächtnisses aufwiesen. Für die Gruppe der erwachsenen Angehörigen, die mit ihrem Durchschnittsalter von 40, 2 Jahren das mittlere Erkrankungsalter von 25,4 Jahren weit überschritten hatte, traf diese Störung nicht zu. Diese Angehörigengruppe unterschied sich nicht signifikant von der gesunden Kontrollgruppe (Maziade et al. 2010). Das Durchschnittsalter der in dieser Studie gemessenen Angehörigen beträgt 35,12 Jahre. Damit liegen sie gut 18 Jahre über dem Altersdurchschnitt der jugendlichen Angehörigen aus der oben beschriebenen Studie. Es wäre vorstellbar, dass sich aus diesem Grund die Funde aus anderen fMRT-Studien nicht replizieren lassen. Sollte dem tatsächlich so sein, könnte das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis ein weitaus besserer Indikator dafür sein, ob jemand später an einer Schizophrenie erkrankt oder nicht (Maziade et al. 2010). Auch die Angehörigen der Studie von Henseler et al. waren im Durchschnitt mit 33 Jahren über das Erstmanifestationsalter hinaus und zeigten dennoch anormale Aktivierungen während

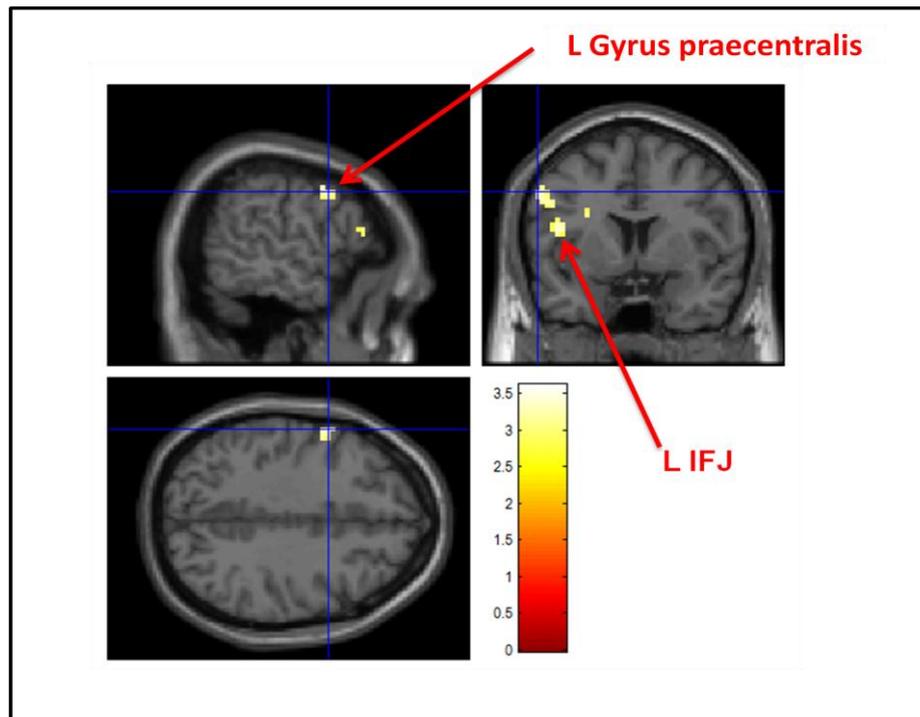
visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisaufgaben. Da bisher nicht viele Studien vorliegen, die das Alter als beeinflussenden Parameter mit einbeziehen, kann diesen unterschiedlichen Funden an dieser Stelle keine tragende Rolle zugesprochen werden. Andere Studien (Brewer et al. 2005; Skelley et al. 2008) beschreiben außerdem, dass sich sowohl bei Schizophrenen als auch bei Angehörigen keine Störungen des visuellen Arbeitsgedächtnisses im eigentlichen Sinne finden lassen. Vielmehr soll es sich dabei um eine Störung des verbalen Enkodierens handeln.

Die Bandbreite der in den unterschiedlichen Studien beschriebenen Aktivierungen reicht damit von gestörten Aktivierungen sämtlicher aufgabenspezifischer Areale (Henseler et al. 2009) über Dysregulationen, die sich nur bei Patienten sowie ihren jugendlichen Angehörigen finden lassen (Maziade et al. 2010), bis hin zu Studien, die keine relevanten Störungen feststellen konnten (Brewer et al. 2005). So lassen diese stark variierenden Funde die Frage aufkommen, inwieweit sich visuell-räumliche Sternberg-Paradigmen zur Suche nach Endophänotypen wirklich eignen.

4.1.1.3 Kombiniertes *Oddball*- und Inkongruenz-Paradigma

Im Zuge des kombinierten *Oddball*- und Inkongruenz-Paradigmas konnten Aktivierungen in den neuronalen Arealen, welche *Top-down* Mechanismen zugrunde liegen, beobachtet werden. Diese fanden sich sowohl bei Angehörigen als auch bei den Kontrollen. Signifikante Mehraktivierungen waren dabei während des „*Oddball*-Kontrastes“ im linken Gyrus frontalis inferior und dem linken Gyrus präcentralis zu beobachten. Sowohl während des „*Oddball*- als auch des „Inkongruenz-Kontrastes“ wurden die linke dorsale Broca Area (IFJ) sowie die Colliculi superiores vermehrt aktiviert (siehe Abb. 22).

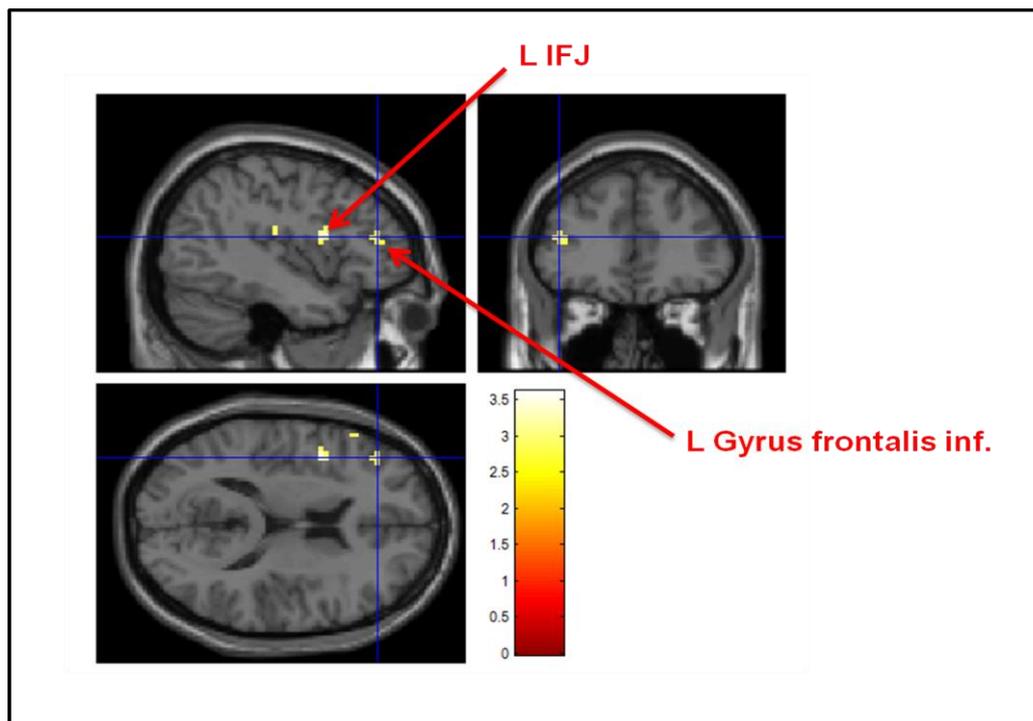
Abb. 22: Der linke Gyrus praecentralis sowie die linke IFJ als potentielle Endophänotypen während des kombinierten *Oddball*- und Inkongruenz-Paradigmas bei gesunden Angehörigen.



Generell gilt zu sagen, dass sich bisher keine Studie mit Aktivierungen bei Angehörigen schizophrener Patienten während *Oddball*- und Inkongruenz-Paradigmen beschäftigt hat. Auch nur eine geringe Anzahl befasste sich bisher mit möglichen Dysregulationen bei Schizophrenen (Kiehl and Liddle 2001; Kiehl et al. 2005; Laurens et al. 2005; Gur et al. 2007b; Wolf DH et al. 2008).

Die Studie von Gur, Turetsky et al. bediente sich visueller *Oddballs*. Dabei mussten die Probanden (Schizophrene) auf grüne, nicht frequentierte Kreise reagieren, wohingegen ein roter Kreis als Standard-Stimulus sowie ein unerwarteter Stimulus in Form eines Bildes unbeachtet bleiben sollten. Sowohl während des Zielreizes als auch des *Oddballs* hyperaktivierten die Patienten im Vergleich zu den Kontrollen den rechten superioren temporalen Gyrus, den mittleren okzipitalen Gyrus, den linken inferioren frontalen Gyrus sowie den lingualen Gyrus. Diese Areale vermitteln die visuell-räumliche Integration sowie aufmerksamkeitspezifische Anforderungen (Gur et al. 2007b). Wenngleich sich die meisten Funde in der hier vorliegenden Studie nicht replizieren lassen, fanden sich gleichfalls den hier vorliegenden Funden vermehrte Aktivierungen des linken inferioren Gyrus frontalis. Auch Wolf DH et al. fanden eine Hyperaktivierung des linken Gyrus frontalis inferior während der *Oddball*-Präsentation bei Schizophrenen (vergleiche Abb. 23).

Abb. 23: Die linke IFJ sowie der linke Gyrus frontalis inferior als potentielle Endophänotypen während des kombinierten Oddball- und Inkongruenz-Paradigmas.



Defizite in der hämodynamischen Aktivität während der Verarbeitung neuer Stimuli (*Oddballs*) zeigten auch Kiehl et al. So fanden sie unzulängliche Aktivierungen in multiplen frontalen Regionen einschließlich des Gyrus frontalis medius sowie erneut des Gyrus frontalis inferior. Im Gegensatz zu den hier zugrunde liegenden Daten sowie den oben beschriebenen Studien handelte es sich dabei jedoch um Reduktionen der hämodynamischen Aktivität, die mit einer Hypoaktivierung einhergeht (Kiehl et al. 2005).

Es ist zu bemerken, dass die Angehörigen dieser Studie die zugrunde liegende Aufgabe mit nahezu denselben, teilweise auch besseren Resultaten lösten als die Kontrollen. Dies könnte möglicherweise darauf hindeuten, dass der kognitive Prozess, welcher der Zielerfassung und Verarbeitung neuer Reize zugrunde liegt, bei Angehörigen intakt zu sein scheint. So argumentieren auch Kiehl et al., die in ihrer Studie ähnliche Beobachtungen bei Schizophrenen machen konnten (Kiehl et al. 2005). Weiterhin reagierten die Schizophrenen im Schnitt 130 ms langsamer auf den Zielreiz als die gesunden Kontrollen. Auch dieser Fund ist übereinstimmend mit den Beobachtungen der hier vorliegenden Arbeit. Die Angehörigen (mittlere Reaktionszeit: 485; S.D.: 63) reagierten im Mittel 40 ms langsamer als die Kontrollen (mittlere Reaktionszeit: 525; S.D.: 44). Diese Reaktionsverlangsamung scheint dabei typisch für die Schizophrenie (Kiehl et al. 2005; Laurens et al. 2005). Da der hier

vorliegende Effekt zumindest während der Präsentation des Zielreizes signifikant ist und auch während der *Oddballreaktion* beinahe die Signifikanzschwelle erreicht, könnte dieser Effekt Einfluss auf die Aktivierungsmuster der einzelnen Gruppen haben. Nach Kiehl et al. wäre es annehmbar, dass die verminderte Reaktionszeit mit der Abnahme kognitiver Ressourcen und Konzentrationsfähigkeit sowie einer Verlangsamung der motorischen Reaktion zusammenhängen könnte (Kiehl et al. 2005). Dies wäre gleichsam für die Angehörigen denkbar. Weitere Studien, vor allem mit Angehörigen, müssen dies in Zukunft aufklären.

Eine weitere Hyperaktivierung konnte im linken prämotorischen Kortex beobachtet werden (Wolf DH et al. 2008). Auch dieser Fund konnte in der hier vorliegenden Studie bei Angehörigen repliziert werden. So fanden sich vermehrt Aktivierungen des linken präcentralen Gyri, welcher das neuroanatomische Korrelat des prämotorischen Kortex darstellt. Weiterhin berichten auch Kiehl et al. von einer „normalen“ bis „übermäßigen“ Aktivierung des linken prämotorischen Kortex bei Schizophrenen (Kiehl et al. 2005). Eine Überlegung wäre, dass diese Hyperaktivierung durch die etwas langsamere Reaktionszeit der Angehörigen bedingt ist. Wenn eine verlangsamte Reaktionszeit wie oben beschrieben typisch für Schizophrenie ist und man sie ebenfalls bei Angehörigen finden kann, könnte eine gesteigerte Aktivierung motorisch assoziierter Areale einen Kompensationsversuch darstellen. Andernfalls könnte sie auch durch die größere Anstrengung, sich auf die Aufgabe zu konzentrieren und richtig zu antworten, bedingt sein.

Wie auch in den vorherigen Paradigmen konnte erneut eine Hyperaktivierung der linken IFJ (dorsale Broca Area) gezeigt werden. Dies galt sowohl für den „*Oddball*“ als auch für den „Form inkongruent-Kontrast“. Die IFJ gehört wie der inferioren frontalen Gyri zu dem dorsalen frontoparietalen Netzwerk, welches für die gezielte Aufmerksamkeit von Bedeutung ist (Kastner et al. 1999; Corbetta and Shulman 2002; Gruber et al. 2006). Eine gleichsinnige Hyperaktivierung konnte während desselben Paradigmas in dem Kontrast „Form inkongruent“ in einer Parallelstudie unserer Arbeitsgruppe auch bei Schizophrenen beobachtet werden. Auch wenn sich in den anderen vergleichenden Studien bisher keine Dysregulationen der IFJ zeigten, fielen doch einige anormale Aktivierungen in Arealen des frontoparietalen Netzwerkes auf, dem auch die IFJ zugeordnet ist. Laurens et al. beschrieben so beispielsweise Mehraktivierungen während des Zielreizes im linken medialen frontalen Gyri sowie dem ebenfalls in dieser Studie bei Angehörigen hyperaktivierten linken Gyri frontalis inferior (Laurens et al. 2005). Hinsichtlich des teilweise besseren Abschneidens der Angehörigen wäre anzunehmen, dass es sich dabei um einen gut

funktionierenden Kompensationsmechanismus handelt, welcher es den Probanden möglich macht, Defizite beispielsweise bezüglich der motorischen Reaktion auszugleichen. Dies würde generell zu beschriebenen Aufmerksamkeitsdefiziten schizophrener Patienten passen und wäre, da scheinbar auch Angehörige betroffen sind, ein guter potentieller Endophänotyp

4.2 Zusammenfassende Bewertung

4.2.1 Allgemeine Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, potentielle Endophänotypen zu finden und die Funde vorheriger Studien zu neuroanatomischen Korrelaten verschiedenster kognitiver Vorgänge zu validieren. Anhand der von Gottesman und Gould (Gottesman and Gould 2003) definierten Kriterien (siehe 1.3, S. 5) konnten potentielle Endophänotypen auf ihre Eignung hin getestet werden. Als vielversprechende Kandidaten ließen sich dabei Störungen des Arbeitsgedächtnisses, des dopaminergen Belohnungssystems sowie kognitiver Aufmerksamkeitsprozesse bestimmen.

Während des „DRD“- Paradigmas konnten Hyperaktivierungen der Angehörigen in Arealen zweier frontoparietaler Netzwerke identifiziert werden. Innerhalb der dorsalen frontoparietalen Areale, welche im Zuge von gezielter Aufmerksamkeit eingesetzt werden, fand sich eine vermehrte Aktivierung sowohl im rechten frontalen Augenfeld/ Gyrus frontalis medius sowie der rechten IFJ. In den ventralen Anteilen, die dafür verantwortlich gemacht werden, Aufmerksamkeit auf unerwartete Reize zu lenken, befand sich die beschriebene Mehraktivierung im rechten frontooperkularen Kortex/ anteriore Insel. Dieselben Beobachtungen konnte unsere Arbeitsgruppe bei Patienten unter Verwendung desselben Aufgabenschemas machen. So fanden sich auch bei Schizophrenen Hyperaktivierungen der rechten frontalen Augenfelder/ Gyrus frontalis medius. Andere Studien beobachteten vor allem in der Insel sowie dem medialen frontalen Gyrus, konträr zu den hier beschriebenen Hyperaktivierungen, eine verminderte Aktivierung (Juckel et al. 2006; Murray et al. 2007; Gradin et al. 2011). Angesichts der Tatsache, dass es sich bei diesen widersprüchlichen Funden um andere Aufgabendesigns handelte, unsere Arbeitsgruppe jedoch dasselbe Paradigma verwendete und zu übereinstimmenden Aktivierungsmustern bei Schizophrenen und ihren Angehörigen gekommen ist, sollten diese Funde zunächst als potentielle Endophänotypen in Betracht gezogen werden. Es kann also von einer Dysregulation sowohl von gerichteter Aufmerksamkeit als auch der Reaktion auf unerwartete Reize ausgegangen werden. Sowohl die Patienten als auch die Angehörigen scheinen zum erfolgreichen Lösen des hier verwendeten „DRD“-Paradigmas, im Vergleich zu nicht betroffenen Kontrollen, eine erhöhte Aufmerksamkeit zu benötigen. Inwieweit sich diese Observation in Zukunft

replizieren lässt und ob es sich bei den hier gemachten Entdeckungen tatsächlich um Endophänotypen handelt, bleibt durch weitere Studien, die möglicherweise größere Samples und dieselben Paradigmen innerhalb der Patienten- und Angehörigengruppe verwenden, abzuklären.

