

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt -

**Der Einfluss des BDNF-Val66Met-Polymorphismus auf die  
zerebrale Aktivierung durch emotionale Mimik bei  
schizophrenen und gesunden Probanden**

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Kirsten Marie Walhöfer  
aus Herford  
2013

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Suslow

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ralf Dittrich

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2013

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt –  
Referent: Prof. Dr. Thomas Suslow  
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Ralf Dittrich

### **ZUSAMMENFASSUNG**

Der Einfluss des BDNF-Val66Met-Polymorphismus auf die zerebrale Aktivierung  
durch emotionale Mimik bei schizophrenen und gesunden Probanden  
Kirsten Marie Walhöfer

Die Schizophrenie ist eine psychiatrische Erkrankung, die unter anderem als neuronale Entwicklungsstörung aufgefasst wird und durch eine veränderte emotionale Wahrnehmung charakterisiert ist. Ein Fokus aktueller neurobiologischer Forschung zur Ätiologie der Schizophrenie und ihrer Symptome ist auf die Detektierung von Kandidaten-Genen gerichtet. Der Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) spielt eine zentrale Rolle in der Ausbildung und Verknüpfung von Gehirnstrukturen. Dabei beeinflusst ein Polymorphismus des BDNF-Gens (Val66Met) die BDNF-Aktivität. In dieser Studie werden erstmals die Effekte des BDNF-Val66Met-Polymorphismus auf die neuronalen Korrelate der Emotionswahrnehmung bei Schizophrenie analysiert. Bei 34 schizophrenen Probanden und 45 gesunden Kontrollen wurde mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie während einer Active Viewing Aufgabe die neuronale Aktivierung durch ängstliche und freudige Gesichter untersucht. Alle Probanden wurden hinsichtlich des BDNF-Val66Met-Polymorphismus genotypisiert sowie die fMRT-Daten in Funktion des Polymorphismus analysiert. Es zeigte sich, dass schizophrene Träger des Polymorphismus (Met-Allel-Träger) unter anderem in Amygdala und Hippocampus mit einer gegenüber schizophrenen Non-Met-Allel-Trägern gesteigerten Aktivität auf ängstliche und freudige Mimik reagierten. Demgegenüber manifestierten bei den gesunden Kontrollen Non-Met-Allel-Träger eine erhöhte Reaktivität auf emotionale Mimik. Diese Ergebnisse indizieren einen gegenläufigen Einfluss des BDNF-Val66Met-Polymorphismus auf die neuronale Verarbeitung emotionaler Informationen bei schizophrenen im Vergleich zu gesunden Probanden, dessen Hintergründe weiter exploriert werden sollten.

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2013

## ERKLÄRUNG:

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Der Einfluss des BDNF-Val66Met-Polymorphismus auf die zerebrale Aktivierung durch emotionale Mimik bei schizophrenen und gesunden Probanden

in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des  
Universitätsklinikums Münster

unter der Anleitung von Prof. Dr. Thomas Suslow

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Kirsten Marie Walhöfer

Ort, Datum

Unterschrift

---

---

# INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	9
1.1	Schizophrenie	9
1.2	Neurobiologische Erkrankungstheorien zur Schizophrenie	12
1.3	Emotion und Emotionsverarbeitung	16
1.3.1	Definition von Emotion	16
1.3.2	Neurobiologische Grundlagen der emotionalen Informationsverarbeitung	17
1.3.3	Emotionen und Emotionsverarbeitung bei Schizophrenie	19
1.3.3.1	Störungen der Affektivität	19
1.3.3.2	Neuroimaging-Befunde zur Verarbeitung emotionaler Informationen	21
1.3.4	Endophänotypen der Schizophrenie als Forschungsansatz	23
1.4	Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie	24
1.5	Genetische Polymorphismen: Effekte auf die emotionale Informationsverarbeitung	25
2	Fragestellung und Hypothesen	31
3	Methodik	33
3.1	Stichprobe	33
3.2	Genotypisierung	35
3.3	fMRT-Experiment	36
3.3.1	fMRT-Messung	36
3.3.2	Active Viewing Paradigma: Stimuli und Prozedur	36

3.4	Untersuchungsinstrumente	37
3.4.1	Klinisch-diagnostische Verfahren	37
3.4.1.1	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV	37
3.4.1.2	Scale for the Assessment of Negative Symptoms	37
3.4.1.3	Scale for the Assessment of Positive Symptoms	38
3.4.1.4	Sozialkontakte	38
3.4.2	Kognitive Leistungstests	39
3.4.2.1	Aktuelle Konzentrations- und Merkfähigkeit	39
3.4.2.2	Trail Making Test	39
3.4.2.3	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest	39
3.4.3	Autodeskriptive Verfahren	40
3.4.3.1	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar	40
3.4.3.2	Beck Depressionsinventar	40
3.4.3.3	State-Trait-Angst-Inventar	41
3.4.3.4	Soziale Anhedonie Skala	41
3.4.3.5	Differentielle Affekt-Skala	41
3.4.3.6	Allgemeine Fragen zur Emotionswahrnehmung	42
3.4.3.7	Social-Interaction-Anxiety-Scale	42
3.4.3.8	Multidimensionaler Einsamkeitsfragebogen	42
3.4.3.9	Handedness-Questionnaire	43
3.5	Versuchsdurchführung	43
3.6	Datenanalyse	44
3.6.1	Angewandte statistische Methoden	44
3.6.2	fMRT-Auswertungsmethoden	45
4	Ergebnisse	48
4.1	Merkmale der Stichprobe	48
4.1.1	Soziodemographische Merkmale	49
4.1.2	Psychopathologische Merkmale und Persönlichkeitsmerkmale	51
4.1.3	Kognitive Leistungsfunktionen und klinische Merkmale	54

4.1.4 Affektive Merkmale	57
4.2 Active Viewing Paradigma	60
4.2.1 ROI Analyse: Aktivierungsmuster in Abhängigkeit von Gruppenzugehörigkeit und BDNF-Val66Met-Polymorphismus	60
4.2.2 Whole Brain Analyse: Aktivierungsmuster in Abhängigkeit von Gruppenzugehörigkeit und BDNF-Val66Met-Polymorphismus	72
5 Diskussion	76
5.1 Soziodemographische und psychologische Merkmale der Stichprobe	76
5.2 Neuronale Aktivierung durch emotionale Mimik bei schizophrenen im Vergleich zu gesunden Probanden	78
5.3 Neuronale Aktivierung durch emotionale Mimik in Abhängigkeit vom BDNF-Val66Met-Polymorphismus	82
5.4 Limitationen und Kritikpunkte	86
6 Zusammenfassung	88
7 Literaturverzeichnis	89
8 Lebenslauf	109
9 Danksagung	111

# 1 Einleitung

## 1.1 Schizophrenie

Erstmals beschrieb Emil Kraepelin die drei klinischen Symptome Hebephrenie, Katatonie und demenzieller Verfall als „Dementia praecox“ und unterschied sie somit von den heutigen bipolar affektiven Störungen. Im Jahre 1911 verknüpfte Eugen Bleuler diese Symptombeschreibung mit dem Begriff der Schizophrenie. Dieser bezeichnet eine psychiatrische Erkrankung, welche mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 1% eintritt und durch Dysfunktionen des Denkens, der Wahrnehmung und der Affektivität charakterisiert wird (Jablensky et al., 1992). Das durchschnittliche mittlere Ersterkrankungsalter ist für Männer mit dem Beginn des zweiten Lebensjahrzehnts geringer als für Frauen mit dem Ende des zweiten Lebensjahrzehnts. Die Prodromalphase ist typischerweise gekennzeichnet durch Depressivität und Negativsymptomatik und beginnt im Schnitt fünf Jahre vor dem Auftreten erster psychotischer Symptome. Auf sie folgt meist eine einjährige Phase, welche eine sich verstärkende Positivsymptomatik zeigt und schließlich in eine erste psychotische Episode mündet. Im Folgenden können die Patienten im Schnitt alle fünf Jahre eine Episode durchlaufen, wobei es bei nur etwa 9% der Patienten bei dieser einen Episode bleibt (Marneros, Deister, & Rohde, 1992).

In einem akuten Krankheitsstadium durchleben die Patienten oftmals starke emotionale Gefühlsregungen, welche in voller Bandbreite von überschäumender Freude bis zu kaum erträglicher Angst auftreten können. Meistens tritt keine Konsistenz des entsprechenden Affekts ein, sodass zusätzlich ein Gefühl der Auslieferung gegenüber den eigenen nicht vorhersehbaren emotionalen Empfindungen entstehen und dieses schließlich in gesteigerter Ängstlichkeit resultieren kann.

Kurt Schneider unterschied in der Mitte des 20. Jahrhunderts zwischen die Krankheit determinierenden Erstrang- oder Kardinalsymptomen und möglicherweise zusätzlich auftretenden Zweitrangsymptomen. Diese könnten auch durch organische Defizite des Gehirns begründet sein (Schneider, 1992).

Somit legte Schneider einen Grundstein für die heutige klinisch-diagnostische Einteilung der Schizophrenie.