Im Zuge der beiden verbalen sowie des visuell-räumlichen Sternberg-Paradigmas konnte bei den Angehörigen eine Hyperaktivierung des rechten ventralen Striatum/ anterioren Thalamus beobachtet werden. Diese Entdeckung ist konform mit anderen Angehörigenstudien (Staal et al. 1998; Blackwood et al. 1999; Thermenos et al. 2004), die im Bereich des rechten anterioren Thalamus nicht nur eine vermehrte Aktivierung, sondern auch eine gesteigerte Perfusion, die mit einem reduzierten thalamischen Volumen einhergehen könnte, konstatierten. Auch bei Schizophrenen fand sich eine signifikante Mehraktivierung des Thalamus (MacDonald et al. 2008). Diese Funde implizieren eine tragende Rolle vor allem des rechten Thalamus in Bezug auf die Endophänotypenfrage. Der Thalamus versorgt wichtige Hirnareale, wie etwa den präfrontalen Kortex, mit Informationen (Young et al. 2000). Dabei zeichnet sich sowohl während auditorischer, verbaler und visueller Reize eine signifikante Hyperaktivierung besonders in den anterioren Anteilen ab. Da sich diese Beobachtungen sowohl bei Schizophrenen als auch bei ihren Angehörigen finden lassen und sich die bisher veröffentlichte Literatur bezüglich einer vermehrten Aktivierung einig ist, stellt die Hyperaktivierung des rechten anterioren Thalamus einen guten potentiellen Endophänotyp dar.

Weiterhin fanden sich während der verbalen Sternberg-Paradigmen Aktivierungen in einigen Arealen, die dem präfrontalen Kortex zugeordnet werden können. Diese Observation steht im Konsens mit der zurzeit am häufigsten in der Literatur beschriebenen Dysregulation im Rahmen verbaler Gedächtnisaufgaben. Viele Studien beschreiben im Sinne einer Hyperfrontalität eine gestörte Funktion vor allem des DLPFC, sowohl bei Schizophrenen als auch bei Angehörigen (Manoach et al. 2000; Callicott et al. 2003; Brahmabhatt et al. 2006; MacDonald et al. 2008). Eine Vielzahl unterschiedlicher Paradigmen fand dabei Verwendung und rief bedauerlicherweise nicht immer dieselben Aktivierungsunterschiede hervor. So gibt es auch eine Reihe von Autoren, die eine verminderte Aktivierung beschreiben (Callicott et al. 1998; Keshavan et al. 2002). Offensichtlich scheint dabei lediglich eine Dysregulation präfrontaler Areale, die sich auf kognitive Prozesse (Seidman and Wencil 2003) bei Schizophrenen sowie Angehörigen auswirkt. Ob sich diese Fehlsteuerung in Form einer Hyper- oder Hypoaktivierung äußert, bleibt auch aufgrund der verschiedenartigen Aufgaben weiterhin abzuklären. Auch umfasst der Begriff des dorsolateralen präfrontalen Kortex eine

Masse unterschiedlicher kortikaler Areale, sodass diese Bezeichnung zu ungenau scheint, als dass sie einen guten Endophänotyp beschreiben könnte. Ziel sollte es daher in Zukunft sein, die Areale neuroanatomisch präziser zu beschreiben und durch einheitlichere Paradigmen, größere Samples und homogenere Gruppenvergleiche Gewissheit bezüglich der fraglichen Aktivierungsunterschiede zu erlangen.

Im Rahmen des kombinierten *Oddball*- und Inkongruenz-Paradigmas fiel eine gesteigerte Aktivität des linken inferioren frontalen Gyrus bei den Angehörigen auf. Auch wenn es bisher keine vergleichbaren Studien zu Angehörigen gibt, lassen sich doch ähnliche Beobachtungen bei Schizophrenen machen. So fanden Gur, Turetsky et al. sowie Wolf DH et al., gleich dem hier gemachten Fund, bei der Präsentation eines *Oddballs* eine Hyperaktivierung des linken Gyrus frontalis inferior bei Schizophrenen (Gur et al. 2007b; Wolf DH et al. 2008). Ebenfalls konnte eine vermehrte Aktivierung des linken prämotorischen Kortex festgestellt werden. Dies traf in einigen Studien auch für Schizophrene zu (Kiehl et al. 2005; Wolf DH et al. 2008). Eine Überlegung war in diesem Zuge, dass die Hyperaktivierung motorischer Areale ein neuronales Korrelat eines Kompensationsmechanismus als Antwort auf eine verminderte Reaktionszeit sowohl bei Angehörigen als auch bei Schizophrenen darstellen könnte. Desweiteren zeigte sich ähnlich des „DRD“-Paradigmas eine Hyperaktivierung der linken IFJ. Diesen Fund konnte unsere Arbeitsgruppe erneut bei Schizophrenen, unter Verwendung desselben Aufgabenschemas, machen. Auch wenn andere Studien bisher keine vergleichbaren Beobachtungen machen konnten, fanden Laurens et al. Hyperaktivierungen in anderen Arealen desselben frontoparietalen Netzwerkes, sodass von einer gestörten Funktion von Aufmerksamkeitsprozessen auszugehen ist (Laurens et al. 2005). Insgesamt sprechen die während des kombinierten *Oddball*- und Inkongruenz-Paradigmas gemachten Funde sehr stark dafür, dass sich, unter Zuhilfenahme dieser Aufgabendesigns, potentielle Endophänotypenkandidaten identifizieren lassen können. Dafür bedarf es jedoch noch mehr Studien, die sich vor allem nicht nur mit Funden bei Schizophrenen, sondern auch mit jenen bei Angehörigen auseinandersetzen.

4.2.2 Limitationen

Die Daten dieser Studie wurden mit Hilfe des funktionellen Magnetresonanztomographen gewonnen. Ohne die Fortschritte innerhalb der neuroradiologischen Diagnostik wäre die Bildgewinnung und Analyse nicht so präzise möglich. Allerdings scheint die Methodik des fMRT bisher noch nicht fein genug zu sein, um inkonsistente Befunde ausschließen zu können. So werden häufig in denselben Hirnarealen sowohl Hyper- als auch Hypoaktivierungen beschrieben (Gruber et al. 2005). Desweiteren ist durch die verwendeten neuropsychologischen Testverfahren sowie die Fragebögen zum Einen keine Aussage darüber zu treffen, ob die Angehörigen nicht selber von einer psychiatrischen Erkrankung betroffen sind, zum Anderen konnte so auch nicht sicher gestellt werden, dass die verwandten Schizophrenen homogenen Subgruppen angehörten. Etwaige falsche Einteilungen könnten somit Einfluss auf die Ergebnisse haben und können nicht sicher ausgeschlossen werden. Weiterhin werden Aktivierungen auch durch die Leistung des Einzelnen stark beeinflusst. Schneiden Proband und Kontrolle nicht exakt gleich ab, so kann nicht sicher gesagt werden, ob die geringere oder stärkere Aktivierung auf ein neuronales Defizit oder aber schlichtweg nur auf die verminderte Testleistung zurückzuführen ist. Diese kann auch beim Gesunden zu einer schlechteren Aktivierung führen (Gruber et al. 2005). Im Vergleich mit schizophrenen Patienten wird ein weiteres Problem tragend; komplexere Aufgaben werden möglicherweise nicht ausreichend verstanden und es kann zu Fehlern bei der richtigen Ausführung im Scanner kommen. Die Patienten ermüden leichter, haben im Vergleich zu Gesunden eine schlechtere Konzentration und Aufmerksamkeit und können somit schon auf Grund ihrer Krankheit unmotivierter und abgelenkter sein (Pearlson 2009). Bisher haben kaum Studien Endophänotypen derselben Population von Patienten und Angehörigen untersucht (Pearlson 2009). Häufig unterscheiden sich auch die biologischen Angehörigen (Kinder, Eltern, Geschwister) (Keri and Janka 2004). Zudem besteht nicht nur eine Heterogenität bezüglich der Beziehung der einzelnen Probanden, es besteht weiterführend auch die Möglichkeit, dass die Angehörigen zwar dasselbe genetische Risiko in sich tragen, aber verschiedenen biologischen Umweltfaktoren (wie etwa perinatale Komplikationen) oder psychosen Risiken (Krankheiten, mit/ ohne Eltern aufgewachsen) ausgesetzt waren. Auch die Altersunterschiede könnten zu Ungenauigkeiten führen. Angehörige, die das 30. Lebensjahr erreicht haben, haben das Risikoalter, um an Schizophrenie zu erkranken, bereits überschritten. Sie erlauben nur die Evaluation von Komponenten, die unabhängig von der Psychose gestört sind, wohingegen jüngere Angehörige vermutlich einen Mix aus späteren Psychosefällen und nie Betroffenen darstellen. Eine Studie mit Angehörigen unter dreißig könnte es so ermöglichen,

neurobiologische Unterschiede zu identifizieren, bevor die Krankheit bei einigen Angehörigen ausbricht (MacDonald et al. 2008).

Auch der Trainingseffekt könnte von Bedeutung sein. Die Anzahl der vorangegangenen Trainingseinheiten könnte sich somit auf die im Scanner erzielte Leistung auswirken. Da es keine einheitlichen Regelungen bezüglich der Anzahl an Trainingseinheiten gibt, könnte dies ebenfalls zu Unterschieden in den gefunden Aktivierungsmustern führen (Giesel et al. 2005).

4.3 Ausblick

Das derzeitige Klassifikationssystem basiert bisher nur auf klinischen Symptomen, um psychiatrische Erkrankungen zu diagnostizieren (Thaker 2007). Gerade im Hinblick auf die starke Heterogenität innerhalb der Diagnosegruppe „Schizophrenie“ könnte die Etablierung von Endophänotypen eine besondere Bedeutung erlangen. Möglich wäre, dass anhand unterschiedlicher neuronaler Vulnerabilitätsmarker beispielsweise eine Differenzierung zwischen schizophrenen und affektiven Störungen möglich wird. Des Weiteren könnte man die Medikation der Patienten individueller anpassen. Wird heute noch häufig nach dem *Trial-and-Error*-Prinzip therapiert (Gruber and Falkai 2009), könnte die Behandlung der Zukunft gezielt in neurophysiologische Dysregulationen eingreifen. Dies würde in erster Linie den Patienten vor vielen Unannehmlichkeiten schützen und dem Gesundheitssystem zusätzlich eine Menge an Kosten einsparen. Neuronale Korrelate könnten zudem nicht nur in die Differentialdiagnostik, sondern auch zur Diagnosestellung bei Personen mit hohem individuellen Risiko führen und somit zur Früherkennung beitragen (Gruber 2011). Erste Ergebnisse konnten zudem ein unterschiedliches Defizitmuster im Arbeitsgedächtnis von Patientensubgruppen innerhalb der Schizophrenen und bipolaren Störungen identifizieren. Dies lässt die Hoffnung auf ein neues Klassifikationssystem psychiatrischer Krankheiten zusätzlich steigen (Henseler and Gruber 2007).

5 Zusammenfassung

5.1 Deutsch

In den letzten Jahren wurde es dank der Entwicklung moderner Bildgebungsverfahren möglich, die neuronalen Korrelate kognitiver Arbeitsprozesse teilweise aufzudecken und immer besser zu verstehen. Durch diese Fortschritte ist es heute möglich, diese identifizierten Systeme im Rahmen der Erforschung psychiatrischer Erkrankungen auf Dysregulationen zu untersuchen. Dabei wird seit einigen Jahren der Suche nach Endophänotypen eine tragende Rolle zuteil. Endophänotypen befinden sich dabei intermediär zwischen dem klinischen Phänotyp und dem für die Krankheit kodierenden Genotyp. Ihre Identifizierung soll in Zukunft dazu beitragen, das nach neuesten Erkenntnissen nicht mehr aktuelle psychiatrische Klassifikationssystem zu reformieren und damit eine krankheitsgerechtere Einteilung der einzelnen Diagnosegruppen zu gewährleisten.

In diesem Rahmen wurden in der hier vorliegenden Arbeit drei verschiedene neuronale Systeme, die dem Belohnungssystem, dem verbalen sowie visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis und den Aufmerksamkeitsprozessen zugrunde liegen, in Bezug auf ihre Relevanz als potentielle Endophänotypen getestet. 20 erstgradige Angehörige von schizophrenen Patienten unterzogen sich in diesem Zuge einer etwa einstündigen fMRT-Untersuchung, während der sie Aufgaben zur Aktivierung dieser neuronalen Netzwerke lösen sollten. Die dabei gemachten Funde indizieren Dysregulationen verschiedener neuronaler Areale während aller Aufgaben. In Bezug auf vorherige Studien zu Endophänotypen sowohl mit Angehörigen als auch mit Schizophrenen konnten diese Funde in den wissenschaftlichen Hintergrund eingeordnet werden. Dabei konnten einige vielversprechende Beobachtungen festgehalten werden. Es ergaben sich potentielle Endophänotypen in Bereichen neuronaler Hirnstrukturen, die der Verarbeitung von kognitiven Kontrollprozessen zugrunde liegen. Des Weiteren konnte eine Dysregulation vor allem des rechten anterioren Thalamus konstatiert werden. Auch Hyperaktivierungen in Arealen des PFCs und im prämotorischen Kortex konnten ebenfalls durch Funde anderer Studien bestätigt werden.

Zusammenfassend stehen die wissenschaftlichen Forschungen zur Endophänotypenfrage wohl noch am Anfang eines langen, jedoch sehr vielversprechenden Weges, der die aktuellen Klassifikationssysteme in Zukunft revolutionieren könnte. Die ersten Schritte sind getan und müssen nun in weiteren, umfangreicheren und möglicherweise auch präziseren Studien fortgeführt werden.

5.2 Englisch

Thanks to the current development of modern neuro-imaging, a greater understanding of the neural correlates of cognitive processing has been achieved. Because of this advancement, it is now possible to analyze the identified systems for dysregulations in the context of the investigation of psychiatric disorders. Accordingly; this is how the concept of endophenotypes received an important role during the last years. Endophenotypes are intermediate between the clinical phenotype and the genotype coded for the disease. In the future their identification should make a contribution to the reformation of the no longer contemporary psychiatric classification systems to grant a suitable classification of the particular diagnose groups.

For this reason, the present paper tested three different neuronal systems that comprise the reward system, the verbal and the spatial working memory, as well as areas which seem to play an important role during cognitive control processing as potential endophenotypes. 20 first-degree - relatives of schizophrenic patients were therefore tested, undergoing a one-hour fMRI-scan while solving tasks to activate these neuronal circuits. The findings indicate dysregulations of several neuronal areas during each task. In regard of previous endophenotype-studies that included schizophrenic patients as well as their relatives, the present discoveries could be explained scientifically. In doing so, a few promising observations were made. Some potential endophenotypes were found in neuronal areas that subserve cognitive control processes. Further dysregulations, particularly of the right anterior thalamus, could be found. Besides these findings, Hyperactivations in areas of the PFC and the premotor cortex that were also described by former studies could be certified.

In summary, all these researches dealing with the endophenotype question are just at the beginning of a long but promising way that could revolutionize the present classification systems in the future. The first steps are made and need to be continued with further, larger and possibly more precise studies.