Nach dem DSM-IV unterscheidet man zwischen sechs Kategorien (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, deutsche Adaptation, Saß et al., 2003): Kategorie A beschreibt die charakteristischen Symptome Wahn, Halluzination, desorganisierte Sprechweise, grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten und negative Symptome (flacher Affekt, Alogie oder motorische und kognitive Defizite), wobei mindestens zwei für einen Monat oder länger bestehen müssen. Nur ein Kriterium ist hinreichend, wenn die Halluzinationen in einen Dialog eingebettet sind oder aus kommentierenden Stimmen bestehen oder wenn der Wahn bizarr ist. Kategorie B umfasst soziale oder berufliche Leistungseinbußen, Kategorie C charakterisiert die Dauer der Symptome. Dabei müssen floride A-Kriterien über einen Monat bestehen, weitere Krankheitszeichen müssen mindestens sechs Monate anhalten. Die weiteren Kategorien beschreiben Ausschlusskriterien. D bezieht sich auf schizoaffektive oder affektive Störungen, E auf körperliche oder substanzinduzierte Ursachen und F auf tiefgreifende Entwicklungsstörungen, wie die autistische Entwicklungsstörung. Der Krankheitsverlauf kann variieren, dabei können Episoden mit oder ohne dazwischen liegende Residualsymptome, einzelne Episoden oder auch chronische kontinuierliche Verläufe auftreten. Des Weiteren differenziert man nach Tim Crow zwischen Positiv- und Negativsymptomen, wobei die Positivsymptome, wie inhaltliche Denkstörungen, Ich-Störungen und psychomotorische Unruhe, auf einen plötzlich einsetzenden und kürzeren Krankheitsverlauf hinweisen (Crow, 1980; Marneros, Deister & Rohde, 1991). Demgegenüber ist bei dem Vorhandensein von Negativsymptomen mit einem schleichend einsetzenden und länger andauernden chronischen Krankheitsverlauf zu rechnen (Marneros, Deister & Rohde, 1992). Dazu gehören nach Nancy Andreasen die Symptome Alogie, Anhedonie, Affektverflachung, Apathie, Asozialität und Aufmerksamkeitsstörungen (Andreasen, 1987; Andreasen et al., 1995).

Angelehnt an Eugen Bleulers im Jahre 1911 getroffene nähere Beschreibung der Schizophrenie durch die Grundsymptome Autismus, gestörte Affektivität, Ambivalenz und Assoziationsstörungen sowie durch die akzessorischen Symptome

Wahn und Halluzinationen (Bleuler, 1911), unterscheidet das DSM-IV je nach Symptomatik fünf Subtypen: den paranoiden als leichtgradigste Form, den desorganisierten als schwerwiegendste Form, den katatonen, den undifferenzierten und den residualen Typus (DSM-IV-TR, American Psychiatric Association, 2000).

Die Schizophrenie-Diagnostik nach ICD-10 umfasst neun charakteristische Symptomgruppen, von denen mindestens eines der Symptome aus Gruppe 1 bis 4 oder mindestens zwei der Symptome aus Gruppe 5 bis 8 für einen Monat oder länger bestehen müssen (International Classification of Diseases, World Health Organization, 1992). Diese Symptomgruppen sind im Folgenden gelistet:

1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug oder Gedankenausbreitung;
2. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten oder Wahnwahrnehmung;
3. kommentierende oder dialogisierende Stimmen, die über den Patienten und sein Verhalten sprechen, oder Stimmen, die aus einem Teil des Körpers kommen;
4. anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer (bizarrer) Wahn;
5. anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, täglich über Wochen oder Monate auftretend;
6. Gedankenabreißen oder Einschreibungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit, Daneben-Reden oder Neologismen führt;
7. katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypien oder wächserne Biagsamkeit, Negativismus, Mutismus und Stupor;
8. „negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte, zumeist mit sozialem Rückzug;
9. eine eindeutige und durchgängige Veränderung bestimmter umfassender Aspekte des Verhaltens, die sich in Ziellosigkeit, Trägheit, einer in sich selbst verlorenen Haltung und sozialem Rückzug manifestiert.

Gemäß ICD-10 wird differenziert nach paranoider Schizophrenie (F20.0) als häufigste Form, hebephrener Schizophrenie (F20.1), katatoner (F20.2) und

undifferenzierter Schizophrenie (F20.3), postschizophrener Depression (F20.4), schizophrenem Residuum (F20.5), Schizophrenia Simplex (F20.6), sonstiger Schizophrenie (F20.8) sowie nicht näher bezeichneter Schizophrenie (F20.9).

Diese Klassifikationen der Schizophrenie zeigen, dass hier eine hohe Heterogenität in der klinischen Symptomatik der Schizophrenie vorliegt und in manchen Fällen eine gesicherte Zuordnung zu einem Subtyp nur schwer möglich ist. Auch heute kann das vielfältige Spektrum dieser Erkrankung noch nicht mit zufriedenstellender Objektivität erfasst werden, sodass in einigen Fällen nicht über die von Eugen Bleuler zu Beginn des 20. Jahrhunderts geprägte Symptombeschreibung der Gruppe der Schizophrenien hinaus Zuordnungen getroffen werden können.

## 1.2 Neurobiologische Erkrankungstheorien zur Schizophrenie

Ein bestimmter auslösender Faktor der Schizophrenie ist bis heute nicht bekannt. Vielmehr geht man von einem multifaktoriellen Modell aus, in dem exogene und endogene Einflüsse zu einer 5- bis 15-fach erhöhten Erkrankungs-wahrscheinlichkeit bei Angehörigen ersten Grades beitragen (Maier et al., 1999). Das Vulnerabilitäts-Stress-(Coping-)Modell nach Zubin und Nücherlein beschreibt die integrative Hypothese, dass eine vorbestehende Bereitschaft für eine Erkrankung durch bestimmte Belastungen, wie einschneidende Lebensereignisse oder Drogen-Abusus, sowie das Fehlen von Kompensationsmechanismen, wie soziale Interaktionen oder Medikamente, ausgelöst werden kann (Zubin & Spring, 1977). Neben Umweltfaktoren, wie dem sozialen Umfeld, der aktuellen Stress-Belastung und der Lebenssituation sowie Geburtskomplikationen (z.B. Sauerstoffmangel und Infektionen der Mutter in der Schwangerschaft), Hirntraumen, Viruserkrankungen und psychotrope Substanzen, wird in der Schizophrenie-Forschung ein besonderes Augenmerk auf neurobiologische Faktoren gerichtet (Cannon et al., 2003). Schon die Zwillingsforschung indiziert einen genetischen Zusammenhang, da hier bei 45% der eineiigen Geschwister eines Schizophrenen ebenfalls mit einer Erkrankung zu rechnen ist (Maier et al., 1999). Auch wenn keine Erkrankung manifest wird, ähneln sich Angehörige von

schizophrenen Patienten oft in sogenannten Endophänotypen, welche z.B. von der Norm abweichende neuropsychologische Auffälligkeiten und kognitive Defizite umschreiben. Ein Beispiel hierfür sind morphologische Veränderungen, die man mit Hilfe der Magnetresonanztomographie untersucht hat. Dabei geht man von einer Volumenreduktion der grauen Substanz im gesamten Gehirn von 6% bei schizophrenen Männern und von 2% bei schizophrenen Frauen sowie einer daraus folgenden Erweiterung des ersten und des zweiten Ventrikels von zusammen ca. 40% und des dritten Ventrikels von 10-15% (Lawrie & Abukmeil, 1998; Gur et al., 1999; Braus, 2005) aus. Im Weiteren werden kortikale Veränderungen im Sinne einer Volumenreduktion des Temporal- und des Frontallappens sowie eine Reduktion der grauen Substanz der Hippocampi, der Amygdalae und des Thalamus beschrieben, welche sich chronisch-progredient im Laufe der Erkrankung entwickeln (Bogerts, 1984; Schlaepfer et al., 1994; Lawrie & Abukmeil, 1998; Rajarethinam et al., 2000; Wright et al., 2000; Hulshoff Pol et al., 2004).

Im Mittelpunkt steht eine polygene Erkrankungstheorie, derzufolge viele Gene zur Krankheitsentstehung beitragen, im Einzelnen aber nicht ursächlich sein können sowie nicht notwendigermaßen vorhanden sein müssen. Der jetzige Forschungsstandpunkt beruht hauptsächlich auf Ergebnissen aus Kopplungs- sowie Assoziationsstudien. Erstere werden bevorzugt bei Erkrankungen mit mendelscher Vererbungscharakteristik angewandt und versuchen Gene zu entdecken, welche auf einem Chromosom in enger Nachbarschaft zueinander stehen. Letztere untersuchen Kandidatengene, welche durch diverse Sequenzvarianten für ein bestimmtes Merkmal kodieren. Sogenannte Suszeptibilitätsgene, wie Neuregulin 1 (NRG1) auf Chromosom 8p, Dystrobrevin-Bindeprotein 1 (DTNBP1) auf Chromosom 6p und D-Aminosäure-Oxidase-Aktivator (Protein G72) auf Chromosom 13q sind Träger pathogener Gen-Varianten und erhöhen so die Erkrankungswahrscheinlichkeit für eine Schizophrenie (Chumakov et al., 2002; Stefansson et al., 2002; Straub et al., 2002; Maier, Zobel & Rietschel, 2003; Benson, Sillitoe & Blake, 2004). Die genaue Pathogenese ist jedoch noch nicht bekannt.

Darüberhinaus schreibt man den Neurotransmittern Dopamin und Serotonin eine besondere Rolle in der Krankheitsentstehung zu (Van Belzen & Heutink, 2006; Burmeister, McInnis & Zöllner, 2008). Genetische Polymorphismen,

sogenannte Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), sind hier ursächlich für eine Veränderung im gabaerg inhibierten und glutamaterg aktivierten dopaminergen System. Mithilfe von PET (Positronen-Emissions-Tomographie), SPECT (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie) und fMRT konnte eine verminderte frontale Hirndurchblutung bei an Schizophrenie erkrankten Patienten nachgewiesen werden (Franzén & Ingvar, 1975; Weinberger & Berman, 1996; Weinberger et al., 1996). Dieses als Hypofrontalität bezeichnete Phänomen scheint mit kognitiven Einbußen und Negativsymptomatik assoziiert zu sein (Wang et al., 2003; Liemburg et al., 2012). Demgegenüber wird eine dopaminerge Hyperaktivität mit einer gesteigerten Erkrankungswahrscheinlichkeit für Schizophrenie in Verbindung gebracht (Egan et al., 2001). Eine Einnahme von Neuroleptika, welche die Dopamin-Rezeptoren im Hirn blockieren und in der Folge zu einer reduzierten Aktivität der dopaminerg erregten Zellverbände führt, untermauert diesen als Dopaminhypothese bezeichneten Mechanismus (Snyder, 1976; Toda & Abi-Dargham, 2007). Demgegenüber kann der Konsum von Dopamin-freisetzenden Amphetaminen einen psychotischen Zustand bewirken, welcher wiederum durch die Gabe von Neuroleptika zu beheben ist.

Das Dispositionsgen Catechol-O-Methyltransferase (COMT) auf Chromosom 22 bewirkt einen Abbau von Dopamin im synaptischen Spalt und führt somit zu einem Dopaminmangel besonders in präfrontalen Hirnarealen. Träger des COMT-Val158Met-Polymorphismus, bei dem auf Chromosom 22q11 die Aminosäure Valin gegen Methionin ausgetauscht wurde, weisen eine höhere COMT-Enzymaktivität auf, was wiederum in einem gesteigerten Dopamin-Abbau und somit einer niedrigeren Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt resultiert (Ceaser, Csernansky & Barch, 2012). Die Träger dieses Polymorphismus zeigen schlechtere Leistung im Wisconsin Card Sorting Test, welcher das Arbeitsgedächtnis, die abstrakte Denkfähigkeit sowie Problemlösestrategien prüft und haben eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit für Schizophrenie (Egan et al., 2001; Goghari & Sponheim, 2008).

Psychotische Zustände auslösende Halluzinogene, wie zum Beispiel Meskalin, wirken an Serotonin-Rezeptoren (5-HT<sub>2A</sub>) und könnten ebenfalls ein vielversprechender Ansatz zur Erforschung des Entstehungsmechanismus der

Schizophrenie sein (Nichols, 2004). Auch ein Polymorphismus des Serotonin-Transporter-Gens 5-HTTLPR scheint zu einer vermehrten Aktivierung der Amygdala beizutragen und somit unter anderem die Verarbeitung von Emotionen zu beeinflussen (Murphy et al., 2013).

Der Brain Derived Neurotrophic Growth Factor (BDNF) zählt zu den Neurotrophinen und wirkt auf das Zellwachstum und die Zellvernetzung (Autry & Monteggia, 2012). Es wird vermutet, dass der BDNF-Val66Met-Polymorphismus ebenfalls an einer Krankheitsentstehung der Schizophrenie beteiligt sein könnte (Casarotto, De Bortoli & Zangrossi, 2012). Indem er für einen Austausch von Valin durch Methionin auf der DNA kodiert, bewirkt er eine reduzierte Sekretion von BDNF und somit eine veränderte Wahrnehmung von Emotionen. Demzufolge scheint der BDNF-Val66Met-Polymorphismus kognitive Flexibilität zu modulieren und ein vielversprechender Faktor im Rahmen des weit verbreiteten neuronalen Entwicklungsmodells der Schizophrenie zu sein (Casarotto, De Bortoli & Zangrossi, 2012; Lu et al., 2012).

Neue Reviews und Meta-Analysen streben eine Integration der Studienbefunde zu BDNF und Schizophrenie an. Insbesondere die Auswirkungen der Erkrankung auf die Sekretion und Aktivität von BDNF sind noch nicht geklärt. Einer Meta-Analyse von Green et al. (2011) zufolge liegt Evidenz für niedrigere BDNF-Levels im Serum von Schizophrenen im Vergleich zu Normalprobanden vor. Auch gibt es Anhalt für sinkende BDNF-Levels mit steigendem Alter der Patienten, jedoch nach diesen Autoren keine Auswirkungen der antipsychotischen Medikationsdosis auf die BDNF-Levels. Laut Favalli et al. (2012) manifestieren medizierte und unmedizierte schizophrene Patienten erniedrigte BDNF-Levels verglichen mit Gesunden. Weiterhin erscheint eine Medikation mit typischen Antipsychotika sinkende BDNF-Levels zu verursachen. Da die meisten der in den Studien untersuchten Patienten medikamentös eingestellt waren, könnten geringere BDNF-Levels durch die Medikation mitverursacht worden sein. Aus einer Übersichtsarbeit von Buckley, Pillai und Howell (2011) ist zu entnehmen, dass bislang keine robusten Zusammenhänge zwischen BDNF-Levels und der klinischen Symptomatik bei Schizophrenie ermittelt wurden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die genaue Rolle des Brain Derived Neurotrophic Factor in der Krankheitsentstehung der Schizophrenie zu klären bleibt - seine Beteiligung erscheint jedoch wahrscheinlich.

### 1.3 Emotion und Emotionsverarbeitung

#### 1.3.1 Definition von Emotion

Emotionen sind komplexe psychophysiologische Antwortmuster auf bestimmte Umgebungssituationen, die sich im Laufe der Evolution entwickelten und durch Auslösung einer angemessenen Reaktion besonders zum Überleben des Individuums beitragen (Randolph & Nesse, 1990).

Schon 1884 beschrieb James Lange ein Modell, welches durch Wahrnehmung eines auslösenden Ereignisses über eine entsprechende Reaktion zu einer gefühlten Emotion führte. Dabei standen besonders die Mobilisation von Ressourcen sowie eine Vorbereitung auf einen eventuellen Angriff im Vordergrund. Eine rasche Emotionsverarbeitung dient hierbei einer Initiierung von Handlungen, also einer Anpassung an eine bestimmte Situation (Sokolowski, 1992; Gross, 1998 & 2002). Scherer entwickelte 1985 das Komponentenprozessmodell, demzufolge auf einen bestimmten Reiz zuerst eine Einschätzung der Situation nach Wichtigkeit, Signifikanz, Konsequenz und Bewältigungsmöglichkeiten erfolgt und schließlich eine bewusste instrumentelle Handlung vorgenommen wird (Grandjean & Scherer, 2008). Demgegenüber ist die Affektantwort als rasche unbewusste Reaktion zu sehen, die sich unabhängig von der individuellen Stimmung alleinig auf ein Objekt oder auf eine bestimmte Person bezieht (Fazio & Williams, 1986; Hermans, De Houwer & Eelen, 1996; Klinger, Burton & Pitts, 2000; Kiesel, Kunde & Hoffmann, 2008). Der emotionale mimische Ausdruck dient dem interpersonellen Verhalten, dabei geht man von zwei verschiedenen Wirkansätzen aus. Izard (1990) beschrieb die Facial-Feedback-Hypothese, wonach das subjektive Gefühlserleben durch fazialen Ausdruck beeinflusst und auch ausgelöst werden kann. Murphy, Monahan und Zajonc konstruierten einen Versuchsaufbau, bei dem ein emotionaler Gesichtsausdruck als unbewusst wahrgenommener Prime für wenige

Millisekunden vor einem neutralen Target, in diesem Fall neutrale chinesische Schriftzeichen, gezeigt wurde (Murphy, Monahan & Zajonc, 1995). Dieses Affective Priming Experiment zeigte, dass die Beurteilung des Betrachters gemäß der entsprechenden Prime-Emotion eingefärbt wurde. Mithilfe der Elektromyographie konnten Dimberg, Thunberg und Elmehed (2000) spezifische faziale Reaktionen auf unbewusst (subliminal) wahrgenommene emotionale Mimik nachweisen. Da diese körperliche Reaktion in den meisten Fällen jedoch zu langsam und gleichzeitig nur mit zu geringer Ausprägung stattfindet, um die gesamte Bandbreite der Emotionswahrnehmung abzudecken, geht man heute von einem durch diverse Erfahrungen und durch weitere genetische sowie durch Umweltfaktoren geprägten voraktivierten Verhaltensprogramm aus, welches in seinen Bestandteilen interagiert und ein bestimmtes Emotionsempfinden determiniert (Straube, Mothes-Lasch & Miltner, 2011).