6 Literaturverzeichnis

- Abler B, Greenhouse I, Ongur D, Walter H, Heckers S (2007): Abnormal Reward System Activation in Mania. *Neuropsychopharmacology* 33, 2217-2227
- Allen AJ, Griss ME, Folley BS, Hawkins KA, Pearlson GD (2009): Endophenotypes in schizophrenia: A selective review. *Schizophr Res* 109, 24–37
- Baddeley AD (2000): The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 4, 417-423
- Baddeley AD (2002): Is Working Memory Still Working? *Eur Psychol* 7, 85-97
- Baddeley AD (2003): Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 4, 829-839
- Baddeley AD, Hitch GJ: Working Memory; in: *The Psychology of Learning and Motivation*; Hrsg. Bower GH; Volume 8; Elsevier; New- York, San Francisco, London 1974, 47-91
- Bandelow B, Gruber O, Falkai P: Kapitel 4: Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen (F2); in: *Kurzlehrbuch Psychiatrie*; Hrsg. Bandelow B, Gruber O, Falkai P; 1. Auflage; Steinkopff Verlag; Heidelberg/N. 2008, 62 - 91
- Banich MT, Milham MP, Atchley RA, Cohen NJ, Webb A, Wszalek T, Kramer AF, Liang Z, Barad V, Gullett D, Shah C, Brown C (2000): Prefrontal regions play a predominant role in imposing an attentional “set”: evidence from fMRI. *Brain Res Cogn Brain Res* 10, 1–9
- Batki DH, Steven L. (2000): Stimulant Psychosis: Symptom Profile and Acute Clinical Course. *Am J Addict* 9, 28–37
- Berth H, Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzell RD (2001): Das Temperament- und Charakter-Inventar (TCI). *Diagnostica* 47, 51–53
- Blackwood DH, Glabus MF, Dunan J, O’Carroll RE, Muir WJ, Ebmeier KP (1999): Altered cerebral perfusion measured by SPECT in relatives of patients with schizophrenia. Correlations with memory and P300. *Br J Psychiatry* 175, 357–366
- Bledowski C, Prvulovic D, Goebel R, Zanella FE, Linden DE. (2004): Attentional systems in target and distractor processing: a combined ERP and fMRI study. *NeuroImage* 22, 530–540

- Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD (2001): Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev* 108, 624–652
- Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS (2004): Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 8, 539–546
- Braff DL, Greenwood TA, Swerdlow NR, Light GA, Schork NJ (2008): Advances in endophenotyping schizophrenia. *World Psychiatry* 7, 11–18
- Brahmbhatt SB, Haut K, Csernansky JG, Barch DM (2006): Neural correlates of verbal and nonverbal working memory deficits in individuals with schizophrenia and their high-risk siblings. *Schizophr Res* 87, 191–204
- Breton F, Planté A, Legauffre C, Morel N, Adès J, Gorwood P, Ramoz N, Dubertret C (2011): The executive control of attention differentiates patients with schizophrenia, their first-degree relatives and healthy controls. *Neuropsychologia* 49, 203–208
- Brewer WJ, Francey SM, Wood SJ, Jackson HJ, Pantelis C, Phillips LJ, Yung AR, Anderson VA, McGorry PD (2005): Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 162, 71–78
- Bunge SA, Hazeltine E, Scanlon MD, Rosen AC, Gabrieli JDE (2002): Dissociable Contributions of Prefrontal and Parietal Cortices to Response Selection. *NeuroImage* 17, 1562–1571
- Buschman TJ, Miller EK (2007): Top-Down Versus Bottom-Up Control of Attention in the Prefrontal and Posterior Parietal Cortices. *Science* 315, 1860–1862
- Buxton RB (2010): Interpreting oxygenation-based neuroimaging signals: the importance and the challenge of understanding brain oxygen metabolism. *Front Neuroenergetics* 2: 8
- Callicott JH, Ramsey NF, Tallent K, Bertolino A, Knable MB, Coppola R, Goldberg T, van Gelderen P, Mattay VS, Frank JA, Moonen CT, Weinberger DR (1998): Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 18, 186–196
- Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR (2000): Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex* 10, 1078–1092

- Callicott JH, Egan MF, Mattay VS, Bertolino A, Bone AD, Verchinski B, Weinberger DR (2003): Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160, 709–719
- Cannon TD, Gasperoni TL, van Erp TG, Rosso IM (2001): Quantitative neural indicators of liability to schizophrenia: implications for molecular genetic studies. *Am J Med Genet* 105, 16-19
- Chan RCK, Gottesman II (2008): Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star? *Neurosci Biobehav Rev* 32, 957-971
- Conklin HM, Curtis CE, Katsanis J, Iacono WG (2000): Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *Am J Psychiatry* 157, 275–277
- Conklin HM, Curtis CE, Calkins ME, Iacono WG (2005): Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia* 43, 930–942
- Corbetta M, Shulman GL (2002): Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3, 215-229
- Corbetta M, Patel G, Shulman GL (2008): The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron* 58, 306–324
- Corfas G, Roy K, Buxbaum JD (2004): Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia. *Nat Neurosci* 7, 575-580
- Corlett PR, Murray GK, Honey GD, Aitken MRF, Shanks DR, Robbins TW, Bullmore ET, Dickinson A, Fletcher PC (2007): Disrupted prediction-error signal in psychosis: evidence for an associative account of delusions. *Brain* 130, 2387–2400
- Derntl B, Habel U, Schneider F (2010): Funktionelle Magnetresonanztomographie in der Psychiatrie und Psychotherapie. *Nervenarzt* 81(1): 16-23
- Diekhof EK, Gruber O (2010): When desire collides with reason: functional interactions between anteroventral prefrontal cortex and nucleus accumbens underlie the human ability to resist impulsive desires. *J Neurosci* 30, 1488-1493
- Duncan J, Owen AM (2000): Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 23, 475-483

- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR (2001): Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 6917–6922
- Franke P, Maier W, Hain C, Klingler T (1992): Wisconsin Card Sorting Test: an indicator of vulnerability to schizophrenia? *Schizophr Res* 6, 243-249
- Giesel FL, Hohmann N, Seidl U, Kress KR, Schönknecht P, Kauczor H-U, Schröder J, Essig M (2005): Das Arbeitsgedächtnis bei Gesunden und bei Schizophrenen: Untersuchungen mit BOLD-fMRT. *Radiologe* 45, 144–152
- Glahn DC, Therman S, Manninen M, Huttunen M, Kaprio J, Lönqvist J, Cannon TD (2003): Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53, 624–626
- Goldberg TE, Egan MF, Gscheidle T, Coppola R, Weickert T, Kolachana BS, Goldman D, Weinberger DR (2003): Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60, 889–896
- Goschke: Voluntary action and cognitive control from a cognitive neuroscience perspective; in: Voluntary action. An issue at the interface of nature and culture; Hrsg. Maasen S, Prinz W, Roth G; Oxford University Press, Oxford 2003, 49-85
- Gottesman II, Gould TD (2003): The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160, 636-645
- Gradin VB, Kumar P, Waiter G, Ahearn T, Stickle C, Milders M, Reid I, Hall J, Steele JD (2011): Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *Brain* 134, 1751-1764
- Gruber O (2001): Effects of domain-specific interference on brain activation associated with verbal working memory task performance. *Cereb Cortex* 11, 1047-1055
- Gruber O (2011): Hirnbildgebungsmarker. *Nervenarzt* 82, 1404–1413
- Gruber O, von Cramon DY (2001): Domain-specific distribution of working memory processes along human prefrontal and parietal cortices: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 297, 29-32

- Gruber O, von Cramon DY (2003): The functional neuroanatomy of human working memory revisited. Evidence from 3-T fMRI studies using classical domain-specific interference tasks. *NeuroImage* 19, 797-809
- Gruber O, Goschke T (2004): Executive control emerging from dynamic interactions between brain systems mediating language, working memory and attentional processes. *Acta Psychol (Amst)* 115, 105-121
- Gruber O, Falkai P (2009): [From identification of neurofunctional systems to individualization of treatment for schizophrenic disorders]. *Nervenarzt* 80, 12, 14, 16–18 passim
- Gruber O, Gruber E, Falkai P (2005): Neural correlates of working memory deficits in schizophrenic patients. Ways to establish neurocognitive endophenotypes of psychiatric disorders. *Radiologe* 45, 153-160
- Gruber O, Karch S, Schlueter EK, Falkai P, Goschke T (2006): Neural mechanisms of advance preparation in task switching. *NeuroImage* 31, 887–895
- Gruber O, Melcher T, Diekhof EK, Karch S, Falkai P, Goschke T (2009): Brain mechanisms associated with background monitoring of the environment for potentially significant sensory events. *Brain Cogn* 69, 559-564
- Gruber O, Diekhof EK, Kirchenbauer L, Goschke T (2010): A neural system for evaluating the behavioural relevance of salient events outside the current focus of attention. *Brain Res* 1351, 212-221
- Gur RE, Calkins ME, Gur RC, Horan WP, Nuechterlein KH, Seidman LJ, Stone WS (2007a): The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull* 33, 49-68
- Gur RE, Turetsky BI, Loughhead J, Snyder W, Kohler C, Elliott M, Pratiwadi R, Ragland JD, Bilker WB, Siegel SJ, Kanes SJ, Arnold SE, Gur RC (2007b): Visual attention circuitry in schizophrenia investigated with oddball event-related functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry* 164, 442–449
- Haber SN, Knutson B (2009): The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology* 35, 4-26
- Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV (2001): Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58, 24–32

- Henseler I, Gruber O (2007): Arbeitsgedächtnisstörungen bei psychiatrischen Erkrankungen. *Nervenarzt* 78, 991–996
- Henseler I, Gruber O, Kraft S, Krick C, Reith W, Falkai P (2008): Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder: an fMRI study. *J Psychiatry Neurosci* 33, 209-215
- Henseler I, Falkai P, Gruber O (2009): A systematic fMRI investigation of the brain systems subserving different working memory components in schizophrenia. *Eur J Neurosci* 30, 693-702
- Henseler I, Falkai P, Gruber O (2010): Disturbed functional connectivity within brain networks subserving domain-specific subcomponents of working memory in schizophrenia: relation to performance and clinical symptoms. *J Psychiatr Res* 44, 364-372
- Ho B-C, Wassink TH, O’Leary DS, Sheffield VC, Andreasen NC (2005): Catechol-O-methyl transferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Mol Psychiatry* 10, 229, 287–298
- Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Wüstenberg T, Villringer A, Knutson B, Wrase J, Heinz A (2006): Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *NeuroImage* 29, 409-416
- Karlsgodt KH, Glahn DC, van Erp TGM, Therman S, Huttunen M, Manninen M, Kaprio J, Cohen MS, Lönqvist J, Cannon TD (2007): The relationship between performance and fMRI signal during working memory in patients with schizophrenia, unaffected co-twins, and control subjects. *Schizophr Res* 89, 191–197
- Kastner S, Pinsk MA, De Weerd P, Desimone R, Ungerleider LG (1999): Increased Activity in Human Visual Cortex during Directed Attention in the Absence of Visual Stimulation. *Neuron* 22, 751–761
- Kendler KS, Diehl SR (1993): The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophr Bull* 19, 261-285
- Keri S, Janka Z (2004): Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 110, 83–91
- Keshavan MS, Diwadkar VA, Spencer SM, Harenski KA, Luna B, Sweeney JA (2002): A preliminary functional magnetic resonance imaging study in offspring of schizophrenic parents. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26, 1143–1149

- Kiehl KA, Liddle PF (2001): An event-related functional magnetic resonance imaging study of an auditory oddball task in schizophrenia. *Schizophr Res* 48, 159–171
- Kiehl KA, Stevens MC, Celone K, Kurtz M, Krystal JH (2005): Abnormal hemodynamics in schizophrenia during an auditory oddball task. *Biol Psychiatry* 57, 1029–1040
- Kirov G, Grozeva D, Norton N, Ivanov D, Mantripragada KK, Holmans P, International Schizophrenia Consortium, the Wellcome Trust Case Control Consortium, Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC (2009): Support for the involvement of large copy number variants in the pathogenesis of schizophrenia. *Hum Mol Genet* 18, 1497-1503
- Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D (2001): Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 12, 3683-3687
- Laurens KR, Kiehl KA, Ngan ETC, Liddle PF (2005): Attention orienting dysfunction during salient novel stimulus processing in schizophrenia. *Schizophr Res* 75, 159–171
- Linden DEJ, Prvulovic D, Formisano E, Völlinger M, Zanella FE, Goebel R, Dierks T (1999): The Functional Neuroanatomy of Target Detection: An fMRI Study of Visual and Auditory Oddball Tasks. *Cerebral Cortex* 9, 815-823
- Ma X, Wang Q, Sham PC, Liu X, Rabe-Hesketh S, Sun X, Hu J, Meng H, Chen W, Chen EYH, Deng W, Chan RCK, Murray RM, Collier DA, Li T (2007): Neurocognitive deficits in first-episode schizophrenic patients and their first-degree relatives. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B, 407-416
- MacDonald AW 3rd, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS (2000): Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288, 1835–1838
- MacDonald AW, Thermenos HW, Barch DM, Seidman LJ (2008): Imaging Genetic Liability to Schizophrenia: Systematic Review of fMRI Studies of Patients' Nonpsychotic Relatives. *Schizophr Bull* 35, 1142–1162
- Maier W, Zobel A, Kühn K-U (2006): Clinical impact of recently detected susceptibility genes for schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 8, 79-84
- Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Saper CB, Rauch SL (2000): Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry* 48, 99–109

- Maziade M, Rouleau N, Merette C, Cellard C, Battaglia M, Marino C, Jomphe V, Gilbert E, Achim A, Bouchard R-H, Paccalet T, Paradis M-E, Roy M-A (2010): Verbal and Visual Memory Impairments Among Young Offspring and Healthy Adult Relatives of Patients With Schizophrenia and Bipolar Disorder: Selective Generational Patterns Indicate Different Developmental Trajectories. *Schizophr Bull* 37, 1218–1228
- McClure SM, York MK, Montague PR (2004): The neural substrates of reward processing in humans: the modern role of fMRI. *Neuroscientist* 10, 260-268
- Meda SA, Bhattarai M, Morris NA, Astur RS, Calhoun VD, Mathalon DH, Kiehl KA, Pearlson GD (2008): An fMRI study of working memory in first-degree unaffected relatives of schizophrenia patients. *Schizophr Res* 104, 85–95
- Melcher T, Gruber O (2006): Oddball and incongruity effects during Stroop task performance: a comparative fMRI study on selective attention. *Brain Res* 1121, 136-149
- Menon V, Anagnoson RT, Mathalon DH, Glover GH, Pfefferbaum A (2001): Functional neuroanatomy of auditory working memory in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *NeuroImage* 13, 433–446
- Meule A, Vögele C, Kübler A (2011): Psychometrische Evaluation der deutschen Barratt Impulsiveness Scale – Kurzversion (BIS-15). *Diagnostica* 57, 126-133
- Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR (2006): Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 7, 818-827
- Milham MP, Banich MT (2005): Anterior cingulate cortex: An fMRI analysis of conflict specificity and functional differentiation. *Hum Brain Mapp* 25, 328–335
- Milham MP, Banich MT, Webb A, Barad V, Cohen NJ, Wszalek T, Kramer AF (2001): The relative involvement of anterior cingulate and prefrontal cortex in attentional control depends on nature of conflict. *Brain Res Cogn Brain Res* 12, 467–473
- Miller EK, Cohen JD (2001): An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24, 167-202
- Möller H-J, Schaub A, Riedel M: Schizophrene Psychosen; in: *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*; Hrsg. Möller H-J, Laux G, Kopfhammer H-P; 4. Auflage; Springer Verlag; Berlin 2011, 215 - 324

- Murray GK, Corlett PR, Clark L, Pessiglione M, Blackwell AD, Honey G, Jones PB, Bullmore ET, Robbins TW, Fletcher PC (2007): Substantia nigra/ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. *Mol Psychiatry* 13, 267–276
- Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, Straub RE, Weinberger DR, Kunugi H, Hashimoto R (2004): Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet* 13, 2699-2708
- O’Connell LA, Hofmann HA (2011): The Vertebrate mesolimbic reward system and social behavior network: A comparative synthesis. *J Comp Neurol* 519, 3599–3639
- O’Doherty JP (2004): Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Neurobiol Behav* 14, 769-776
- Oertel-Knöchel V, Bittner RA, Knöchel C, Prvulovic D, Hampel H (2011): Discovery and development of integrative biological markers for schizophrenia. *Prog Neurobiol* 95, 686–702
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87(24): 9868 - 9872
- Olds J, Milner P (1954): positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47, 419-427
- Owen AM (1997): The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur J Neurosci* 9, 1329-1339
- Owen MJ, Craddock N, O’Donovan MC (2005): Schizophrenia: genes at last? *Trends Genet* 21, 518-525
- Owen MJ, Williams HJ, O’Donovan MC (2009): Schizophrenia genetics: advancing on two fronts. *Curr Opin Genet Dev* 19, 266-270
- Patton JH, Stanford MS, Barratt ES (1995): Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 51, 768-774

- Pearlson G (2009): Convergent approaches for defining functional imaging endophenotypes in schizophrenia. *Front Hum Neurosci* 3
- Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD (2001): Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158, 1105–1113
- Preuss UW, Rujescu D, Giegling I, Watzke S, Koller G, Zetzsche T, Meisenzahl EM, Soyka M, Möller HJ (2008): [Psychometric evaluation of the German version of the Barratt Impulsiveness Scale]. *Nervenarzt* 79, 305-319
- Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MRC (2005): The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* 10, 434-449
- Repovs G, Baddeley A (2006): The multi-component model of working memory: Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience* 139, 5-21
- Richter J, Eisemann M, Richter G (2000): Zur deutschsprachigen Version des Temperament- und Charakterinventars. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 29, 117–126
- Riley B, Kendler KS (2006): Molecular genetic studies of schizophrenia. *Eur J Hum Genet* 14, 669-680
- Risch N (1990): Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. *Am J Hum Genet* 46, 222-228
- Rujescu D (2008): Is the roller coaster ride in schizophrenia genetics coming to an end? Breakthrough or wishful thinking? *World J Biol Psychiatry* 9, 162-164
- Rujescu D, Collier DA (2009): Dissecting the many genetic faces of schizophrenia. *Epidemiol Psychiatr Soc* 18, 91-95
- Seidman LJ, Wencil HE (2003): Genetically mediated brain abnormalities in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 5, 135–144
- Seidman LJ, Thermenos HW, Koch JK, Ward M, Breiter H, Goldstein JM, Goodman JM, Faraone SV, Tsuang MT (2007): Auditory verbal working memory load and thalamic activation in nonpsychotic relatives of persons with schizophrenia: an fMRI replication. *Neuropsychology* 21, 599–610