### 1.3.2 Neurobiologische Grundlagen der emotionalen Informationsverarbeitung

Emotionen sind spezifische Reaktionsmuster, welche mit Hilfe des neuroendokrinen Systems als motivationale aversive oder appetitive Gefühle wahrgenommen werden.

Bereits 1937 beschrieb Papez einen Neuronenkreis, welcher zwischen der Wahrnehmung bestimmter Informationen im Neocortex und dem emotionalen Reagieren im Hypothalamus vermittelt und somit der Perzeption von überlebensrelevanten Ereignissen dient. Dieses 1949 von MacLean neu bezeichnete sogenannte limbische System verbindet den Hippocampus über den Fornix, die Corpora mamillaria, das Vicq-d'Azur-Bündel und den Thalamus, das Tor zum Bewusstsein, mit dem anterioren Cingulum, welches wiederum in den Hippocampus projiziert (Braus, 2005). Rezente Gedächtnisinhalte werden so gespeichert und mit Hilfe der Amygdala als „emotionaler Verstärker“ moduliert. Durch mehrmalige Wiederholung dieser Vorgänge erhalten unbedeutende Stimuli eine spezielle affektive Färbung, sodass das Individuum besser auf bestimmte unerwartete Situationen reagieren kann. Insbesondere die Verarbeitung von Angst scheint hier von großer Bedeutung zu sein. Dabei findet laut LeDoux (1993) neben

einer affektinduzierten Schreckreaktion auch eine den jeweiligen Umwelteinflüssen angemessene Reaktion durch emotionale Bahnung statt (vgl. Lang, 1995).

Die Affektivität als wichtige Funktion der raschen Emotionsverarbeitung wird mit dem basolateralen System in Verbindung gebracht, welches den mediodorsolateralen Thalamus, den orbitofrontalen Cortex sowie die Amygdala beinhaltet (vgl. Karnath, Hartje & Ziegler, 2006). Diese fungiert als zentrale Regulationseinheit und wird entweder über einen kurzen („low road“, auch: „quick and dirty processing“) oder einen langen („high road“) Weg in die Verarbeitung von Emotionen integriert (Lewis, Haviland-Jones & Feldman Barrett, 2008). Ersterer dient als Funktion der impliziten Verarbeitung der Unterscheidung von gefährlichen und ungefährlichen Stimuli und verbindet den Thalamus direkt mit dem lateralen Teil der Amygdala. Letzterer nimmt Umwege vom Thalamus über den präfrontalen Cortex und den Hippocampus mit dem Ziel der Amygdala und ordnet so die neuen Informationen gemäß bereits getätigter Erfahrungen ein.

In Studien wurde gezeigt, dass unterschiedlich positiv oder negativ gefärbte Emotionen zumindest partiell an verschiedenen Orten im Gehirn verarbeitet werden. Beim Betrachten von freudigen Gesichtern kommt es zu einer Mehraktivierung im linken anterioren cingulären Cortex, im posterioren cingulären Cortex bilateral, im medialen frontalen Cortex und im rechten supramarginalen Gyrus. Das Putamen und die Insula sind eher in die Verarbeitung von Ekel involviert, wohingegen cinguläre und mediale temporale Hirnstrukturen an der Wahrnehmung der Emotion Ärger und die Amygdala hauptsächlich an der Wahrnehmung der Emotionen Trauer, Furcht und Ekel beteiligt sind (Phillips et al., 1998; Sprengelmeyer et al., 1998; Blair et al., 1999; Anderson et al., 2003).

Die Wahrnehmung von Emotionen wird somit durch ein komplexes zerebrales System vermittelt, in dem die Amygdala mit ihren Verknüpfungen zu weiteren emotionsverarbeitenden Hirnarealen sowie als Integrator von Emotion und Kognition von besonderer Bedeutung ist.

### 1.3.3 Emotionsverarbeitung bei Schizophrenie

An Schizophrenie erkrankte Menschen weisen Auffälligkeiten oder sogar Schwierigkeiten im Erkennen und Wahrnehmen von Emotionen wie Freude und Furcht auf. Dies kann zu Störungen der zwischenmenschlichen Kommunikation bis hin zu Rückzugsverhalten und sozialer Isolation führen. Die genaue Kenntnis über Beeinträchtigungen in der neuronalen Emotionsverarbeitung bei Schizophrenen könnte einen vielversprechenden Ansatz für neue Diagnose- und Therapiestrategien dieser komplexen Erkrankung darstellen.

#### 1.3.3.1 Störungen der Affektivität

Ein Hauptaugenmerk in der Schizophrenieforschung ist auf das Symptom der Affektverflachung gelegt, das Teil der Negativsymptomatik ist. Oftmals tritt eine verminderte Affektivität neben kognitiven und motorischen Defiziten bereits vor Ausbruch der ersten psychotischen Symptome auf und stellt im Verlauf eins der meistgesehenen Kennzeichen der Erkrankung dar. Prognostisch kann man mit einer anfänglichen Zunahme der Symptomatik, einem intensivierten Krankheitsverlauf sowie mit wenigen Remissionsphasen rechnen, auch haben die Betroffenen vermehrt Schwierigkeiten bei der poststationären Integration in den Alltag sowie in soziale Strukturen (Kelley et al., 1992). Die Scale for the Assessment of Negative Symptoms ist ein geeignetes Untersuchungsinstrument und erfragt mit den Items starrer Gesichtsausdruck, verminderte Spontanbewegung, Verarmung der Ausdrucksbewegung, geringer Augenkontakt, fehlende affektive Auslenkbarkeit und Mangel an vokaler Ausdrucksfähigkeit die gesamte Spannbreite der Affektverflachung (SANS, Andreasen, 1989).

Ein weiteres Merkmal der Störungen der Affektivität ist die Anhedonie. Sie beschreibt eine verminderte Fähigkeit der Patienten, positiv gefärbte Affekte wie Freude zu empfinden (Brébion et al., 2002). Hierbei werden zum einen soziale Aspekte, die sich in zwischenmenschlichen emotionalen Defiziten äußern, und zum anderen physische Aspekte, also mangelnde sensorische Fähigkeiten, wie die Wahrnehmung von angenehmen Gerüchen oder Bewegungen umfasst. Sogar mehr

als die Hälfte der schizophrenen Patienten leidet vermutlich an Anhedonie wobei meistens über ein vermindertes Interesse an Sozialkontakten berichtet wird (Bailer, Bräuer & Rey, 1996). Wie auch bei der Affektverflachung zeigt die Anhedonie oft ein Auftreten frühzeitig vor der ersten schizophrenen Episode, eine Zunahme im Laufe der Erkrankung sowie eine Neigung zur Persistenz, auch wenn gerade keine akute Episode vorliegt (Fenton & McGlashan, 1991; Bailer, Bräuer & Rey, 1996). Des Weiteren kann man bei einem Auftreten dieses Symptoms von einem intensiveren Krankheitsverlauf mit mehreren Episoden und kürzeren Remissionsphasen ausgehen (Fenton & McGlashan, 1991). Nicht selten resultiert die Anhedonie in einer Einschränkung von Aktivität und folglich in sozialer Isolation (Andreasen & Olsen, 1982). Ob und auf welche Weise anhedone Persönlichkeitszüge vorliegen, kann mithilfe der SAS geprüft werden (Chapman, Chapman & Raulin, 1976). Darüber hinaus werden in einem Teilbereich der SANS mit den Fragen nach Freizeitvergnügen und Aktivität, sexuellem Interesse, nach der Fähigkeit, Intimität und Nähe zu fühlen und nach dem Verhältnis zu Freunden und Bekannten entsprechende Dimensionen erfasst (Andreasen, 1982; Scale for the Assessment of Negative Symptoms, Andreasen, 1989).

Das von Bleuler (1911) beschriebene Konzept der „affektiven Steifigkeit“ kann als Resultat einer mangelnden Fähigkeit der schizophrenen Patienten, Gefühle in einen korrekten Zusammenhang einzuordnen, interpretiert werden (Moldzio, 2004). Des Weiteren kann man die beschriebene Symptomatik als eine Art Vermeidungsverhalten werten, in dem der schizophrene Patient eine Überstimulation seiner emotionalen Verarbeitungssysteme erlebt und dieser Reizüberflutung versucht, durch Distanziertheit und Zurückweisung des Gegenübers entgegenzuwirken (Silverman, 1972). Izard beschrieb schon 1959, dass Schizophrene emotionale Gesichtsausdrücke als unangenehm wahrnehmen (Izard, 1959). Gross schlug hingegen eine Strategie vor, welche eine Unterdrückung von Emotionen umschreibt (Gross, 1998). Dabei nimmt man an, dass sich eine verminderte mimische Gesichtsreaktion des Schizophrenen auf einen bestimmten faziellen Ausdruck seines Gegenübers auch in einer reduzierten Gefühlswahrnehmung dieses Erkrankten widerspiegelt.