- Simon JJ, Biller A, Walther S, Roesch-Ely D, Stippich C, Weisbrod M, Kaiser S (2010): Neural correlates of reward processing in schizophrenia--relationship to apathy and depression. *Schizophr Res* 118, 154-161
- Skelley SL, Goldberg TE, Egan MF, Weinberger DR, Gold JM (2008): Verbal and visual memory: characterizing the clinical and intermediate phenotype in schizophrenia. *Schizophr Res* 105, 78–85
- Smith EE (1998): Neuroimaging analyses of human working memory. *Proc Natl Acad Sci* 95, 12061-12068
- Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack H, van der Schot AC, Kahn RS (1998): Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155, 1784–1786
- Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjolfsson J, Gunnarsdottir S, Ivarsson O, Chou TT, Hjaltason O, Birgisdottir B, Jonsson H, Gudnadottir VG, Gudmundsdottir E, Bjornsson A, Ingvarsson B, Ingason A, Sigfusson S, Hardardottir H, Harvey RP, Lai D, Zhou M, Brunner D, Mutel V, Gonzalo A, Lemke G, Sainz J, Johannesson G, Andresson T, Gudbjartsson D, Manolescu A, Frigge ML, Gurney ME, Kong A, Gulcher JR, Petursson H, Stefansson K (2002): Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 71, 877-892
- Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, et al. (2009): Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 460, 744–747
- Sternberg S (1966): High-Speed Scanning in Human Memory. *Science* 153, 652–654
- Stöcker T, Shah NJ: Kapitel 2: Grundlagen der MR- Bildgebung; in: Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie; Hrsg. Schneider F, Fink GR; 1. Auflage; Springer Medizin Verlag; Heidelberg 2007, 61 - 79
- Thaker G (2007): Psychosis Endophenotypes in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull* 34, 720–721
- Thermenos HW, Seidman LJ, Breiter H, Goldstein JM, Goodman JM, Poldrack R, Faraone SV, Tsuang MT (2004): Functional magnetic resonance imaging during auditory verbal working memory in nonpsychotic relatives of persons with schizophrenia: a pilot study. *Biol Psychiatry* 55, 490–500

- Van Veen V, Cohen JD, Botvinick MM, Stenger VA, Carter CS (2001): Anterior Cingulate Cortex, Conflict Monitoring, and Levels of Processing. *NeuroImage* 14, 1302–1308
- Walter, H, Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie : methodische Grundlagen und klinische Anwendungen; Schattauer; Stuttgart 2005, 26-27
- Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE (2001): Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 50, 825–844
- Weyers P, Krebs H, Janke W (1995): Reliability and construct validity of the German version of Cloninger's Tridimensional Personality Questionnaire. *Pers Individ Dif* 19, 853–861
- Wolf DH, Turetsky BI, Loughhead J, Elliott MA, Pratiwadi R, Gur RE, Gur RC (2008): Auditory Oddball fMRI in Schizophrenia: Association of Negative Symptoms with Regional Hypoactivation to Novel Distractors. *Brain Imaging Behav* 2, 132–145
- Wolf RC, Walter H: Arbeitsgedächtnis — Psychologie; in: Neuropsychologie der Schizophrenie; Hrsg. Kircher T, Gauggel S; 1. Auflage; Springer Medizin Verlag; Heidelberg 2008, 231 - 342
- Young KA, Manaye KF, Liang C, Hicks PB, German DC (2000): Reduced number of mediodorsal and anterior thalamic neurons in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 47, 944–953
- Zborowski M, Graciela RO, Moore LR, Milliron S, Chalmers JJ, Schechter AN (2003): Red blood cell magnetophoresis. *Biophys J* 84(4), 2638-2645
- Zilles D, Burke S, Schneider-Axmann T, Falkai P, Gruber O (2009): Diagnosis-specific effect of familial loading on verbal working memory in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259, 309–315
- Zobel A, Maier W (2004): Endophänotypen - ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Nervenarzt* 75, 205-214

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1.....	6
Abb. 2.....	9
Abb. 3.....	11
Abb. 4.....	13
Abb. 5.....	23
Abb. 6.....	24
Abb. 7.....	26
Abb. 8.....	28
Abb. 9.....	29
Abb. 10.....	36
Abb. 11.....	41
Abb. 12.....	43
Abb. 13.....	46
Abb. 14.....	48
Abb. 15.....	48
Abb. 16.....	52
Abb. 17.....	54
Abb. 18.....	57

Abb. 19.....	58
Abb. 20.....	59
Abb. 21.....	62
Abb. 22.....	65
Abb. 23.....	66

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	3
Tabelle 2	18
Tabelle 3	18
Tabelle 4	19
Tabelle 5	19
Tabelle 6	19
Tabelle 7	20
Tabelle 8	20
Tabelle 9	21
Tabelle 10	21
Tabelle 11	25
Tabelle 12	31
Tabelle 13	33
Tabelle 14	34
Tabelle 15	35
Tabelle 16	37
Tabelle 17	37
Tabelle 18	38

Tabelle 19	39
Tabelle 20	40
Tabelle 21	42
Tabelle 22	43
Tabelle 23	45
Tabelle 24	45
Tabelle 25	47
Tabelle 26	47
Tabelle 27	49
Tabelle 28	49
Tabelle 29	50
Tabelle 30	107
Tabelle 31	108
Tabelle 32	109
Tabelle 33	111
Tabelle 34	112
Tabelle 35	113
Tabelle 36	114

Tabelle 37123

Tabelle 38126

9 Anhang

9.1 Ethikantrag

Amendement zum Ethikantrag Nr. 14/3/09

Kurzprotokoll

Pathophysiologische Veränderungen spezifischer neurofunktioneller Systeme bei schizophrenen und affektiven Psychosen

1. Studienziel

Ziel dieser Studie ist die Untersuchung von Dysfunktionen spezifischer neurofunktioneller Systeme bei Patienten mit schizophrenen und affektiven Psychosen sowie deren erstgradigen Angehörigen. Die Studie steht dabei in engem Zusammenhang zu einer laufenden Grundlagenstudie, in der genetische Einflussfaktoren auf die Aktivierbarkeit derselben spezifischen neurofunktionellen Systeme bei Gesunden identifiziert werden sollen. Die Patienten und Probanden werden dabei einer fMRT-Untersuchung unterzogen, in deren Verlauf sie Kurzformen von bereits etablierten experimentellen Aufgaben zur gezielten Aktivierung von neurofunktionellen Systemen mit wahrscheinlichem Endophänotyp-Charakter durchführen. Hierbei handelt es sich um Paradigmen zur gezielten Untersuchung verschiedener präfronto-parietaler Netzwerke, die Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeitsfunktionen sowie anderen Komponenten der Handlungssteuerung („exekutive Funktionen“) zugrunde liegen, ferner um Paradigmen zur Untersuchung des dopaminergen Belohnungssystems einschließlich von Gehirnstrukturen, die allgemein Beurteilungs- und Entscheidungsrelevanz bei Entscheidungsprozessen unterstützen (siehe Punkt 3). Durch die sorgfältige Abstimmung der laufenden (genetischen) Grundlagenstudie und der hier beantragten Untersuchung der klinischen Stichproben sowie nicht erkrankter Angehöriger erhoffen wir uns starke Synergie-Effekte, einerseits bezüglich der bereits laufenden Rekrutierung geeigneter Kontrollpersonen, vor allem aber durch inhaltliche Querbezüge, die es z. B. erlauben sollen, in einem Sample von Normalprobanden genetische Einflussfaktoren auf die Aktivierbarkeit genau derjenigen Gehirnregionen zu identifizieren, die bei Patienten mit schizophrenen und/oder affektiven Psychosen eine abnorme Aktivierung zeigen.

2. Wissenschaftlicher Hintergrund

In der Erforschung der Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen, insbesondere von Psychosen, spielt die gezielte Untersuchung von Funktionen und Dysfunktionen neurofunktioneller Systeme in den letzten Jahren eine zunehmend große Rolle. Hierbei wird insbesondere auf solche neurofunktionellen Systeme fokussiert, die kognitiven und affektiven Funktionen zugrunde liegen, die bei psychiatrischen Erkrankungen nachgewiesenermaßen gestört sind. Hierbei sind insbesondere Störungen von Arbeitsgedächtnis- und

Aufmerksamkeitsfunktionen sowie Störungen des dopaminergen Belohnungssystems und des limbischen Systems zu nennen. Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich seit mehreren Jahren intensiv mit der Erforschung der Physiologie und Pathophysiologie dieser neurofunktionellen Systeme. In grundlegenden kognitiv-neurowissenschaftlichen Studien wurden mittels funktioneller Kernspintomographie die neuronalen Netzwerke identifiziert, die auf neurosystemischer Ebene spezifischen Komponenten dieser bei psychiatrischen Erkrankungen gestörten Funktionen zugrunde liegen. Hierbei sind insbesondere zu nennen: neuronale Netzwerke, die spezifischen Subkomponenten des menschlichen Arbeitsgedächtnisses zugrunde liegen (Gruber, 2001; Gruber & von Cramon, 2001; Gruber & von Cramon, 2003), Netzwerke, die in Prozesse kognitiver Kontrolle und Aufmerksamkeitsfunktionen involviert sind (Gruber et al., 2006; Melcher & Gruber, 2006; Melcher & Gruber, 2008), ferner Schlüsselstrukturen des limbischen Systems wie die Amygdala (Melcher et al., 2007) sowie neuronale Netzwerke bzw. Hirnstrukturen, die sich mit der Evaluation verhaltensrelevanter Umweltinformationen im Rahmen von Entscheidungsprozessen befassen (Schlüter et al., 2005; Schlüter & Gruber, 2006; Schlüter & Gruber, 2007). Weitere experimentelle Paradigmen, die insbesondere die bei psychiatrischen Erkrankungen ebenfalls wichtigen Strukturen des medialen Temporallappens aktivieren, wurden von kooperierenden Arbeitsgruppen entwickelt. Neben den im Rahmen eigener wissenschaftlicher Studien etablierten experimentellen Paradigmen zur gezielten Untersuchung neurofunktioneller Systeme soll auch ein solches Paradigma zur Aktivierung von Strukturen des medialen Temporallappens in die Untersuchungsbatterie Eingang finden, die im hier beantragten Projekt zur Anwendung kommen soll.

Hinsichtlich der Erforschung genetischer Faktoren bei der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen (insbesondere Psychosen) wird dem sogenannten Endophänotyp-Konzept eine tragende Rolle zugeschrieben. Endophänotypen, die teilweise auch als intermediäre Phänotypen bezeichnet werden, stellen biologische Marker dar, von denen man annimmt, dass über sie ein genetisches Risiko zur Entwicklung der Erkrankung vermittelt wird. Endophänotypen nehmen insofern eine Mittelstellung ein zwischen dem durch die Symptomatik charakterisierten Phänotyp einer Erkrankung und den ätiologischen, insbesondere genetischen Faktoren für die Entstehung der Erkrankung. Es wird grundsätzlich angenommen, dass diese Endophänotypen eine weitaus stärkere Assoziation mit entsprechenden genetischen Faktoren zeigen als das Erkrankungsbild selbst. Die oben genannten kognitiven und affektiven Funktionen, die Gegenstand der vorliegenden Untersuchung sein sollen, sowie die mit diesen Funktionen assoziierten neurofunktionellen Systeme werden als vielversprechende Endophänotypen psychiatrischer Erkrankungen behandelt.

Die Untersuchung von gesunden Angehörigen psychiatrischer Patienten ist in diesem Kontext von besonderer Bedeutung. Zum einen teilen sie mit den betroffenen Patienten einen großen Teil der Gene und weisen darüber hinaus (vermutlich aufgrund dieser gemeinsamen genetischen Grundlage) oft ähnliche, wenngleich im Vergleich zu betroffenen Patienten meist geringer ausgeprägte Veränderungen im Bereich kognitiver Endophänotypen auf (Conklin 2005). Zum anderen fehlen bei diesen klinisch gesunden Angehörigen im Vergleich zu Patientenpopulationen zusätzliche, potentiell konfundierende Einflussfaktoren auf die Endophänotypen (z.B. antipsychotische/antidepressive Medikation, komorbider Substanzgebrauch).

3. Studiendesign/-durchführung

Für die vorliegende Untersuchung sollen pro Diagnosegruppe (ICD-10: F20, F25, F31, F32/33) 20-40 Patienten sowie ebenso viele Angehörige rekrutiert werden. Diese Probanden werden in einer einzigen Sitzung einer maximal einstündigen funktionell-kernspintomographischen Untersuchung unterzogen, in deren Verlauf sie Kurzformen der bereits oben erwähnten, in zahlreichen Vorstudien etablierten experimentellen Aufgaben zur gezielten Aktivierung spezifischer neurofunktioneller Systeme durchführen werden. Im Einzelnen handelt es sich hierbei um

1. ein experimentelles Paradigma, mit dem subkortikale Strukturen des dopaminergen Belohnungssystems sowie orbitofrontale und parietale Regionen aktiviert werden können, die in die Evaluation verhaltensrelevanter Umweltinformationen, insbesondere salienter Reize, im Rahmen von Entscheidungsprozessen involviert sind (Schlüter et al., 2005; Schlüter & Gruber, 2006; Schlüter & Gruber, 2007; Dauer: 2x ca. 6 Minuten);
2. ein verbales Sternberg-Paradigma zur Aktivierung eines linkshemisphärisch betonten fronto-parietalen Netzwerkes, das dem artikulatorischen Rehearsal im verbalen Arbeitsgedächtnis zugrunde liegt (Gruber, 2001; Gruber & von Cramon, 2001; Gruber & von Cramon, 2003; Dauer: ca. 6 Minuten);
3. ein visuell-räumliches Sternberg-Paradigma, mit dem ein dem visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis zugrunde liegendes bilaterales präfronto-intraparietales Netzwerk aktiviert werden kann (Gruber & von Cramon, 2003; Dauer: ca. 6 Minuten);
4. ein kombiniertes Aufgabenwechsel- und Oddball-Paradigma, mit dem im Rahmen von sensorischen Orientierungsreaktionen auftretende kognitive Kontrollprozesse untersucht werden können sowie ein mit diesen assoziiertes Netzwerk inferior-frontaler und intraparietaler Areale (Melcher & Gruber, 2006; Gruber et al., 2009; Dauer: ca. 8 Minuten);
5. einen sogenannten „resting-state-scan“, bei dem lediglich ein Fixationskreuz präsentiert wird und das Gehirn der Probanden in einem ruhephysiologischen Zustand untersucht wird (diese Untersuchung dient als Referenz für mögliche Untersuchungen von aufgabenspezifischen dynamischen funktionellen Interaktionen zwischen verschiedenen Gehirnregionen (siehe z. B. Gruber et al., 2007); Dauer: ca. 5 Minuten).

Um die Gesamtdauer der Untersuchung zu limitieren, wird für jede Diagnosegruppe eine spezifische Auswahl aus den genannten Paradigmen getroffen, die sich an den derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen zu möglichen Störungen von neurofunktionellen Systemen im Rahmen der verschiedenen Erkrankungen orientiert. Die Gruppe der schizophrenen Patienten (F20) wird daher die Paradigmen Nr. 1, 4 und 5 durchführen (insgesamt ca. 25 Minuten Messzeit), die übrigen Diagnosegruppen (F25, F31 und F32/33) werden die Paradigmen Nr. 1-3 und 5 durchführen (insgesamt ca. 29 Minuten Messzeit). Die Gesamtdauer der funktionell-kernspintomographischen Untersuchungen wird pro Patient maximal eine Stunde dauern inklusive Instruktion und Lagerung etc.

Ablaufschema der MRT-Untersuchung für Angehörige (Gesamtdauer ca. 57 Minuten)

<u>1. Vorbereitung: bequeme Lagerung auf der Liege, Vertraut machen mit den Untersuchungsbedingungen</u>	<u>Ca. 10 Minuten</u>
<u>2. Anatomische Messungen</u>	<u>Ca. 10 Minuten</u>
<u>3. Experiment mit farbigen Rechtecken (Entscheidung über Annehmen oder Ablehnen)</u>	<u>2 x ca. 6 Minuten</u>
<u>4. Experiment mit farbigen Schlauchfiguren (Beurteilung von Farbe oder Form)</u>	<u>Ca. 8 Minuten</u>
<u>5. Experiment zum Kurzzeitgedächtnis für Buchstaben</u>	<u>Ca. 6 Minuten</u>
<u>6. Experiment zum Kurzzeitgedächtnis für räumliche Positionen</u>	<u>Ca. 6 Minuten</u>
<u>7. Messung in Ruhe (Anschauen des Fixationskreuzes)</u>	<u>Ca. 5 Minuten</u>

4. Patientenrekrutierung und Rekrutierung gesunder Angehöriger

Es sollen pro Diagnosegruppe (ICD-10: F20, F25, F31-33) 20-40 Patienten sowie Angehörige in die Studie eingeschlossen werden, die in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der UMG rekrutiert werden sollen. Die Rekrutierung der Angehörigen soll im Rahmen von Angehörigengesprächen in der klinischen Routine erfolgen (z.B. Fremdanamnesen, Krankheitsinformation, Psychoedukation, Angehörigengruppen). Es wird ein Probandengeld in Höhe von bis zu 30 Euro gezahlt (je nach Aufwand und Dauer).