In Experimenten, in denen der Hautwiderstand an den Handinnenflächen gemessen wurde, zeigten schizophrene Patienten gegenüber Gesunden eine geringere Responsivität auf emotionsgeladene Filmausschnitte (Kring & Neale, 1996). Schizophrene mit Negativsymptomatik, also auch mit dem Symptom der Affektverflachung, haben im Gegensatz zu paranoiden Schizophrenen größere Defizite in der Dekodierung von emotionalen Gesichtsausdrücken (Mandal et al., 1999). Zusätzlich kommt es auch bei gesunden Gesprächspartnern zu einer Anpassungsreaktion im Sinne einer ebenfalls verminderten mimischen Reaktion, welches auf längere Frist gesehen zu dem für Schizophrene angenehmeren Zustand einer weniger affektiv gefärbten Konversation führt. Zudem zeigten Steimer-Krause, Krause und Wagner (1990) eine paradoxe Reaktion von Schizophrenen auf den Ausdruck von Freude bei Fremden. Dabei empfanden die Schizophrenen verstärkt negative Gefühle, wie Angst oder Ekel, je intensiver sie mit fremdem Lachen konfrontiert wurden. Besonders bei Patienten mit ausgeprägten klinischen Symptomen sowie kognitiven Defiziten resultiert dieser Teufelskreis oftmals in einer verminderten sozialen Integration und somit auch in einer erhöhten Vulnerabilität für eine erneute Episode. Angelehnt an den Versuchsaufbau von Murphy und Zajonc (1993) zeigen neuere Untersuchungen eine negativere Bewertung von subliminal dargebotenem negativem Gesichtsausdruck durch schizophrene Patienten (Höschel & Irle, 2001; Suslow, Roestel & Arolt, 2003).

Die genannten Studien weisen zusammenfassend darauf hin, dass Schizophrene eine besonders hohe Sensitivität für die Wahrnehmung negativ gefärbter emotionaler Reize besitzen. Die durch Affective Priming Experimente nachgewiesene automatische Affektreaktion auf negative Reize scheint hierbei von besonderer Bedeutung zu sein.

### 1.3.3.2 Neuroimaging-Befunde zur Verarbeitung emotionaler Informationen

Die Schizophrenie führt im Krankheitsverlauf zu diversen strukturellen und funktionellen Veränderungen des Gehirns, welche mittels bildgebender Verfahren nachgewiesen werden konnten.

Man weiß mittlerweile von Volumenminderungen in der Amygdala, dem Hippocampus, der Insula und dem anterioren Cingulum, welche mit der Erkrankungsdauer, der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie dem Intelligenzniveau korrelieren (Namiki et al., 2007; Fornito et al., 2008; Heckers & Konradi, 2010; Adriano, Caltagirone & Spalletta, 2012; Asami et al., 2012; Rais et al., 2012; Shepherd et al., 2012). Roth et al. (2004) wiesen eine Volumenreduktion im Frontallappen schizophrener Patienten nach, die mit Apathie, das heißt deutlicher affektiver Negativsymptomatik, assoziiert war.

Aufgrund ihrer besonderen Bedeutung in der Integration von emotionalen Eindrücken, ist die Responsivität der Amygdala zentral für die Beantwortung der Frage, ob die Wahrnehmung von Emotionen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen variiert. In fMRT-Untersuchungen liegen Ergebnisse bezüglich einer Hyper- und Hypoaktivierung der Amygdala vor. Whalen et al. (1998) beschrieben eine Mehraktivierung der Amygdala auf subliminal, also für den Bruchteil einer Sekunde, dargebotene angstvolle Gesichtsausdrücke im Vergleich zu neutraler Mimik bei gesunden Probanden. Sie bewerteten diesen Effekt als eine Reaktion auf Bedrohung im Sinne eines Habachtverhaltens - auch, da sie keine ähnlichen Beobachtungen bei freudigen Gesichtsausdrücken machen konnten. An diese Ergebnisse anknüpfend beschrieben Rauch et al. (2010) und Suslow et al. (2010) eine Mehraktivierung der Amygdala sowohl bei traurigen als auch bei freudigen Gesichtern. Phillips et al. (1999) beobachteten bei der Darbietung von bedrohlichen und nicht bedrohlichen Gesichtern eine Hyperaktivierung von Amygdala und Hippocampus bei Normalprobanden, nicht jedoch bei schizophrenen Patienten. Auch Fernandez-Egea et al. (2010) wiesen eine Hyperaktivierung der Amygdala auf emotionale Reize nach. Diese konnte jedoch sowohl als Reaktion auf emotionale also auch auf neutrale Reize beobachtet werden und betraf im Gegensatz zu den Ergebnissen von Phillips et al. die schizophrenen Patienten verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden. Schließlich konnten Van Buuren et al. (2011) eine Hyperaktivierung beim Betrachten von positiv und negativ gefärbten Bildern in der Amygdala, dem Hippocampus, dem medialen präfrontalen Cortex, dem posterioren und anterioren cingulären Cortex und dem mittleren temporalen

Gyrus bei Zwillingsgeschwistern von an Schizophrenie erkrankten Patienten zeigen. Gur et al. (2002) und Habel, Kircher und Schneider (2005) wiesen hingegen eine Hypoaktivität in der Amygdala schizophrener Patienten mit gleichzeitiger Mehrbeteiligung des präfrontalen Cortex nach, welche jedoch nicht ihre kognitiven Fähigkeiten beeinflusste. Auch bei Geschwistern erkrankter Patienten konnten Habel et al. (2004) eine Hypoaktivierung der Amygdala bei Emotionsinduktion von Trauer nachweisen. Dies könnte auf einen hereditären strukturellen Entstehungsmechanismus hindeuten. In neuesten Ergebnissen von Lo Bianco et al. (2013) konnte ebenfalls eine Hypoaktivierung der Amygdala schizophrener Patienten und ihrer Zwillingsgeschwister bei Darbietung aversiver Stimuli beobachtet werden, wobei die Hypoaktivierung stärker bei den Erkrankten ausgeprägt war. Zusätzlich besteht bei der Wahrnehmung ängstlicher Gesichter laut Mukherjee et al. (2012) eine geringere Konnektivität zwischen der Amygdala und parietalen Teilen des Cortex, die mit Gedächtnisfunktionen, der Verarbeitung von visuellen Eindrücke und dem Bewusstsein assoziiert sind.

#### 1.3.4 Endophänotypen der Schizophrenie als Forschungsansatz

Endophänotypen (oder intermediäre Phänotypen) bilden eine Brücke zwischen der genetischen Anlage, die zu einer bestimmten Erkrankung wie der Schizophrenie führen kann, und der festgestellten - oftmals komplexen und variablen - klinischen Symptomatik. Man geht davon aus, dass sich Endophänotypen in der Regel multifaktoriell, das heißt durch ein Zusammenspiel mehrerer verschiedener Gene, bilden. Sie sollen aber durch eine geringere Anzahl von Genen determiniert sein als die dazugehörige komplexe Erkrankung (Braff et al., 2007) und könnten deshalb auch bei der Untersuchung von Verwandten schizophrener Patienten von Bedeutung sein. Endophänotypen sind relativ stabile, gut quantifizierbare und zustandsunabhängige biologische oder Verhaltensmerkmale.

Die oben beschriebene Volumenreduktion, Verminderung der Intelligenz sowie differentielle Aktivierung bestimmter Hirnareale bei schizophrenen Patienten und ihren genetisch verwandten nicht erkrankten Geschwistern bilden einen guten

Forschungsansatz besonders im Rahmen bildgebender Verfahren, wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (Wright et al., 2000; Thompson et al., 2002; Habel, Kircher & Schneider, 2005; Salgado-Pineda et al., 2010; Lo Bianco et al., 2013). Man geht davon aus, dass die physiologische Reaktion auf emotionale Stimuli objektiver messbar ist, als die subjektive emotionale Erfahrung des Probanden. Auch in der vorliegenden Studie wurde die fMRT zur Detektion abweichender Aktivitäten in speziellen Hirnbereichen bei der Verarbeitung emotionaler Gesichter verwendet. Auf diese Weise sollten versteckte und mit bloßem Auge nicht direkt beobachtbare affektive Verhaltens- bzw. Reaktionsauffälligkeiten aufgedeckt werden, die in Funktion eines genetischen Merkmals variieren.

#### 1.4 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie wurde erstmals 1973 von Paul Lauterbur und Peter Mansfield angewendet und erfreut sich seitdem aufgrund der im Gegensatz zur Computertomographie fehlenden Strahlenbelastung sowie der Möglichkeit, unterschiedliche Gewebekontraste darzustellen, zunehmender Beliebtheit sowohl in der täglichen Routine-Diagnostik als auch zu Forschungszwecken (vgl. Lauterbur, 1973; Mansfield & Grannell, 1973).

Das Verfahren beruht darauf, dass die Wasserstoffatome des zu untersuchenden Objekts einem Drehmoment unterliegen, also einen sogenannten Kernspin aufweisen. Dieser Eigendrehimpuls erzeugt in der Summe der vielen Atome eine statische Magnetisierung. Legt man ein zusätzliches elektromagnetisches hochfrequentes Wechselfeld an, dreht sich die Magnetisierung, was mithilfe einer Spule gemessen werden kann. Wird das Wechselfeld nun abgeschaltet, drehen sich die Spins innerhalb einer bestimmten Zeitspanne wieder in ihre Ausgangsposition zurück. Diese Relaxationszeit ist abhängig von der Zahl und der Umgebung der verschiedenen Wasserstoffatome und für verschiedene Gewebearten charakteristisch.

Seit ungefähr 1992 wird die funktionelle Magnetresonanztomographie zur Messung bestimmter Hirnfunktionen eingesetzt. Sie beruht auf dem BOLD-Effekt

(Blood-Oxygenation Level Dependent Effect), der durch unterschiedliche magnetische Eigenschaften von oxygeniertem diamagnetischem und desoxygeniertem paramagnetischem Hämoglobin im Blut verursacht wird. In T2\* gewichteten MR-Verfahren können Veränderungen der Blutoxygenierung als endogenes Kontrastmittel fungieren. Wird ein bestimmtes Hirnareal neuronal aktiviert, steigt der dortige Stoffwechselumsatz. Kompensatorisch strömt mit einer Latenz von ca. 5 Sekunden vermehrt arterielles oxygeniertes Blut herbei, welches durch Veränderung der transversalen Relaxationszeit der Wasserstoffatome eine Signalveränderung bewirkt und als hämodynamische Antwortfunktion bezeichnet wird (Dössel, 2000; Schneider & Fink, 2007).

1977 entwickelte Peter Mansfield eine neue Methode, mit der eine höhere zeitliche Auflösung erzielt werden konnte. Diese echoplanare Bildgebung (EPI, „Echo Planar Imaging“) ist besonders für die fMRT zur Messung von sich rasch verändernder Hirnaktivität in der neurokognitiven Forschung geeignet (vgl. Mansfield, 1984). Mittels single-shot-Sequenzen werden einzelne Schichten in weniger als 1/10 Sekunde aufgenommen, leider zulasten der Bildqualität sowie unter erhöhter Lärmbelastung der Probanden.

## 1.5 Genetische Polymorphismen: Effekte auf die emotionale Informationsverarbeitung

Eine veränderte Amygdala-Aktivierung als Endophänotyp einer schizophrenen Erkrankung diente bereits mehreren Studien als Ansatzpunkt zur Erforschung der Zusammenhänge zwischen Schizophrenie (aber auch anderen psychischen Störungen) und genetischen Polymorphismen.

Für den Längenpolymorphismus 5-HTTLPR des Serotonin-Transporter-Gens (SLC6A4) wurde bereits eine veränderte Amygdala-Aktivierung bei der Präsentation negativer emotionaler Stimuli beschrieben (Lau et al., 2009; Dannlowski et al., 2010). Dabei bewirkt eine verringerte Effektivität in der Genexpression bei gesunden Trägern des S-(short) Allels eine Hyperaktivierung der Amygdala im Gegensatz zu Trägern des L-(long) Allels. Zusätzlich werden die L-Allele durch einen weiteren Polymorphismus (rs25531) in LG und LA

unterschieden, wobei ersterer ebenfalls eine Hyperaktivierung bei Patienten mit Depressionen und Angststörungen bewirkt (Dannlowski et al., 2007 Oct. & 2008; Lau et al., 2009). Auch der SNP (Single Nucleotid Polymorphismus) (rs4680) COMT-Val158Met-Polymorphismus hat auf Chromosom 22q11 den Austausch von Guanin durch Adenosin und somit eine Änderung der Aminosäure Valin zu Methionin zur Folge. Die Enzymaktivität der Catechol-O-Methyltransferase wird auf diese Weise bis auf das Vierfache erhöht und folglich sinkt die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt (Bilder et al., 2004; Chen et al., 2004). Gesunde Träger des aktiveren Val/Val-Genotyps zeigen eine Hyperaktivität der linken Amygdala bei Präsentation ängstlicher und trauriger Gesichter (Kempton et al., 2009; Lelli-Chiesa et al., 2011). Aber auch Patienten, die an Panikstörungen leiden und mindestens ein Val-Allel tragen, zeigen bei der Verarbeitung von Angst eine gesteigerte Aktivität in der rechten Amygdala (Domschke & Dannlowski, 2010). Dennoch erbrachten weitere Studien konträre Ergebnisse, die für Träger des vermutlich für eine geringere Aktivität kodierenden Met-Allels ebenfalls eine Hyperaktivierung der Amygdala beschreiben (Rasch et al., 2010; Lonsdorf et al., 2011).

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem bereits erwähnten und 1982 erstmals beschriebenen Brain Derived Neurotrophic Growth Factor (BDNF), dessen Gen auf Chromosom 11p13 zu finden ist (Barde, 1990). Neben dem Nerve Growth Factor (NGF) und den Neurotrophinen 3 bis 6, wird er zu der Gruppe der Neurotrophine gerechnet und trägt somit durch Bindung an Tyrosinkinase-Rezeptoren und darauf folgender Induktion einer Signalkaskade zum Nervenwachstum im zentralen und peripheren Nervensystem bei. BDNF schützt dopaminerge Neuronen vor neurotoxischen Einwirkungen und ist unter anderem an der Ausbildung synaptischer Plastizität (Langzeitpotenzierung) beteiligt (Buckley, Pillai & Howell, 2011; Favalli et al., 2012). Er nimmt somit eine besondere Rolle bezüglich der Hirnentwicklung und der Verknüpfung von Lernen und Gedächtnis ein (Laske & Eschweiler, 2006; Chen et al., 2008; Buckley, Pillai & Howell, 2011). So ist einfach nachzuvollziehen, dass mehrere Studien, die sich mit der Pathogenese von psychiatrischen und neurodegenerativen Erkrankungen wie Depression, Manie, Schizophrenie, Essstörungen, Huntington-Erkrankung und

Demenz sowie Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer und amyotropher Lateralsklerose beschäftigen, auf eine Beteiligung genetischer Polymorphismen von BDNF hinweisen (Laske et al., 2006; Schulte-Herbrüggen et al., 2007; Fehér et al., 2009).

Der funktionelle SNP (Single Nucleotide Polymorphismus) (rs6265) Val66Met-Polymorphismus des BDNF-Gens beschreibt einen Basenaustausch von Guanin zu Adenin und ändert so die Aminosäure Valin an Stelle 66 zu Methionin (Virgos et al., 2001). Ribeiro et al. (2007) wiesen bereits einen Zusammenhang zwischen der Entstehung einer Major Depression und den homozygoten Met-Allel-Trägern nach. Studien zum ADHS-Syndrom konnten keinen Zusammenhang sicherstellen, wohingegen Studien zur Schizophrenie dem BDNF-Gen einen Beitrag zur Krankheitsentstehung zuschreiben (Qian et al., 2007; Schimmelmann et al., 2007). Egan et al. (2003) und Hariri et al. (2003) konnten eine durch den Val66Met-Polymorphismus reduzierte Sekretion von BDNF aus intrazellulären Vesikeln nachweisen. Dieses führte wiederum zu einer geringeren Langzeitpotenzierung, also einer schlechteren episodischen Gedächtnisleistung (Favalli et al., 2012). Gleichzeitig konnte bei Met-Allel-Trägern im Gegensatz zu homozygoten Val-Allel-Trägern eine stärkere Aktivierung des Hippocampus gemessen werden. In Kongruenz zu diesen Befunden, beschrieben Szeszko et al. (2005) und Miyajima et al. (2008) mittels Magnetresonanztomographie ein geringeres Hippocampus-Volumen sowie eine verminderte Leistung in kognitiven Tests bei Met-Allel-Trägern. Die funktionelle Magnetresonanztomographie diente der Evaluierung einer Einflussnahme des BDNF-Val66Met-Polymorphismus auf die Verarbeitung von emotionalen Reizen. Gasic et al. (2009) verwendeten eine Passive Viewing Aufgabe mit ärgerlichen, ängstlichen, freudigen, traurigen und neutralen emotionalen Gesichtern in Kombination mit einer nachfolgend durchgeführten emotionalen Bewertungsaufgabe. Dabei sollten die 16 männlichen und 13 weiblichen Normalprobanden die Verweilzeit des präsentierten Gesichtes je nach Sympathie verlängern (z.B. bei freudiger Mimik) oder verkürzen (z.B. bei ängstlicher Mimik). Die fMRT-Daten verwiesen für die Träger des Met-Allels auf eine geringere Aktivierung in der Amygdala, dem Hippocampus und dem orbitofrontalen Cortex in Reaktion auf negative Mimik. Montag et al. (2008)