Einschlusskriterien

- Alter zwischen 18 und 60 Jahren
- Diagnose einer psychiatrischen Erkrankung nach ICD-10 (F20, F25, F30-33)
- bzw. Angehöriger eines Patienten mit o.g. Erkrankung

Ausschlusskriterien

- Drogenkonsum (außer Cannabis) im letzten Monat
- Cannabiskonsum in den letzten zwei Wochen
- Substanzabhängigkeit, aktuell oder anamnestisch
- relevante somatische Beschwerden, die nach Art und Schwere mit den geplanten Untersuchungen interferieren, Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter haben könnten oder den Patienten bzw. Probanden während des Untersuchungsablaufs gefährden könnten (vor allem: bekannte cerebrale Raumforderung; cerebrale degenerative bzw. entzündliche Erkrankungen; Schrittmacher; Metallimplantate; Hypertonie; kardiale Erkrankungen; Schilddrüsenerkrankungen; Visusminderung; Epilepsie; Glaukom; BPH)
- Schwangerschaft, Stillzeit oder positiver Schwangerschaftstest
- nicht vorhandene Lese-/Schreibfähigkeit
- Akutes Zustandsbild, das eine erfolgreiche Bearbeitung der experimentellen Aufgaben (verschiedene Gedächtnis- und Entscheidungsaufgaben) prinzipiell ausschließt
- Akute Suizidalität
- Klaustrophobie
- nicht vorhandene Aufklärungs- oder Einwilligungsfähigkeit:

Patienten, die sich auf der Grundlage einer Unterbringung nach PsychKG oder einer gerichtlichen Betreuung in Behandlung befinden, werden nicht in die Studie einbezogen. Bei den übrigen Patienten, die sich freiwillig in Behandlung befinden, wird im Rahmen der Patientenaufklärung explizit auf Merkmale geachtet, die Zweifel an der Einwilligungsfähigkeit aufkommen lassen könnten. Hierzu gehören insbesondere Störungen der Auffassung (Verstehen der Informationen und Sachverhalte), des formalen Denkens (Verarbeitung und Bewertung derselben) sowie der Volition (Bestimmbarkeit des Willens; siehe Venzlaff/Foerster: Psychiatrische Begutachtung, Urban & Fischer Verlag, 4. Auflage 2004, S 508 ff.). Das Vorliegen bzw. die Abwesenheit derartiger psychopathologischer Symptome wird mit Zeitpunkt der Untersuchung und Namen des Untersuchers in den Studienunterlagen dokumentiert.

- für Angehörige zusätzlich Vorliegen einer relevanten psychischen Störung nach ICD-10

Die Probanden werden vorab über die Notwendigkeit einer psychischen Befunderhebung (klinisch-psychiatrisches Interview) informiert. Weiter erfolgt eine Aufklärung, dass im Falle einer daraus eventuell resultierenden (Verdachts-) Diagnose eine Information seitens des Prüfarztes erfolgen wird, um mögliche oder gar notwendige Maßnahmen (Diagnostik und Therapie) zu besprechen. Sollten Probanden mit diesem Vorgehen nicht einverstanden sein, wird von einer Studienteilnahme abgesehen.

5. Biometrie

Die kernspintomographischen Untersuchungen werden am MR-Tomographen der Forschungsgruppe MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie (Siemens Magnetom Trio, Erlangen) durchgeführt. Alle für die Untersuchung notwendigen Peripheriegeräte sind speziell für den Einsatz in einem MR-Tomographen konzipiert und sind vollständig mit dem MR-System kompatibel. Die Analyse der fMRT-Daten erfolgt mit dem etablierten Standardverfahren SPM2 bzw. SPM5. Hierfür besteht eine langjährige Expertise in unserer Arbeitsgruppe.

6. Archivierung und Datenschutz

Pseudonymisierung der personenbezogenen und psychometrischen Daten:

Jedem Probanden wird bei Teilnahme eine Probanden-Nummer zugewiesen. Die Liste, die Probandennamen und die zugeordneten Nummern enthält, verbleibt ausschließlich bei den Prüfern/ Studienleitern. Die Untersuchungen bzw. Auswertungen können somit unter ausschließlicher Verwendung der Probanden-Nummer ohne Vermerk persönlicher Daten erfolgen.

Archivierung und Datenschutz ist durch die Forschungsgruppe MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie sichergestellt. Die Daten werden ausschließlich zur anonymen wissenschaftlichen Auswertung verwendet. Unseren grundsätzlichen Umgang mit personenbezogenen Daten unter datenschutzrechtlichen Gesichtspunkten haben wir schon in der Vergangenheit mit dem Datenschutzbeauftragten Herrn Dr. W. Döler abgestimmt. Die Patienten und Probanden werden darüber informiert, dass die MRT-Bilder übereignet werden.

7. Literatur

Conklin HM, Curtis CE, Calkins ME, Iacono WG (2005)

Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia* 43:930–942

Gruber, O. (2001)

Effects of domain-specific interference on brain activation associated with verbal working memory task performance. *Cerebral Cortex*, 11:1047-1055. *Impactfaktor Journal (2006)*: 6.4

Gruber, O. & von Cramon, D.Y. (2001)

Domain-specific distribution of working memory processes along human prefrontal and parietal cortices: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 297:29-32. *Impactfaktor Journal (2006)*: 2.1

Gruber, O. & von Cramon, D. Y. (2003)

The functional neuroanatomy of human working memory revisited – evidence from 3T-fMRI studies using classical domain-specific interference tasks. *NeuroImage*, 19:797-809. *Impactfaktor Journal (2006)*: 5.6

- Gruber, O., Karch, S., Schlueter, E.K., Falkai, P. & Goschke, T. (2006)
Neural mechanisms of advance preparation in task switching. *NeuroImage*, 31:887-895. *Impactfaktor Journal (2006)*: 5.6
- Gruber, O., Gruber, E., Falkai, P. (2006)
Articulatory rehearsal in verbal working memory: a possible neurocognitive endophenotype that differentiates between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Neuroscience Letters*, 405(1-2):24-28. *Impactfaktor Journal (2006)*: 2.1
- Gruber, O., Müller, T. & Falkai P. (2007)
Dynamic interactions between brain systems underlying different components of verbal working memory. *Journal of Neural Transmission*, 114 (8):1047-1050. *Impactfaktor Journal (2006)*: 2.9
- Gruber, O., Melcher, T., Diekhof, E.K., Karch, S., Goschke, T. & Falkai, P.
Brain mechanisms associated with background monitoring of the environment for potentially significant sensory events. *Brain Cognition*, in press.
- Henseler, I., Gruber, O., Kraft, S., Krick, C., Reith, W. & Falkai, P. (2008)
Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder: an fMRI study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 33(3):209-215. *Impactfaktor Journal (2006)*: 4.1
- Melcher, T. & Gruber, O. (2006)
Oddball and incongruity effects during Stroop task performance: a comparative fMRI study on selective attention. *Brain Research*, 1121(1):136-149. *Impactfaktor Journal (2006)*: 2.3
- Melcher, T., Born, C. & Gruber, O. (2007)
On the influence of negative affect on the neural mechanisms of cognitive control: an event-related fMRI study. *Pharmacopsychiatry*, 40 (5), 213-214.
- Melcher, T. & Gruber, O. (2008)
Decomposing interference during Stroop performance into different conflict factors: an event-related fMRI study. *Cortex*, in press. *Impactfaktor Journal (2006)*: 3.7
- Gruber, O., Tost, H., Henseler, I., Schmael, C., Krauss, B., Scherk, H., Ende, G., Ruf, M., Krick, C., Reith, W., Falkai, P., & Rietschel, M. Pathological amygdala activation during working memory performance: evidence for a pathophysiological trait marker in bipolar affective disorder. Submitted.

Schlueter, E., Kirchenbauer, L., Melcher, T., Gruber, O. (2005)

Modulation of regional brain activations through the behavioral relevance of low-frequency events. *Neuroimage*, Vol. 26.

Schlueter, E.K. & Gruber, O. (2006)

Dissociating the neural correlates of different aspects of biological significance. *Neuroimage*, Volume 31, Suppl. 1.

Schlueter, E. K. & Gruber, O. (2007)

The functional connectivity of the posterior orbitofrontal cortex - A network for adaptive processing of motivational relevance. *Pharmacopsychiatry*, 40 (5), 249.

9.2 Aushang

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG
GÖTTINGEN

Universitätsmedizin Göttingen, 37099 Göttingen:
Klinik f. Psychiatrie und Psychotherapie, v.-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen

Zentrum 16: Psychosoziale Medizin
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

Ärztliche Leitung
Prof. Dr. Peter Falkai

Briefpost: 37099 Göttingen
Adresse: v.-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen
Telefon: 0551 / 39-6610
Fax: 0551 / 39-9337

Aktenzeichen: Falkai/uk
Datum: 05.11.2013

Probanden gesucht

Untersuchung von Funktion und Fehlfunktion des menschlichen Gehirns, v.a. des sogenannten Belohnungssystems und des sogenannten Limbischen Systems, welches unter anderem der Verarbeitung von Gefühlen dient.

Für diese Studie sucht unsere Arbeitsgruppe:

Angehörige von Patienten mit bipolaren Störungen

- fMRT Studie
- Probandengeld 30-60 Euro

9.3 Patientenaufklärung

Universitätsmedizin Göttingen, 37099 Göttingen:
Klinik f. Psychiatrie und Psychotherapie, v.-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen

Zentrum 16: Psychosoziale Medizin
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

Ärztliche Leitung
Prof. Dr. Peter Falkai

Briefpost: 37099 Göttingen
Adresse: v.-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen
Telefon: 0551 / 39-6610
Fax: 0551 / 39-9337

Aktenzeichen: Falkai/uk
Datum: 05.11.2013

Probandeninformation

Pathophysiologische Veränderungen spezifischer neurofunktioneller Systeme

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

wir möchten Sie herzlich einladen, an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Als Universitätsklinik führen wir über die reine Behandlung hinaus auch Untersuchungen durch, die das Ziel haben, grundlegende Erkenntnisse über die Funktionsweise des gesunden Gehirns sowie die Ursachen von Störungen von Gehirnfunktionen zu gewinnen. Hierzu sind wir auf Ihre aktive Mitarbeit angewiesen, da wir nur so die Ursachen von Erkrankungen des Gehirns klären und auf dieser Basis perspektivisch auch bessere Therapien entwickeln können.

1. Wissenschaftlicher Hintergrund

In der Erforschung der Ursachen psychiatrischer Erkrankungen, insbesondere von Psychosen, spielt die gezielte Untersuchung von Funktionen und Fehlfunktionen von Strukturen des menschlichen Gehirns in den letzten Jahren eine zunehmend große Rolle. Hierbei sind insbesondere diejenigen Regionen des Gehirns interessant, die kognitiven und affektiven Funktionen zugrunde liegen, die bei psychiatrischen Erkrankungen gestört sind. Dazu gehören v. a. Störungen von Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktionen sowie Störungen des sogenannten Belohnungssystems und des limbischen Systems. Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich seit mehreren Jahren intensiv mit der Erforschung der Funktionen und Fehlfunktionen dieser Systeme. Mittels funktioneller Kernspintomographie haben wir neuronale Netzwerke identifiziert, die diesen bei psychiatrischen Erkrankungen gestörten Funktionen zugrunde liegen.

2. Grund für die Durchführung der Studie

Die hier beschriebene Studie dient der wissenschaftlichen Untersuchung der Aktivierbarkeit bestimmter Gehirnstrukturen bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen. Es ist bekannt, dass bei einer Vielzahl von psychiatrischen Erkrankungen die Hirnstrukturen, die in der vorliegenden Studie aktiviert werden sollen, in ihrer Funktion beeinträchtigt sind. Daher erhoffen wir uns von dieser Studie weiterführende und teilweise auch gänzlich neue Erkenntnisse über ursächliche Faktoren, die für einzelne psychiatrische Erkrankungen

und deren Entstehung eine wesentliche Rolle spielen könnten.

3. Durchführung der Studie

Es sollen insgesamt bis zu 100 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Bei allen Teilnehmern wird einmalig eine maximal einstündige funktionell-kernspintomographische Untersuchung durchgeführt, in deren Verlauf verschiedene Aufgaben zur gezielten Aktivierung von Gehirnregionen durchgeführt werden. Es handelt sich hierbei um verschiedene Gedächtnis- und Entscheidungsaufgaben. Um eine korrekte Durchführung der Aufgaben (und damit eine Aktivierung der entsprechenden Gehirnregionen) zu gewährleisten, werden diese Aufgaben vor der kernspintomographischen Untersuchung sorgfältig geübt.

Bei der kernspintomographischen Untersuchung werden Schichtaufnahmen des Gehirns angefertigt, bei denen mit einer speziellen Technik lokale Blutflussänderungen und lokaler Sauerstoffverbrauch des Gehirns gemessen werden, wodurch auf die Aktivität verschiedener Hirnstrukturen rückgeschlossen werden kann. Die Untersuchung ist völlig schmerzfrei und ohne jede Strahlenbelastung, insbesondere werden keine Röntgenstrahlen oder radioaktiven Stoffe verwendet. Während der Untersuchung befindet sich Ihr Körper in einem Magnetfeld. Radiowellenimpulse mit UKW-Frequenzen erzeugen Echosignale, die von empfindlichen Antennen aufgefangen werden. Ein Computer errechnet hieraus Schnittbilder Ihres Körpers.

Nach Einführung der Kernspintomographie vor etwa 20 Jahren werden heutzutage jährlich etwa 60 Millionen Untersuchungen weltweit durchgeführt. Dabei haben sich keine nachteiligen Neben- oder Nachwirkungen gezeigt. Nach dem Stand unseres Wissens sind bei den von uns verwendeten Bedingungen keine schädigenden Wirkungen zu erwarten.

Die Anwendung von Magnetfeldern schließt allerdings die Untersuchung von Personen aus, die elektrische Geräte (z. B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw.) oder Metallteile (z. B. Schrauben nach Knochenbruch) im oder am Körper tragen. Hierzu werden Sie noch einmal gesondert informiert und befragt.

Bitte fragen Sie uns, wenn Sie etwas nicht verstanden haben oder wenn Sie mehr über die Untersuchungsmethode erfahren wollen. Wir geben Ihnen gern weitere Auskunft im Gespräch. Bitte fragen Sie nach allem, was Ihnen wichtig erscheint.

Eine Information über Ihre individuellen Testergebnisse ist nicht vorgesehen.

3.1. Die Untersuchung

Die Untersuchung wird in einem speziellen Raum durchgeführt, um Störungen durch lokale Rundfunksender zu vermeiden. Sie liegen auf einer Liege, die sich in eine etwa 65 cm große Öffnung des Gerätes bewegt. Die Untersuchungszeit wird maximal eine Stunde betragen. Von der Untersuchung ist im Normalfall nichts zu spüren. Bei bestimmten Untersuchungen können in seltenen Fällen Nerven stimuliert werden, was zu einem leichten „Kribbeln“ oder Zucken von Muskeln während der Messung führen kann, aber keinerlei Gefahr für Sie darstellt.

Sie sollten ruhig und entspannt liegen, sich während der Untersuchung auf keinen Fall bewegen und insbesondere den Kopf über die komplette Untersuchungsdauer ganz still halten. Über eine Notfallklingel und eine Gegensprechanlage können Sie jederzeit mit dem Untersucher, der Sie auch sehen kann, Kontakt aufnehmen. Nach Möglichkeit sollten Sie hierfür aber eine Pause zwischen den Messungen abwarten.

3.2. Sicherheit

Bevor Sie den Untersuchungsraum betreten, ist es unbedingt notwendig, alle metallischen Gegenstände abzulegen, die sich an Ihrem Körper, an Ihrer Kleidung oder in Ihren Taschen befinden (z. B. Mobiltelefone, Münzen, Kugelschreiber, Schlüssel, Haarspangen, Uhren, Schmuck, Brillen, Gürtel, Hörgeräte). Bitte beachten Sie auch, dass Scheckkarten mit Magnetstreifen außerhalb des Untersuchungsraums bleiben müssen. Sie werden sonst im Magnetfeld gelöscht.

Die Untersuchung selbst ist ein völlig ungefährliches Verfahren. Für gewisse Risikogruppen, z. B. Personen mit Metallteilen im Körper (Implantaten), mit stark angegriffenem Herz-Kreislauf-System oder unter dem Einfluss bestimmter Medikamente, birgt sie zum Teil jedoch erhebliche Gefahren. So können beispielsweise im Magnetfeld Knochenschrauben verdreht und Gefäßclips gelöst werden oder eine Belastung des Herz-Kreislauf-Systems auftreten. Damit wir eine Gefährdung für Sie ausschließen können, erhalten Sie von uns einen Fragebogen, den Sie bitte gründlich durchlesen und gewissenhaft ausfüllen.

4. Risiken und Nebenwirkungen, Versicherung

Risiken der Magnetresonanztomographie sind bei Beachtung der Ausschlusskriterien und Vorsichtsmassnahmen nicht bekannt.

Für das vorliegende Projekt ist der Abschluss einer gesetzlichen Probandenversicherung nicht notwendig, da keinerlei spezifische Risiken bestehen.

5. Die wichtigsten Aspekte am Schluss noch einmal in Stichworten

- Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig.
- Diese Studie dient nicht der medizinischen Diagnostik. Die hier durchgeführte kernspintomographische Untersuchung kann gelegentlich als Zufallsbefund medizinisch bedeutsame Tatsachen zu Tage fördern. Hieraus ergibt sich jedoch kein Anspruch auf eine vollständige Gesundheitsuntersuchung im Rahmen der Studie. Wir gehen davon aus, dass Sie informiert werden wollen, wenn ein behandlungsbedürftiger Zufallsbefund im Rahmen der Studie festgestellt wird. Sofern Sie damit nicht einverstanden sind, möchten wir Sie bitten, an der vorliegenden Studie nicht teilzunehmen.
- Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden bzw. den Abbruch einer laufenden Messung verlangen.
- Durch ein Ablehnen oder einen Abbruch der Studie haben Sie keinerlei Nachteile zu erwarten.
- **Ihre personenbezogenen Daten werden gespeichert und verarbeitet. Zum Schutz dieser Daten sind organisatorische Maßnahmen getroffen, die eine unbefugte Weitergabe an Dritte verhindern. Für die wissenschaftliche Auswertung werden Ihre persönlichen Angaben pseudoanonymisiert, d. h. ohne Ihren Namen und das Geburtsdatum ausgewertet.**

Name und Adresse des Prüfarztes

Prof. Dr. O. Gruber
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Von-Siebold-Str. 5
37075 Göttingen
Telefon: 0551-39-6615

9.4 Einwilligungserklärungen fMRT

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN **UMG**

Universitätsmedizin Göttingen, 37099 Göttingen:
Zentrum für Translationale Forschung in Systemischen Neurowissenschaften und
Klinischer Psychiatrie, von-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen

Zentrum 16: Psychosoziale Medizin
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai
Zentrum für Translationale Forschung in Systemischen
Neurowissenschaften und Klinischer Psychiatrie
Leitung: Prof. Dr. Oliver Gruber

Adresse: von-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen

Telefon: 0551 / 39-12289

Sekretariat: 0551 / 39-6606

Fax: 0551 / 39-22004

E-Mail: ogruber@gwdg.de

Aktenzeichen:

Datum: 15.06.2009

Einverständniserklärung zur Studienteilnahme und Magnetresonanz-Untersuchung

MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie

Bereich Humanmedizin - Georg-August-Universität Göttingen

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Das Original dieser Einwilligungserklärung verbleibt bei den Unterlagen. Eine Kopie der Einwilligungserklärung wird dem Probanden ausgehändigt.

Ich _____

erkläre, dass ich die Probandeninformation zur wissenschaftlichen Untersuchung:

Pathophysiologische Veränderungen spezifischer neurofunktioneller Systeme

und diese Einwilligungserklärung erhalten habe.

Ich wurde von einem Mitarbeiter der Forschergruppe „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“ vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Magnetresonanz-Untersuchung aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Ein Mitarbeiter der Forschergruppe „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“ hat mich über die mit der Teilnahme an der Untersuchung verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Untersuchung zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme **freiwillig** ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf eventuell spätere ärztliche Behandlungen auswirken wird.

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden. Die Messdaten werden getrennt hiervon aufbewahrt. Ihre Verwendung erfolgt in namentlich nicht kenntlicher Form.

In diesem Zusammenhang wurde ich darauf hingewiesen, dass die im Zuge der Testung erhobenen Daten keinerlei medizinische Diagnosen erlauben, d.h. mit dieser Testung können Krankheiten weder gesucht noch ausgeschlossen werden. Die ebenfalls durchgeführte strukturelle MRT-Untersuchung kann gelegentlich als Zufallsbefund medizinisch bedeutsame Tatsachen zu Tage fördern. Hieraus ergibt sich jedoch kein Anspruch auf eine vollständige Gesundheitsuntersuchung im Rahmen der Studie. Ich möchte informiert werden, wenn ein behandlungsbedürftiger Zufallsbefund im Rahmen der Studie festgestellt wird.

Mir ist bekannt, dass ich Auskunft über die gespeicherten Daten erhalten kann, und dass ich mein Einverständnis zur Speicherung der personenbezogenen Daten jederzeit widerrufen kann. Im Falle des Widerrufs werden alle gespeicherten personenbezogenen Daten gelöscht.

Auf Wunsch erhalte ich eine Kopie des Informationsblattes und dieser Einwilligungserklärung. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Untersuchung.

- Ich wurde für mich ausreichend mündlich und schriftlich über die wissenschaftliche Untersuchung informiert.
- Ich weiß, dass ich jederzeit meine Einwilligung, ohne Angaben von Gründen, widerrufen kann, ohne dass dies für mich nachteilige Folgen hat.
- Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung über mich erhobenen Daten sowie meine sonstigen mit dieser Untersuchung zusammenhängenden personenbezogenen Daten aufgezeichnet werden. Es wird gewährleistet, dass meine personenbezogenen Daten nicht an Dritte weitergegeben werden. Bei der Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitung wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Untersuchung teilgenommen hat. Meine persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz.**
- Mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise bin ich einverstanden und bestätige dies mit meiner Unterschrift.

_____ den, _____
(Ort) (Datum) (Proband)

_____ den, _____
(Ort) (Datum) (Prüfarzt/ Studienleiter)

- Einverständniserklärung MR-Untersuchung (Proband) -
 - Fassung 07/2007 -

Einverständniserklärung zur Magnetresonanz-Untersuchung

MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie
 Bereich Humanmedizin - Georg-August-Universität Göttingen

Name,

Vorname:.....

Ich,....., wurde von einem Mitarbeiter der Forschergruppe „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“ vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Magnetresonanz-Untersuchung aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Ein Mitarbeiter der Forschergruppe „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“ hat mich über die mit der Teilnahme an der Untersuchung verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Untersuchung zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme **freiwillig** ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf eventuell spätere ärztliche Behandlungen auswirken wird.

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die im Rahmen der Magnetresonanz-Untersuchung von mir erhobenen Daten für die Entwicklung und Anwendung von Verfahren in der biomedizinischen Forschung genutzt und verarbeitet werden dürfen. Mir ist bekannt, dass mein Name, mein Geburtsdatum, mein Gewicht, mein Geschlecht, meine Telefonnummer und meine Adresse in einer Kartei der MR-Forschergruppe der Georg-August-Universität Göttingen gespeichert werden. Die Messdaten werden getrennt hiervon aufbewahrt. Ihre Verwendung erfolgt in namentlich nicht kenntlicher Form.

Obwohl die durchgeführte Untersuchung keine diagnostische Untersuchung ist, besteht die Möglichkeit, dass pathologische Befunde entdeckt werden. Sollte sich ein Hinweis auf einen Zufallsbefund ergeben, erkläre ich mich ausdrücklich damit einverstanden, dass mir dieser mitgeteilt wird. Bilddaten, welche auf einer eventuell ausgehändigten CD gespeichert sind, dürfen nicht für diagnostische Zwecke genutzt werden!

Ich erkläre mich weiterhin damit einverstanden, dass diese Messdaten gegebenenfalls auch mit bereits früher von mir erhobenen Daten verwendet, für zukünftige Forschungsvorhaben der Arbeitsgruppe benutzt sowie im Falle einer Zusammenarbeit der Arbeitsgruppe mit anderen medizinwissenschaftlichen Forschergruppen, z. B. der Universitäten oder Max-Planck-Institute, diesen übermittelt werden dürfen.

Mir ist bekannt, dass ich Auskunft über die gespeicherten Daten erhalten kann, und dass ich mein Einverständnis zur Speicherung der personenbezogenen Daten jederzeit widerrufen kann. Im Falle des Widerrufs werden alle gespeicherten personenbezogenen Daten gelöscht.

Auf Wunsch erhalte ich eine Kopie des Informationsblattes und dieser Einwilligungserklärung. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Untersuchung.

Ort/Datum:.....Unterschrift (Testperson):.....

9.5 Tabellen

9.5.1 DRD- Paradigma

Paradigma/ Region	Angehörige t (x,y,z)	Kontrollen t (x,y,z)	Angehörige> Kontrollen	Kontrollen> Angehörige
konditionierter Bonusreiz in der Bonusrunde				
L VTA	5,81 (-3 -27 -18)	3,54 (-3 -24 -18)*	2,80 (-12 -36 -15)*	
R VTA	5,52 (9 -24 -18)	3,05 (3 -24 -18)*	3,14 (15 -36 -25)*	
L Ncl. accumbens	3,82 (-12 6 3)	3,82 (-15 6 3)		
R Ncl. accumbens	4,83 (12 3 -3)	4,45 (15 -3 -6)		
L avPFC	3,99 (-36 45 24)	3,85 (-24 39 9)		
R avPFC	4,62 (27 48 -6)	3,96 (27 48 9)		
R dorsaler ACC	5,46 (9 24 36)	4,21 (12 24 39)		
L frontooperkularer Kortex/ anteriore Insel	6,29 (-30 21 0)	5,45 (-27 21 6)		
R frontooperkularer Kortex/ anteriore Insel	5,36 (36 21 -9)	7,38 (36 21 3)	3,25 (45 24 -6)	
R intraparietaler Kortex (post. Anteil)	5,88 (39 -60 48)	5,91 (33 -51 45)	3,20 (42 -69 54)*	
R IFJ	6,81 (48 9 15)	5,55 (45 6 24)	3,56 (48 9 15)*	
R frontales Augenfeld/ Gyrus frontalis medius (post. Anteil)	6,94 (27 3 51)	5,08 (30 0 42)	4,03 (36 0 54)	
R Sulcus frontalis inferior	7,06 (36 30 30)	3,13 (42 33 21)*	3,44 (39 39 12)*	
L posteriorer frontomedianer Kortex	6,51 (-3 12 54)	6,35 (-6 6 54)	3,68 (0 15 54)	
L Gyrus frontalis superior	4,86 (-33 -3 66)	4,23 (-39 -18 66)		
L Gyrus praecentralis	4,02 (-54 6 39)	5,07 (-39 0 33)		
R Gyrus praecentralis	4,85 (51 9 30)	4,35 (45 3 33)		
L Gyrus postcentralis	6,38 (-51 -36 60)	7,53 (-45 -33 48)		
R Gyrus postcentralis	7,13 (42 -39 42)	4,40 (48 -30 45)		
R prä SMA	3,74 (15 12 39)	5,65 (12 18 48)		
L Gyrus parietalis inferior	6,65 (-36 -42 45)	6,57 (-30 -51 42)		
L Gyrus fusiformis	5,53 (39 -72 -12)	5,67 (33 -69 -15)		
R Gyrus fusiformis	5,07 (-39 -63 -15)	4,62 (-33 -63 -18)		
L Gyrus occipitalis inferior	5,60 (-39 -81 -6)	2,99 (45 -69 -3)*		
L Gyrus occipitalis superior	7,65 (-15 -99 9)	4,98 (-15 -96 -6)		
R Gyrus lingularis	4,24 (24 -87 -9)	5,33 (30 -87 3)		
L Cerebellum	5,58 (-33 -54 -24)	3,51 (-39 -57 -24)*		
R Cerebellum	5,82 (36 -63 -24)	4,18 (15 -51 -24)		

Tabelle 30: Hirnregionen, die während der Verarbeitung des konditionierten Belohnungsreizes signifikante Aktivierungen zeigten. Alle Werte waren bei $p < 0.001$ (* <0.005 , ** <0.01) und einer minimalen Clustergröße (k) von 10 Voxel signifikant. L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre, n.s.= nicht signifikant.

Kontrast/ Region	Angehörige t (x,y,z)	Kontrollen t (x,y,z)	Angehörige> Kontrollen	Kontrollen> Angehörige
konditionierter Bonusreiz vs. Konditionierter Bonusreiz im Dilemma				
R VTA	4,14 (6 -27 -24)	2,90 (9 -21 -18)**		
L ventrales Striatum	n.s.	6,42 (-6 18 0)		
R ventrales Striatum	3,06 (9 9 0)*	4,76 (6 15 6)		
L avPFC	n.s.	4,31 (-30 54 -9)		
R avPFC	3,56 (24 60 3)*	4,07 (21 57 -3)		
R dorsaler ACC	4,00 (15 36 21)*	3,88 (9 30 15)		
L Gyrus orbitofrontalis	n.s.	4,34 (-33 24 -24)		
R Gyrus orbitofrontalis	3,41 (36 36 -15)*	4,33 (30 39 -15)		
R frontooperkularer Kortex/ anteriore Insel	3,61 (39 24 -15)	4,96 (36 18 -15)		
L supramarginaler Gyrus/ post. sup. temporaler Gyrus	3,05 (-54 -57 48)*	4,02 (-45 -57 48)		
R supramarginaler Gyrus/ post. sup. temporaler Gyrus	3,02 (60 -51 36)*	3,06 (51 -57 30)*		
R primärer visueller Kortex	4,27 (3 -60 18)	n.s.	3,80 (3 -60 18)	
R frontale Augenfelder/ frontalis medius	4,60 (39 12 57)	4,92 (39 24 57)		
L Gyrus frontalis superior	4,00 (-18 51 45)	5,22 (-15 48 48)		
R Gyrus frontalis superior	4,55 (15 45 51)	4,91 (6 51 45)		
R Gyrus parietalis inferior	3,56 (48 -57 57)*	3,91 (51 -54 54)		
R Gyrus parietalis superior	3,43 (45 -51 63)*	3,83 (45 -51 60)		
R Gyrus angularis	3,09 (45 -66 48)*	4,51 (33 -57 45)		
L Gyrus temporalis medius	n.s.	4,68 (-57 -39 -12)		
L Gyrus fusiformis	n.s.	5,13 (-48 -57 -21)		
L Gyrus occipitalis inferior	4,68 (-42 -90 -3)*	4,15 (-33 -87 -12)		
R Gyrus occipitalis inferior	3,60 (42 -87 -3)*	6,35 (45 -81 -6)		
L Gyrus occipitalis medius	4,68 (-42 -90 -3)	4,98 (-27 -99 6)		
R Gyrus occipitalis medius	2,92 (30 -96 3)*	6,87 (36 -93 0)		
Cerebellum vermis	3,84 (0 -45 -18)*	4,70 (0 -42 -18)		
R Putamen	2,96 (27 18 -15)*	4,46 (18 18 -9)		

Tabelle 31: Signifikante „Downregulationen“ in belohnungsassoziierten Arealen. Alle Werte waren bei $p < 0.001$ ($* < 0.005$, $** < 0.01$) und einer minimalen Clustergröße (k) von 10 Voxel signifikant. L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre, n.s.= nicht signifikant.

9.5.2 Verbales Arbeitsgedächtnis

9.5.2.1 Verbales Arbeitsgedächtnis mit niedriger Gedächtnisleistung (vier Buchstaben)

Paradigma/ Region	Angehörige t (x,y,z)	Kontrollen t (x,y,z)	Angehörige> Kontrollen	Kontrollen> Angehörige
verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger Gedächtnisanforderung				
L Gyrus frontalis inferior (Broca)	10,97 (-54 3 27)	7,18 (-60 6 24)		
R IFJ	5,51 (48 6 21)	3,75 (48 0 30)	3,43 (48 9 21)*	
R prä SMA	6,77 (-6 -3 63)	6,32 (-6 0 57)		
L Gyrus praecentralis	7,53 (-57 -6 45)	7,80 (-54 -3 45)		
R Gyrus praecentralis	5,31 (57 -3 45)	5,90 (60 9 30)		
L intraparietaler Kortex	7,93 (-24 -63 51)	6,00 (-24 -54 60)		
R intraparietaler Kortex	4,61 (24 -51 42)	4,96 (33 -42 48)		
L cerebellum	9,01 (-24 -54 -27)	6,11 (-27 -57 -24)		
R cerebellum	9,05 (30 -75 -18)	5,59 (21 -69 -21)		
L Ncl. caudatus	7,73 (-12 0 21)	5,97 (-15 21 9)		
L Gyrus fusiformis	5,12 (-39 -9 -30)	4,53 (-36 -9 -33)		
L Sulcus frontalis superior	2,89 (-24 27 60)	n.s.	3,37 (-27 27 57)*	
R anteriorer Sulcus frontalis inferior	3,91 (30 54 -3)	n.s.	5,08 (30 57 -3)	
L Sulcus occipitotemporalis lateralis	8,03 (-48 -69 -6)	6,23 (-48 -54 -18)	4,47 (-48 -69 -9)	
L Gyrus occipitalis medius	8,06 (-27 -87 12)	4,45 (-33 -84 18)	3,93 (-27 -81 9)	
R Sulcus occipitotemporalis lateralis	6,11 (33 -84 9)	3,53 (33 -66 15)*	5,63 (30 -87 9)	
R Thalamus	8,76 (12 -6 -3)	4,48 (15 -3 -6)	3,71 (15 -3 -9)	
L Gyrus postcentralis	7,35 (-57 -6 45)	6,80 (-48 -6 39)		
R Gyrus postcentralis	5,03 (33 -33 36)	5,23 (39 -33 45)		
L anteriorer zingulärer Sulcus	7,83 (-6 15 27)	5,93 (-9 15 36)		
L Gyrus parietalis inferior	4,11 (-27 -39 45)	7,55 (-21 -45 45)		
L Gyrus parietalis lateralis	5,28 (-54 -33 24)	6,06 (-48 -27 30)		
L Gyrus occipitalis/ Sulcus calcarinus	5,70 (-33 -63 12)	5,85 (-27 -66 6)		
L Putamen	8,69 (-24 12 3)	11,15 (-27 15 3)		
R Putamen	5,77 (21 15 0)	5,68 (18 12 -3)		
L Pallidum	8,43 (-9 -18 -21)	7,37 (-18 -3 -6)		

Tabelle 32: *Hirnregionen, die während der Verarbeitung des artikulatorischen Rehearsals, im Zuge des verbalen Sternberg-Paradigmas mit niedriger Gedächtnisanforderung, signifikant aktiviert wurden. Alle Werte waren bei $p < 0.001$ (* <0.005 , ** <0.01) und einer minimalen Klustergröße (k) von 10 Voxel signifikant. L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre, n.s.= nicht signifikant.*