zeigten für Met-Allel-Träger hingegen eine *stärkere* Aktivierung in der rechten Amygdala. Diese erfolgte bei der Darbietung von angenehmen im Vergleich zu neutralen sowie unangenehmen im Vergleich zu neutralen Bildern bei 37 (weiblichen) Normalprobandinnen. In der Studie von Montag et al. (2008) wurde ein affektives Schreckreflex-Paradigma angewendet, in dem nach den Bildern laute Geräusche dargeboten wurden. Demgegenüber beschrieben Lau et al. (2010) keine Aktivitätsänderungen in Amygdala und Hippocampus bei gesunden (weiblichen und männlichen) Jugendlichen. Hier war die Aufgabe, emotionale Gesichter (ängstliche, ärgerliche, freudige und neutrale) zu betrachten und nach der bei den Probanden subjektiv ausgelösten Furcht zu bewerten. Dabei gaben 27 an Angststörungen oder Depression erkrankte Jugendliche im Vergleich zu 31 gesunden Jugendlichen vermehrt Angst beim Betrachten der Gesichter an. Nur bei den Erkrankten konnten Effekte auf die Aktivierung in der Amygdala und im Hippocampus festgestellt werden: Met-Allel-Träger manifestierten stärkere neuronale Reaktionen auf emotionale Mimik als homozygote Val-Allel-Träger. Mukherjee et al. (2011) untersuchten schließlich 40 gesunde (weibliche und männliche) Personen und präsentierten ängstliche und neutrale Gesichter mit der Aufgabe, das Geschlecht der dargestellten Personen zu bestimmen. Insofern handelte es sich hier um eine Aufgabe, in der implizite affektive Wahrnehmungsprozesse geprüft wurden. Dabei konnte für die Met-Allel-Träger ebenfalls eine im Vergleich zu den homozygoten Val-Allel-Trägern gesteigerte Gehirnaktivität auf ängstliche Mimik festgestellt werden. Diese bezog sich hauptsächlich auf das anteriore Cingulum, den Hirnstamm und die linke Insula. Gleichzeitig konnte eine verringerte funktionelle Konnektivität einerseits zwischen dem anterioren Cingulum und dem Hippocampus und andererseits zwischen der Insula und Teilen des Kleinhirns nachgewiesen werden. In einer weiteren fMRT-Studie untersuchten Outhred et al. (2012) die Zusammenhänge zwischen Gehirnaktivität auf emotionale Bilder (Szenarien) und dem BDNF-Val66Met- sowie dem 5-HTTLPR-Polymorphismus des Serotonin-Transporters. Dabei hatten 28 weibliche Probandinnen die Aufgabe, emotionale Bilder (negative, interessante und positive) passiv zu betrachten. Die fMRT-Ergebnisse zeigten genotypenabhängige Aktivierungen beim Betrachten emotionaler Bilder im rostralen anterioren

Cingulum und in der Amygdala. Es wurde ein Haupteffekt des BDNF-Val66Met-Polymorphismus festgestellt: bei Trägern des Met-Allels wurde eine stärkere Reaktion im anterioren Cingulum bzw. in der rechten Amygdala auf emotionale Informationen als bei homozygoten Val-Allel-Trägern ermittelt. Träger des Met-Allels erreichten besonders hohe Werte, wenn sie zusätzlich das S-Allel des 5-HTTLPR-Polymorphismus vorwiesen. Wang et al. (2012) wendeten im Scanner eine „Oddball“-Aufgabe an, in der die Probanden verschiedene Bilder, welche Aufmerksamkeit erregen sowie Traurigkeit oder Neutralität vermittelten sollten, als Distraktoren sowie Kreise als Zielreize sahen und letztere in der Abfolge der Reize detektieren sollten. Die Stichprobe bestand aus 20 gesunden und 18 an einer Major Depression erkrankten Senioren (Mindestalter 60 Jahre). Auch hier zeigte sich für Träger des Met-Allels (und für Träger des S-Allels (5-HTTLPR)) eine im Vergleich zu den übrigen Genotypen gesteigerte Gehirnaktivität in Reaktion auf traurige Distraktoren. Insbesondere im dorsolateralen präfrontalen Cortex (Met-Allel) und in der Amygdala (S-Allel) manifestierten sich große Effekte. Für die Kombination von S- und Met-Allelen konnten Mehraktivierungen durch traurige Bilder im subgenualen und im posterioren Cingulum ermittelt werden.

Fasst man die Ergebnisse aus den bisher vorliegenden Imaging-Genetics-Studien zusammen, so gibt es substantielle Hinweise dafür, dass der BDNF-Val66Met-Polymorphismus emotionale Wahrnehmungsprozesse im Gehirn beeinflusst. Eine Met-Allel-Trägerschaft erscheint mit stärkeren Reaktionen auf emotionale Reize in emotionsverarbeitenden Hirnarealen (wie Amygdala, anteriores Cingulum, Insula, präfrontaler Cortex) einherzugehen. Dennoch sind die Resultate zu den Effekten des BDNF-Val66Met-Polymorphismus auf emotionale Wahrnehmungsprozesse im Gehirn nicht ganz einheitlich. Bisher wurden v.a. Stichproben von gesunden Probanden untersucht. Auch ist anzumerken, dass der die Reaktivität steigernde Effekt der Met-Allel-Trägerschaft nicht in allen Studien nachgewiesen wurde. Dabei liegen in Normalprobandenstichproben sowohl Nullbefunde (Lau et al. 2010) als auch Befunde einer größeren Responsivität bei homozygoten Val-Allel-Trägern vor (Gasic et al., 2009). Dies könnte durch Unterschiede in den angewendeten Untersuchungsparadigmen hervorgerufen sein. Möglicherweise könnten auch epistatische Beziehungen zu anderen in diesem Reaktions-

zusammenhang relevanten Neurotransmittergenen (wie dem 5-HTTLPR-Polymorphismus des Serotonin-Transporter-Gens) helfen, die Befundheterogenität zwischen den einzelnen Studien zu klären.

## 2 Fragestellung und Hypothesen

Bis jetzt liegen erst relativ wenige Studien vor, die Zusammenhänge zwischen neuronaler Verarbeitung und dem BDNF-Val66Met-Polymorphismus zeigen. Aufgrund der beschriebenen volumetrischen Veränderungen im Gehirn bei Schizophrenie, ist eine weitere Abklärung diesbezüglich naheliegend. Die vorliegende fMRT-Studie ist die erste, in der die neuronalen Korrelate von Emotionswahrnehmung bei schizophrenen Patienten in Funktion des BDNF-Val66Met-Polymorphismus untersucht werden. Diese Arbeit soll einerseits mögliche Unterschiede in der emotionalen Informationsverarbeitung zwischen gesunden und schizophrenen Probanden aufzeigen. Andererseits sollen Merkmale der Emotionsverarbeitung in Relation zu einer Met-Allel-Trägerschaft für den BDNF-Val66Met-Polymorphismus gesetzt werden. Klinisch-diagnostische und autodeskriptive Verfahren erfassen Persönlichkeitseigenschaften und kognitive Fähigkeiten der Probanden. Ein Active Viewing Paradigma dient der Untersuchung der zerebralen Aktivierungsmuster während der Wahrnehmung emotionaler Reize sowie der Aufdeckung von Unterschieden in der neuronalen Responsivität zwischen gesunden und schizophrenen Probanden. Zu diesem Zweck werden ROI- (Regions Of Interest) Analysen der Amygdala und des Hippocampus sowie zusätzlich das gesamte Gehirn abdeckende Whole Brain Analysen durchgeführt. Das Hauptaugenmerk ist auf den Vergleich zwischen schizophrenen Patienten und Normalprobanden und insbesondere auf den Effekt der Trägerschaft des BDNF-Val66Met-Polymorphismus hinsichtlich der untersuchten Variablen gerichtet. Die erhobenen Daten werden also vergleichend gegenübergestellt, sodass Aussagen über Aktivierungsmuster in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit (schizophrene vs. gesunde Probanden) und von dem Vorhandensein des BDNF-Val66Met-Polymorphismus (Met-Allel-Träger vs. Non-Met-Allel-Träger) getroffen werden können. Letzterer könnte einen entscheidenden Faktor für Veränderungen von neurokognitiven Funktionen bzw. Erlebens- und Verhaltensmerkmalen darstellen.

Aktivitätssteigerungen in Reaktion insbesondere auf negative emotionale Reize wurden in den emotionsverarbeitenden Hirnregionen (z.B. Amygdala) einerseits

bei an Schizophrenie erkrankten Personen bzw. für Schizophrenie besonders vulnerablen Personen (Fernandez-Egea et al., 2010; Rauch et al., 2010; Van Buuren et al., 2011) und andererseits bei Trägern des Met-Allels in Stichproben von v.a. Normalprobanden bzw. Jugendlichen mit Angststörungen und Depressionen (Montag et al., 2008; Lau et al., 2010; Mukherjee et al., 2011; Outhred et al., 2012; Wang et al., 2012) festgestellt. Es wird angenommen, dass die schizophrenen gegenüber den gesunden Probanden stärkere Aktivierungen in Amygdala und Hippocampus auf emotionale Mimik zeigen und dass eine Met-Allel-Trägerschaft im Vergleich zu einer Nicht-Met-Allel-Trägerschaft zu stärkeren Aktivierungen auf emotionale Mimik führt. Die Dauer der Erkrankung könnte bei Met-Allel tragenden Patienten verlängert sein. Es wird angenommen, dass mithilfe des Active Viewing Paradigmas eine Hyperaktivierung bei Met-Allel-Trägern in der Amygdala und im Hippocampus aufgedeckt werden könnte. Dabei ist bei der Darbietung emotional negativer (ängstlicher) Gesichter ein stärkerer Effekt anzunehmen als bei freudigen Gesichtern. Da bei der Schizophrenie am ehesten multifaktorielle Ätiologiemodelle ursächlich sind, könnten die Effekte des BDNF-Val66Met-Polymorphismus (Met-Allel-Trägerschaft) eher moderat ausfallen.