9.5.2 Verbales Arbeitsgedächtnis mit hoher Gedächtnisleistung (acht Buchstaben)

Paradigma/ Region	Angehörige t (x,y,z)	Kontrollen t (x,y,z)	Angehörige> Kontrollen	Kontrollen> Angehörige
verbales Sternberg-Paradigma mit hoher Gedächtnisanforderung				
<u>Regionen des artikulatorischen Rehearsals:</u>				
L prä SMA	8,16 (-3 9 54)	8,82 (-9 15 45)		
L Gyrus praecentralis	7,19 (-54 0 48)	8,69 (-48 3 33)		
L intraparietaler Kortex	8,53 (-24 -66 57)	8,87 (-24 -66 48)		
R intraparietaler Kortex	8,24 (27 -63 51)	8,20 (30 -60 54)		
R Gyrus temporalis superius	4,83 (51 -21 -3)	4,27 (45 -33 -18)		
L cerebellum	7,10 (-21 -54 -27)	7,25 (-15 -48 -24)		
R cerebellum	9,17 (33 -66 -27)	7,85 (30 -60 -27)		
L dorsaler Ncl. caudatus	6,69 (-18 -6 9)	9,60 (-18 -18 24)		
R dorsaler Ncl. caudatus	5,23 (18 -6 12)	9,13 (15 -6 21)		
L ventrales Striatum/ anteriorer Thalamus	6,46 (-18 6 0)	6,55 (-15 -12 -9)		
L post. Gyrus temporalis inferior	6,74 (-48 -57 -18)	9,64 (-51 -57 -18)		
R frontale Augenfelder	7,23 (30 0 54)	8,61 (27 6 45)		
R ventrales Striatum/ anteriorer Thalamus	7,46 (15 3 -6)	6,53 (12 -6 -3)	3,17 (9 9 -6)*	
<u>Regionen zur nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung phonologischer Informationen:</u>				
L Gyrus frontalis medius	4,94 (-36 36 21)	4,57 (-39 36 18)		
R Gyrus frontalis medius	6,98 (45 39 39)	6,69 (36 39 30)		
L Gyrus praecentralis	7,19 (-54 0 48)	8,69 (-48 3 33)		
L Gyrus frontalis inferior	6,40 (-51 9 24)	8,43 (-51 6 30)		
L Sulcus frontalis inferior	5,92 (-48 3 39)	8,45 (-30 -3 42)		
L tiefer frontooperkularer Kortex	6,63 (-33 24 3)	6,97 (-33 24 -3)		
R tiefer frontooperkularer Kortex	8,02 (36 21 0)	5,82 (33 24 -6)		
L prä SMA	8,16 (-3 9 54)	8,82 (-9 15 45)		
R anteriorer zingulärer Gyrus/ prä SMA	6,78 (12 21 27)	8,00 (9 27 36)		
L intraparietaler Kortex	8,53 (-24 -66 57)	8,87 (-24 -66 48)		
R intraparietaler Kortex	8,24 (27 -63 51)	8,20 (30 -60 54)		
R Gyrus temporooccipitalis inferior	4,77 (42 -69 -3)	5,23 (48 -75 -12)	3,32 (60 -63 -3)*	
L Gyrus temporooccipitalis inferior	6,80 (-51 -69 -6)	4,76 (-48 -72 -6)	3,81 (-48 -72 -6)	
R Gyrus orbitofrontalis medialis	5,03 (21 48 -12)	n.s.	3,27 (18 45 -15)*	

L Gyrus parietalis inferior	5,48 (-42 -39 48)	9,65 (-51 -36 36)
L Precuneus	7,68 (-15 -69 60)	6,15 (-12 -66 57)
R Gyrus temporalis inferior	4,54 (57 -48 -15)	7,01 (54 -60 -21)
L Gyrus occipitalis medius	7,30 (-27 -66 39)	9,30 (-30 -78 21)
L Gyrus occipitalis superior	6,28 (-27 -72 30)	8,22 (-24 -66 27)
R Gyrus occipitalis/ Sulcus calcarinus	4,19 (12 -72 15)	4,16 (12 -66 9)
L Gyrus frontalis superior	6,46 (-30 0 42)	8,97 (-15 6 54)
R prä SMA	3,98 (24 -27 0)	8,59 (27 -33 6)
L dorsaler ACC	7,77 (-9 24 33)	6,44 (-9 24 30)
Cerebellum vermis	7,22 (6 -75 -24)	10,76 (3 -87 -15)
L Pallidum	6,78 (-18 -3 0)	8,17 (-15 -3 9)

Tabelle 33: *Hirnaktivierungen während der Verarbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben mit hoher Anforderung. Alle Werte waren bei $p < 0.001$ ($* < 0.005$, $** < 0.01$) und einer minimalen Clustergröße (k) von 10 Voxel signifikant. L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre, n.s.= nicht signifikant.*

9.6 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis

Paradigma/ Aufgabe	Angehörige t (x,y,z)	Kontrollen t (x,y,z)	Angehörige> Kontrollen	Kontrollen> Angehörige
visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis				
L frontales Augenfeld	8,64 (-24 -3 69)	8,28 (-21 -3 60)		
R frontales Augenfeld	11,76 (30 -6 51)	14,66 (27 -3 57)		
R Gyrus frontalis medius	7,93 (42 39 33)	6,00 (51 36 27)		
L Gyrus parietalis superior	8,37 (-21 -57 51)	6,83 (-15 -66 45)		
R Gyrus parietalis superior	8,99 (21 -69 54)	9,29 (24 -69 60)		
R Gyrus parietalis inferior	8,59 (39 -45 48)	10,11 (33 -48 45)		
L Gyrus temporalis inferior	7,18 (-51 -45 -18)	9,78 (-51 -63 -6)		
R Gyrus temporalis inferior	9,58 (54 -63 -15)	10,08 (51 -60 -18)		
L Gyrus occipitalis medius	10,59 (-27 -78 27)	11,21 (-24 -75 27)		
R Gyrus occipitalis medius	8,62 (42 -81 18)	10,78 (35 -81 27)		
L Gyrus fusiformis	5,54 (-42 -42 -24)	10,17 (-24 -72 -6)		
R tiefes frontales Operkulum/ anteriore Insel	11,48 (36 18 0)	7,26 (36 21 -3)	3,43 (45 9 9)*	
R post. Sulcus temporalis superius	5,86 (42 -54 6)	n.s	3,97 (39 -54 9)	
L extrastriater visueller Kortex	5,82 (-21 -81 -12)	6,83 (-21 -84 -18)		2,98 (-9 -75 0)*
R ventrales Striatum/ anteriorer Thalamus	9,28 (15 -12 -3)	5,86 (21 -3 -3)	3,42 (9 -9 0)*	
R Broca- Homolog	6,97 (57 12 21)	11,21 (48 9 21)		
L präcentraler Gyrus	8,23 (-51 0 42)	6,58 (-45 0 48)		
L prä SMA	10,78 (0 9 48)	7,59 (-6 9 54)		
L anteriorer zingulärer Gyrus	5,27 (-9 24 30)	3,87 (-9 24 33)		
R medianer und paramedianer Zingulus	4,52 (-3 6 27)	5,26 (3 6 30)		

L tiefes frontales Operkulum/ anteriore Insel	7,97 (-30 18 3)	6,04 (-33 24 0)
L Gyrus parietalis inferior	8,80 (-42 -39 45)	5,79 (-33 -36 39)
L Pracuneus	8,95 (-12 -63 60)	10,50 (-6 -51 66)
R Pracuneus	10,20 (6 -66 66)	8,72 (9 -54 60)
R TO3	5,72 (39 -72 -3)	9,76 (39 -69 9)
L Gyrus occipitalis inferior	8,86 (-48 -72 -9)	9,76 (-45 -78 -6)
R Gyrus occipitalis inferior	5,72 (39 -72 -3)	8,35 (39 -81 -12)
L Gyrus occipitalis superior	6,68 (-36 -87 6)	13,12 (-27 -90 24)
R Gyrus occipitalis superior	7,64 (27 -72 45)	12,77 (21 -93 15)
L cerebellum	6,07 (-9 -72 -24)	5,33 (-6 -75 -27)
R cerebellum	5,91 (27 -81 -18)	8,62 (15 -66 51)
Cerebellum vermis	5,79 (3 -57 -21)	5,61 (6 -57 -33)
L Pallidum	7,19 (-21 -6 6)	7,02 (-18 -3 6)
L Thalamus	5,60 (-21 -24 12)	7,48 (-18 -27 6)

Tabelle 34: Hirnaktivierungen während der visuell-räumlichen Gedächtnisleistung. Alle Werte waren bei $p < 0.001$ ($* < 0.005$, $ < 0.01$) und einer minimalen Klustergröße (k) von 10 Voxel signifikant. L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre, n.s.= nicht signifikant.**

9.7 Kombiniertes Oddball- und Inkongruenz- Paradigma

Kontrasr/ Region	Angehörige t (x,y,z)	Kontrollen t (x,y,z)	Angehörige> Kontrollen	Kontrollen> Angehörige
Oddball				
L dorsale Broca Area (IFJ)	5,65 (-45 3 21)	4,80 (-39 3 27)	3,38 (-45 6 15)*	
L Gyrus frontalis inferior	5,43 (-39 24 24)	4,80 (-27 18 24)	3,03 (-42 39 15)*	
L intraparietaler Kortex	5,90 (-24 -60 51)	6,00 (-18 -57 48)		
R intraparietaler Kortex	5,21 (42 -45 51)	4,96 (36 -42 36)		
L posteriorer inf. temporaler Kortex	4,52 (-48 -54 -15)	4,42 (-42 -48 -18)		
R dorsaler fronto-medianer Kortex	6,50 (-9 6 54)	4,97 (-6 6 57)		
R posteriorer dorsomedialer frontaler Kortex	6,99 (3 9 57)	4,52 (12 6 51)		
L posteriorer sup. frontaler Kortex	4,21 (-24 3 42)	4,52 (-21 9 36)		
R posteriorer sup. temporaler Sulcus	12,85 (39 -78 3)	10,66 (30 -87 9)		
L intra-okzipitaler Sulcus	4,16 (-24 -69 33)	4,69 (-21 -84 21)		
L frontale Augenfelder	8,23 (-36 -6 57)	7,15 (-24 -9 51)		
L extrastriater visueller Kortex	11,23 (-39 -81 -6)	5,62 (-36 -84 3)		
R extrastriater visueller Kortex	12,81 (42 -78 -6)	10,66 (30 -87 9)		
L Gyrus praecentralis	6,41 (-51 3 39)	4,60 (-42 -6 57)	3,61 (-57 6 39)*	
Colliculi superiores	3,44 (0 -30 -9)	n.s.	3,52 (0 -30 -9)*	
R Gyrus praecentralis	4,45 (51 0 48)	5,82 (45 3 27)		
L Gyrus postcentralis	5,14 (-51 -30 60)	4,63 (-45 -27 57)		
R dorsale Broca Area (IFJ)	4,60 (48 9 27)	5,82 (45 3 27)		
L Gyrus parietalis inferior	6,42 (-36 -39 48)	5,44 (-45 -39 48)		
L Gyrus temporalis inferiorer post./ temporaler Gyrus	11,23 (-39 -81 -6)	6,67 (-45 -72 0)		
R Gyrus temporalis inferior	7,84 (48 -57 -9)	8,75 (45 -66 -9)		
L Gyrus fusiformis	8,64 (-30 -75 -15)	6,24 (-36 -75 -18)		
R Gyrus fusiformis	10,42 (33 -87 9)	6,11 (33 -57 -18)		
L Gyrus occipitalis medius	9,69 (-21 -93 9)	6,21 (-27 -93 9)		
L Sulcus calcarinus	7,20 (-9 -99 0)	6,51 (-18 -99 15)		

Tabelle 35: *Signifikante neuronale Aktivierungen im Zuge der Oddball-Verarbeitung. Alle Werte waren bei $p < 0.001$ ($* < 0.005$, $** < 0.01$) und einer minimalen Clustergröße (k) von 10 Voxel signifikant. L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre, n.s.= nicht signifikant.*

Kontrast/ Region	Angehörige t (x,y,z)	Kontrollen t (x,y,z)	Angehörige> Kontrollen	Kontrollen> Angehörige
Form inkongruent				
L dorsale Broca Area (IFJ)	6,33 (-48 3 36)	5,47 (-39 0 33)	[3,15 (-48 6 33)*]	
L Gyrus frontalis inferior	5,02 (-42 27 27)	3,77 (-33 15 18)		
R Gyrus frontalis inferior	4,14 (48 9 27)	5,51 (48 6 27)		
L intraparietaler Kortex	7,48 (-39 -36 45)	6,24 (-45 -27 51)		
R intraparietaler Kortex	4,34 (33 -45 45)	3,15 (30 -48 48)		
L posteriorer inf. temporalen Kortex	6,01 (-36 -60 21)	5,87 (-36 -75 -18)		
R dorsaler fronto-medianer Kortex	6,64 (3 9 57)	4,80 (12 6 54)		
L intra-okzipitaler Sulcus	n.s.	4,48 (-24 -72 33)		
L frontale Augenfelder	6,46 (-21 -9 54)	3,89 (-18 12 36)		
L extrastriater visueller Kortex	9,57 (-39 -81 -3)	6,54 (-45 -72 0)		
R extrastriater visueller Kortex	14,54 (54 -8 10)	10,44 (30 -90 12)		
<u>Aktivierungsunterschiede zwischen Angehörigen und Kontrollen</u>				
Colliculi superiores	4,31 (0 -27 -12)	n.s.	3,42 (0 -30 -9)	
L Gyrus frontalis medius	4,14 (-30 42 18)	3,28 (-27 42 12)*		
L Gyrus frontalis superior	4,13 (-15 -3 75)	4,26 (-15 -15 69)		
R Gyrus frontalis superior	5,11 (33 -3 54)	4,26 (24 -3 54)		
L Gyrus praecentralis	7,58 (-36 -6 60)	6,79 (-24 -12 54)		
R Gyrus praecentralis	5,23 (51 0 48)	5,51 (48 6 27)		
L prä SMA	5,94 (-9 9 54)	5,93 (-6 3 57)		
L tiefes frontales Operkulum/ anterior Insel	6,16 (-30 21 12) 4,47 (48 -33 45)	3,77 (-33 15 18) 2,94 (33 -24 36)*		
R Gyrus supramarginalis	8,28 (42 -66 -12)	8,60 (42 -69 -6)		
R Gyrus temporalis inferior	6,01 (-36 -60 -21)	5,87 (-36 -75 -18)		
L Gyrus fusiformis	8,57 (39 -63 -18)	5,06 (30 -66 -24)		
R Gyrus fusiformis	9,50 (-18 -96 -3)	3,80 (-15 -96 -3)		
L Sulcus calcarinus	5,77 (-33 -63 -24)	5,19 (-33 -63 -27)		
L cerebellum	6,12 (33 -45 -27)	5,06 (30 -66 -24)		

Tabelle 36: *Hirnaktivierungen während der Verarbeitung des inkongruenten Stimulus. Alle Werte waren bei $p < 0.001$ ($* < 0.005$, $** < 0.01$) und einer minimalen Klustergröße (k) von 10 Voxel signifikant. L= linke Hemisphäre, R= rechte Hemisphäre, n.s.= nicht signifikant.*

9.8 Impulsivitätsbögen und Auswertungsschlüssel

9.8.1 TPQ

In diesem Fragebogen werden Sie Äußerungen finden, mit denen Menschen ihre Meinungen, Einstellungen, Interessen oder andere persönliche Gefühle ausdrücken.

Jede Aussage kann mit ja oder nein beantwortet werden. Lesen Sie bitte diese Aussagen durch und entscheiden Sie, was für sie am besten zutrifft.

Wir bitten Sie, dass Sie diesen Fragebogen selbstständig ausfüllen und vollständig ausgefüllt zurückzugeben.

Vorgehensweise:

Bitte kreuzen Sie "J" für ja bzw. richtig oder "N" nein bzw. für falsch nach jeder Aussage an.

"Ich verstehe, wie dieser Fragebogen ausgefüllt werden soll."	J	N
---	----------	----------

(Wenn Sie verstehen, wie Sie diesen Fragebogen ausfüllen sollen, machen Sie bitte ein Kreuz bei "J".)

Lesen Sie bitte alles sorgfältig durch und antworten Sie, ohne lange zu überlegen. Bitte beantworten Sie jede Frage, auch wenn Sie sich der Antwort nicht ganz sicher sind.

Bitte denken Sie daran, dass es keine richtigen oder falschen Antworten auf die Aussagen gibt. Sie beschreiben nur ihre eigenen Einstellungen und Gefühle.

1	Ich probiere oft neue Dinge nur aus Spaß oder der Herausforderung wegen, auch wenn die meisten Menschen der Meinung sind, dass es Zeitverschwendung ist.		
2	Ich bin mir meistens sicher, dass alles gut laufen wird, sogar in Situationen, die andere beunruhigend finden.		
3	Ich bin oft von einer guten Rede oder von einem Gedicht tief berührt.		
4	Ich könnte wahrscheinlich mehr leisten, aber ich kann keinen Sinn darin sehen, mich mehr als nötig anzustrengen.		
5	Ich fühle mich in neuen Situationen oft angespannt und beunruhigt, auch wenn andere meinen, es gäbe nichts, worüber man sich Sorgen machen müsste.		
6	Ich handle meistens nach meinen Gefühlen, unabhängig davon, wie es in der Vergangenheit gemacht wurde.		
7	Meistens tue ich etwas so, wie ich es für richtig halte, ohne den Wünschen anderer nachzukommen.		
8	Ich bin reservierter und kontrollierter als die meisten Menschen.		
9	Ich muss oft das was ich gerade tue abbrechen, weil ich mir Sorgen darüber mache, was eventuell schief gehen könnte.		
10	Ich spreche gern offen über meine Erfahrungen und Gefühle mit Freunden, anstelle sie für mich selbst zu behalten.		
11	Ich habe weniger Energie und ermüde schneller als die meisten Menschen.		
12	Meistens würde ich es bevorzugen, etwas zu tun, was ein gewisses Risiko beinhaltet (z.B. schnelles Auto - steile Berge - scharfe Kurven), anstelle für ein paar Stunden ruhig und passiv zu bleiben.		
13	Ich vermeide es oft, Fremde kennenzulernen, da ich Unbekannten gegenüber kein Vertrauen aufbringen kann.		
14	Ich möchte anderen Menschen so viel wie nur möglich gefällig sein.		
15	Ich erledige Dinge lieber auf die 'alte und erprobte' Weise, als auf eine 'neue und verbesserte' Art.		
16	Ich bin gern sehr organisiert und stelle Regeln für andere Menschen auf, wann immer es möglich ist.		

17	Es fällt mir schwer, mich über längere Zeit für etwas zu interessieren, weil meine Aufmerksamkeit oft zu etwas anderem abschweift.		
18	Ich bin gewöhnlich so ausdauernd, dass ich auch dann noch weitermache, wenn andere schon lange aufgegeben haben.		
19	Ich gebe oft so viel Geld aus, dass ich ohne Bargeld dastehe oder sogar mein Konto überziehe.		
20	Ich glaube, dass ich in der Zukunft viel Glück haben werde.		
21	Ich erhole mich langsamer als die meisten anderen Menschen von kleineren Erkrankungen und Stress.		
22	Es würde mir nichts ausmachen, immer allein zu sein.		
23	Es ist mir egal, ob andere Menschen mich oder die Art und Weise, wie ich etwas tue, mögen.		
24	In Gesprächen bin ich ein viel besserer Zuhörer als Erzähler.		
25	Ich verliere die Beherrschung schneller als die meisten Menschen.		
26	Wenn ich eine Gruppe Fremder treffe, bin ich schüchterner als die meisten Menschen.		
27	Ich bin empfindsamer als die meisten Menschen.		
28	Ich denke gern sehr lange nach, bevor ich eine Entscheidung treffe.		
29	Ich arbeite mehr als die meisten anderen.		
30	Ich brauche oft ein Nickerchen oder Extrapausen, weil ich so leicht ermüde.		
31	Ungeachtet aller zeitweiligen Probleme, die ich überwinden muss, denke ich immer, dass es sich zum besten wendet.		
32	Ich könnte mich nicht darüber freuen, Geld für mich selbst auszugeben, selbst wenn ich viel Geld gespart hätte.		

33	Ich bleibe normalerweise in Situationen, die die meisten Menschen als gefährlich empfinden würden, ruhig und gelassen.		
34	Ich behalte meine Probleme lieber für mich selbst.		
35	Ich bevorzuge, zu Hause zu bleiben, statt zu verreisen oder neue Dinge zu erforschen.		
36	Ich glaube nicht, dass es klug ist, anderen Menschen zu helfen, die sich nicht selbst helfen können.		
37	Ich finde es gut, wenn man tun kann, was man will ohne strenge Regeln und Beschränkungen.		
38	Ich würde wahrscheinlich auch dann entspannt und offen einer Gruppe von Leuten, die ich nicht kenne, gegenüberreten, wenn ich gehört habe, dass diese unfreundlich sind.		
39	Gewöhnlich bin ich besorgter als die meisten Menschen, dass in der Zukunft etwas schief gehen könnte.		
40	Ich denke meistens über alle Fakten im Einzelnen nach, bevor ich eine Entscheidung treffe.		
41	Ich denke, es ist wichtiger, mitfühlend und verständnisvoll zu anderen zu sein, als praktisch und hartgesotten.		
42	Gewöhnlich gelingt es mir, andere Menschen dazu zu bringen, mir zu glauben, obwohl das, was ich sage, übertrieben und unwahr ist.		
43	Ich brauche besondere Ruhe, Sicherheit und Unterstützung, um mich von kleineren Erkrankungen oder Stress zu erholen.		
44	Ich habe den Ruf, sehr rational zu sein und nicht nach meinen Gefühlen zu handeln.		
45	Es fällt mir leicht meine Gedanken zu ordnen, während ich mit jemandem spreche.		
46	Ich bin tief bewegt von sentimental Hilferufen (wie z. B. behinderten Kindern zu helfen).		
47	Ich fordere mich gewöhnlich härter als die meisten Leute, weil ich alles so gut wie möglich tun will.		
48	Ich hasse es, Entscheidungen zu treffen, die nur auf meinem ersten Eindruck basieren.		

49	Ich bevorzuge es, Geld auszugeben anstatt es zu sparen.		
50	Ich bin ganz gut darin, es mit der Wahrheit nicht so genau zu nehmen, um etwas Lustiges zu erzählen oder jemandem einen Streich zu spielen.		
51	Wenn ich blamiert oder erniedrigt wurde, komme ich sehr schnell darüber hinweg.		
52	Ich finde es extrem schwierig, mich auf Veränderungen meiner normalen Handlungsweisen einzustellen, da ich dann angespannt, müde und besorgt werde.		
53	Ich brauche normalerweise gute Gründe, ehe ich bereit bin, meine alten Gewohnheiten zu ändern.		
54	Ich hätte gern für die meiste Zeit gute und enge Freunde um mich herum.		
55	Ich bin meist auch dann noch entspannt und sorglos, wenn fast alle schon Angst haben.		
56	Ich finde traurige Lieder und Filme ziemlich langweilig.		
57	Ich bin mit dem Erreichten zufrieden und habe wenig Verlangen, es besser zu machen.		
58	ich fühle mich in neuen Situationen oft angespannt und besorgt, selbst wenn andere darin überhaupt keine Gefahr sehen.		
59	Ich verlasse mich oft auf meine Instinkte, meine Vorahnungen und meine Intuition, ohne lange über die Einzelheiten nachzudenken.		
60	Andere Menschen denken oft, dass ich zu unabhängig bin, weil ich nicht das mache, was sie wollen.		
61	Mir fällt es leichter, Geld zu sparen, als anderen Menschen.		
62	Auch wenn die meisten denken, dass es nicht wichtig ist, bestehe ich oft darauf, dass Dinge in einer strengen, ordentlichen Art und Weise erledigt werden.		
63	Ich bin sehr selbstbewusst und fühle mich in nahezu allen Situationen sehr sicher.		
64	Meine Freunde finden es sehr schwierig, meine Gefühle zu erkennen, da ich nur selten über meine privaten Probleme spreche.		

65	Ich hasse es, die Art und Weise wie ich etwas tue zu verändern, selbst wenn mir viele erzählen, dass es eine neue und bessere Herangehensweise gibt.		
66	Ich habe mehr Energie und ermüde nicht so schnell wie die meisten Menschen.		
67	Ich bin sehr genau bei allem, was ich tue.		
68	Ich unterbreche oft meine Tätigkeiten, weil ich beginne, mir Sorgen zu machen, auch wenn meine Freunde mir sagen, dass alles gut laufen wird.		
69	Meistens bevorzuge ich etwas risikoreiches (z.B. Fallschirmspringen oder Drachensegeln), anstatt für ein paar Stunden ruhig und passiv zu sein.		
70	Weil ich so oft spontan zu viel Geld ausgabe, fällt es mir schwer, Geld zu sparen, selbst wenn es um besondere Pläne, z.B. um meinen Urlaub geht.		
71	Ich verstelle mich nicht, um anderen zu gefallen.		
72	Fremden gegenüber bin ich überhaupt nicht schüchtern.		
73	Ich gebe den Wünschen meiner Freunde oft nach.		
74	Ich grübele nie über furchtbare Dinge, die in der Zukunft passieren könnten.		
75	Ich rege mich fast nie so sehr auf, dass ich die Kontrolle über mein Verhalten verliere.		
76	Ich gebe oft eine Tätigkeit auf, weil es länger dauert, als ich gedacht habe.		
77	Ich bevorzuge es, ein Gespräch anzufangen, als zu warten, bis mich jemand anspricht.		
78	Es macht mir Spaß, Sachen für mich selbst einzukaufen.		
79	Ich bin gegenüber anderen gewöhnlich kühl und gleichgültig.		
80	ich weine eher bei einem traurigen Film als andere.		

81	Ich erhole mich schneller als andere von leichteren Erkrankungen oder Stress.		
82	Ich breche oft Regeln und Normen, wenn ich denke, dass ich damit durchkomme.		
83	Ich treffe gern schnelle Entscheidungen, so dass ich mit dem vorankomme, was gemacht werden muss.		
84	Gewöhnlich habe ich Glück, was immer ich auch tue.		
85	Normalerweise bin ich mir sicher, dass ich mühelos Dinge tun kann, die andere als gefährlich ansehen würden (z.B. mit dem Auto schnell über nasse und vereiste Straßen fahren).		
86	Ich erkunde gern neue Wege, an eine Sache heranzugehen.		
87	Es bereitet mir viel mehr Freude, Geld zu sparen, als es für Vergnügungen oder spannende Sachen auszugeben.		
88	Individuelle Ansprüche sind wichtiger als die Bedürfnisse einer Gruppe.		
89	Sogar wenn ich mit Freunden zusammen bin, bevorzuge ich es, mich nicht zu sehr zu öffnen.		
90	Normalerweise bin ich den ganzen Tag in Bewegung, ohne mich anstrengen zu müssen.		
91	Ich durchdenke fast immer jedes Detail, bevor ich eine Entscheidung treffe, auch wenn andere Leute eine schnelle Entscheidung verlangen.		
92	Ich bin nicht sehr gut darin, mich aus einer Situation herauszureden, wenn ich bei etwas Schlechtem erwischt werde.		
93	Ich bin ein größerer Perfektionist als die meisten Leute.		
94	Ich glaube daran, dass ich selbstbewusst und entspannt bleiben würde beim Zusammentreffen mit Fremden, auch wenn mir erzählt würde, dass sie böse auf mich wären.		
95	Andere finden es leicht, zu mir zu kommen, um Hilfe, Mitgefühl und Verständnis zu erhalten.		

96	Bei mir dauert es länger als bei anderen, mich für neue Ideen und Unternehmungen zu begeistern.		
97	Es fällt mir schwer, eine Lüge zu erzählen, selbst wenn es darum geht, die Gefühle eines anderen Menschen nicht zu verletzen.		
98	Ich fühle mich meistens angespannt und besorgt, wenn ich etwas Neues, Unbekanntes tun muss.		
99	Ich treibe mich oft bis zur Erschöpfung bzw. versuche mehr zu tun, als ich eigentlich schaffen kann.		
100	Einige denken, dass ich knauserig oder geizig mit meinem Geld umgehe.		
101	Ich nehme mir regelmäßig die Zeit, um darüber nachzudenken, ob das, was ich tue, richtig oder falsch ist.		
102	Irgendetwas läuft oft schief, wenn ich nicht besonders vorsichtig bin.		
103	Wenn ich mich ärgere, fühle ich mich besser unter Freunden als allein.		
104	Gewöhnlich halte ich mich von Situationen fern, in denen ich andere Leute treffen müsste, auch wenn mir versichert wird, dass diese Leute nett wären.		
105	Ich fühle mich im allgemeinen selbstsicherer und energiegeladener als andere Menschen, auch nach kleineren Erkrankungen oder Stress.		
106	Ich lese am liebsten alles vorher durch, bevor ich etwas unterschreibe.		
107	Wenn nichts Neues passiert, suche ich meistens etwas, das spannend und aufregend ist.		

9.8.2 Auswertung TPQ

Tabelle 37: Rohwerte und Prozenträge des TPQ

Neugierverhalten		Schadensvermeidung		Belohnungsabhängigkeit		Beharrungsvermögen	
Rohwert	Prozenrang	Rohwert	Prozenrang	Rohwert	Prozenrang	Rohwert	Prozenrang
0	0	0	0	0	0	0	1
1	0	1	0	1	0	1	7
2	0	2	0	2	0	2	16
3	0	3	1	3	0	3	34
4	1	4	2	4	0	4	55
5	1	5	4	5	1	5	74
6	1	6	7	6	1	6	88
7	2	7	10	7	1	7	96
8	2	8	13	8	3	8	100
9	4	9	15	9	6		
10	7	10	18	10	9		
11	10	11	21	11	13		
12	16	12	26	12	19		
13	23	13	32	13	27		
14	28	14	38	14	36		
15	33	15	45	15	44		
16	39	16	52	16	55		
17	46	17	58	17	64		
18	53	18	66	18	74		
19	60	19	72	19	85		
20	67	20	77	20	91		
21	75	21	81	21	97		
22	81	22	85	22	99		
23	84	23	88	23	99		
24	87	24	90	24	100		
25	91	25	93				
26	93	26	95				
27	94	27	96				
28	96	28	97				
29	91	29	98				

30	98	30	99				
31	99	31	100				
32	99	32	100				
33	99	33	100				
34	99	34	100				
35	100	35	100				
36	100						
37	100						
38	100						
39	100						
40	100						

9.8.3 BIS

Instruktion: In diesem Fragebogen geht es darum, wie man sein eigenes Verhalten steuert. Darin unterscheiden sich Menschen sehr voneinander. Manche Menschen mögen es gar nicht, langfristig zu planen und handeln lieber ganz spontan. Andere Menschen ziehen es vor, nichts dem Zufall zu überlassen, sondern möchten auf alles vorbereitet sein. Niemand kann beurteilen, welches der bessere Weg ist. Bitte geben Sie an, wie oft die einzelnen Aussagen auf Sie zutreffen. Überlegen Sie dabei nicht, wie Sie sich gerne verhalten würden oder wie Sie meinen, dass man sich verhalten sollte, sondern versuchen Sie zu beurteilen, wie Sie sich tatsächlich verhalten.

	nie/selten	gelegentlich	oft	fast immer/ immer
1. Ich breite mich auf meine Aufgaben und Pflichten sorgfältig vor.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. Ich tue Dinge, ohne darüber nachzudenken.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3. Ich bin entschlossen.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4. Ich bin sorglos.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5. Ich passe nicht auf.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6. Gedanken rasen durch meinen Kopf.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
7. Ich plane einen Ausflug rechtzeitig im Voraus.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
8. Ich bin beherrscht.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
9. Ich kann mich leicht konzentrieren.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
10. Ich spare mein Geld.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
11. Ich drücke mich vor Theaterbesuchen oder Vorträgen.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
12. Ich bin ein gründlicher Denker/ eine gründliche Denkerin.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
13. Ich kümmere mich um Sicherheit am Arbeitsplatz	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
14. Ich sage Dinge, ohne darüber nachzudenken	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
15. Ich mag es, über schwierige Probleme nachzudenken.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
16. Ich wechsle meine Jobs.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
17. Ich handle impulsiv.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
18. Mir wird schnell langweilig, wenn ich über ein Problem nachdenke	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
19. Ich folge meinen augenblicklichen Eingebungen.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
20. Ich bin ein ausdauernder Denker/ eine ausdauernde Denkerin.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
21. Ich wechsle meine Wohnung.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

22. Ich kaufe Sachen spontan.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
23. Ich kann nicht über zwei Dinge gleichzeitig nachdenken..	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
24. Ich wechsele meine Hobbies	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
25. Ich gebe mehr Geld aus, als ich verdiene.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
26. Wenn ich nachdenke, kommen mir oft nebensächliche Gedanken in den Sinn.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
27. Ich kümmere mich mehr um die Gegenwart als um die Zukunft.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
28. Im Theater oder bei Vorträgen werde ich unruhig.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
29. Ich mag Puzzeles und Geduldspiele.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
30. Ich bin zukunftsorientiert.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

9.8.4 Auswertung BIS

Tabelle 38: Perzentilenwerte der einzelnen Kategorien bei der BIS

nichtplanende Impulsivität	motorische Impulsivität	kognitive Impulsivität	BIS- Gesamt	Perzentile
35	25	22	75	85
30	23	20	70	70
27	21	18	65	50
24	19	16	60	30
21	17	14	55	15

10 Publikation zum Thema der Doktorarbeit

Neuronale Korrelate genetischer Vulnerabilität bei schizophrenen und affektiven Psychosen

O. Gruber, H. Vieker, S. Trost, M. Keil, K. Jakob, A. Fanelli, D. Zilles, H. Mohr, C. Wolf, P. Falkai

Vortrag auf dem Kongress der „Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde“ (DGPPN) 23.-26. November 2011 in Berlin

Danksagung an

.....Prof. Dr. Oliver Gruber – für die Ermöglichung dieser Arbeit, sowie die gute
Betreuung und Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten

.....Maria Keil – für die Hilfe bei der Datenverarbeitung

.....Dr. Henning Vieker – für tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung
und seine Geduld

..... alle Probanden und Patienten für ihre Bereitschaft und Teilnahme

.....Dr. Sarah Trost, Bernd Krämer, Dr. Tobias Melcher, Holger Mohr – für ihr Wissen
und ihre Hilfe

...Britta Perl, Ilona Pfahlert, Nina Kaeding – für die vielen Stunden im fMRT

.....Kathrin Jakob – für eine gute Zusammenarbeit und unvergessliche Wochen zusammen
im Labor

.....Stella Thyssen, Raffaella Walden – für Zuspruch, Denkanstöße und Korrekturen

.....meinen Eltern und meinem Freund – für Trost, Motivation und Unterstützung