### 3 Methodik

Diese Arbeit wurde im Rahmen des DFG-Projekts „Automatische Emotionsverarbeitung bei Schizophrenie: Korrelate funktioneller Bildgebung und Beziehung zu sozialem Verhalten (SU 222/5-1)“ erstellt, das an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Kooperation mit dem Institut für Klinische Radiologie des Universitätsklinikums Münster durchgeführt wurde. Hierbei werden an Schizophrenie erkrankte Patienten und Normalprobanden mit Hilfe verschiedener Testinstrumente auf ihre Fähigkeiten zur Wahrnehmung von Emotionen untersucht. Diverse klinisch-diagnostische und autodeskriptive Fragebögen sowie die funktionelle Magnetresonanztomographie kommen zum Einsatz. Alle Probanden wurden bezüglich einer Reihe von die Krankheitsentstehung beeinflussenden Polymorphismen genotypisiert. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit einem Teil der psychologischen Testung sowie mit einigen Ergebnissen aus dem fMRT-Paradigma Active Viewing. Schließlich werden Zusammenhänge mit dem BDNF-Val66Met-Polymorphismus exploriert – auch in Funktion der Gruppenzugehörigkeit der Probanden (Patienten vs. Kontrollen).

Im Folgenden werden sowohl die homozygoten (Met/Met) als auch die heterozygoten (Met/Val) Träger des BDNF-Val66Met-Polymorphismus in einer Genotypengruppe zusammengefasst und als Met-Allel-Träger bezeichnet. Diese werden den homozygoten Trägern des Val-Allels gegenübergestellt (Non-Met-Allel-Träger).

#### 3.1 Stichprobe

Zur Durchführung dieser Studie wurden einerseits mittels Aushängen in öffentlichen Gebäuden und Anzeigen in Zeitungen 45 gesunde Probanden sowie andererseits 34 schizophrene Patienten aus den Patientenkollektiven der Klinik am Schlossgarten Dülmen, der Alexianer-Klinik Maria Brunn in Amelsbüren und des Universitätsklinikums Münster rekrutiert.

Die Teilnehmer waren zwischen 18 und 55 Jahren alt, hatten keine gravierenden (weiteren) psychiatrischen, neurologischen und internistischen Begleiterkrankungen, keinen Zustand nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma mit Bewusstseinsverlust sowie nach Elektrokonvulsionsbehandlung und sie gaben keinen Drogenkonsum in den letzten sechs Monaten an. Weitere Ausschlusskriterien speziell für die magnetresonanztomographische Untersuchung waren Metall- oder elektronische Implantate, Schwangerschaft oder Klaustrophobie. Die Patienten hatten eine sowohl nach DSM-IV als auch nach ICD-10 diagnostizierte schizophrene Erkrankung (F20.-) und wurden nach Alter und Geschlecht mit den Normalprobanden gematcht. Alle Patienten nahmen Antipsychotika der zweiten Generation ein, zwölf Patienten erhielten zusätzlich Antidepressiva, weitere vier erhielten typische Antipsychotika, drei erhielten Antikonvulsiva und einer erhielt Lithium. Zur genaueren Einschätzung der individuellen Erkrankungssymptomatik, wurden die Scale for the Assessment of Negative Symptoms, die Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SANS, Andreasen, 1989; SAPS, Andreasen, 1984; Andreasen et al., 1995) sowie ein Fragebogen, welcher die Erkrankungsdauer und die Intensität der sozialen Kontakte festhielt, vorgegeben. Alle Teilnehmer waren deutsche Muttersprachler und hatten einen normalen oder einen auf normal korrigierten Visus. Mittels des NEO-Fünf-Faktoren-Inventars und des strukturierten klinischen Interviews nach DSM-IV wurden verschiedene Persönlichkeitsdimensionen erfasst beziehungsweise das Vorhandensein einer psychiatrischen (Begleit-)Erkrankung der Achse I ausgeschlossen (NEO-FFI, Borkenau & Ostendorf, 2008; SKID-I, Wittchen, Zaudig & Fydrich, 1997). Zur Messung von Depressivität wurde das Beck Depressionsinventar, zur Testung der situationsunabhängigen Ängstlichkeit (Trait-Angst), der sozialen Anhedonie, des momentanen Gefühlszustandes und der sozialen Angst wurden das State-Trait-Angst-Inventar, die Soziale Anhedonie Skala, die Differentielle Affektskala sowie die Social-Interaction-Anxiety-Scale angewandt (BDI-II, Beck, Steer & Brown, 2009; STAI, Trait-Version, Laux et al., 1981; SAS, Chapman, Chapman & Raulin, 1976; DAS, Merten & Krause, 1993; SIAS, Mattick & Clarke, 1998; Peters, 2000). Der multidimensionale Einsamkeitsfragebogen, die Paranoid-Depressivitätsskala und der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest erfassten Aspekte der

interpersonellen Beziehungen, das Vorhandensein paranoider oder depressiver Persönlichkeitszüge sowie die verbale Intelligenz (MEF, Schwab, 2001; PD-S, Von Zerssen, 1976; MWT-B, multiple choice vocabulary intelligence test, Lehrl, 2005). Mithilfe des Trail Making Tests wurden schließlich die kognitiven Fähigkeiten sowie die exekutiven Funktionen und mithilfe des Handedness-Questionnaire die Händigkeit der Probanden erfasst (TMT, Bowie & Harvey, 2006; H-Q, Raczkowski, Kalat & Nebes, 1974). Alle Patienten wurden vor Beginn der Testung über etwaige Risiken im Besonderen im Rahmen der Magnetresonanztomographie aufgeklärt. Sie erhielten ein Merkblatt und unterschrieben Einwilligungserklärungen zur bildgebenden sowie zur genetischen Testung. Die Patienten erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung in Höhe von 50€, die Normalprobanden erhielten 40€.

Diese Studie wurde im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt (überarbeitete Version von 1989). Die zuständige Ethikkommission in Münster erhob keine Bedenken gegen die Durchführung der Untersuchung.

### 3.2 Genotypisierung

Die Genotypisierung für den BDNF-Val66Met-Polymorphismus erfolgte durch das Labor für molekulare Psychiatrie der Universität Münster aus der DNA eines jeden Probanden, welche aus venösem EDTA-antikoaguliertem Blut extrahiert wurde. Alle Normalprobanden und Patienten wurden, je nachdem ob sie Träger des Polymorphismus waren oder nicht, zwei Subgruppen zugeordnet. Hierbei bildeten sich jeweils für die Patienten und die Kontrollen eine Gruppe mit dem Met-Allel (homozygot Met/Met und heterozygot Met/Val) und eine Gruppe ohne das Met-Allel (homozygot Val/Val).

### 3.3 fMRT-Experiment

#### 3.3.1 fMRT-Messung

Die Probandentestung erfolgte mittels eines 3 Tesla MR-Tomographen (Gyrosan Intera 3,0 T, Philips Medical Systems, Best, NL), welcher sich im Haus Rosenbach am Institut für klinische Radiologie Münster befindet. Dabei wurden mittels 212 Scans, die jeweils 25 Schichten beinhalteten (Matrix 64\*63; Auflösung 3.6\*3.6\*3.5mm; Wiederholungszeit= 2.5s; Echozeit= 35ms; Flipwinkel= 90°), T2\* gewichtete Daten erhoben. Zur Optimierung der Bildqualität sowie des Signal-Rausch-Verhältnisses fand eine Vorverarbeitung der fMRT-Daten statt. Dieser Vorgang beinhaltete das Realignment sowie das Unwarping, welche der Bewegungskorrektur dienten und die Bilder möglichst genau aufeinander abbilden sollten. Danach erfolgte eine räumliche Normalisierung auf ein Standard-Gehirn, welches vom Montreal Neurological Institute (MNI) festgelegt wurde. Dies beinhaltet eine Korrektur der Voxel-Größe auf 2\*2\*2mm sowie eine Korrektur der Rotation, der Verschiebung und der Verzerrung. Zuletzt fand das Smoothing statt, das einzelne Voxel an ihre benachbarten Voxel angleicht, damit in der Summe eine Aussage über die Funktionalität dieses Bereiches gemacht werden kann (Gauß'scher Kernel= 8mm).

#### 3.3.2 Active Viewing Paradigma: Stimuli und Prozedur

Im Folgenden wird das Active Viewing Paradigma, wie es bereits von Dannlowski et al. (2007 Jan.) in ähnlicher Form beschrieben wurde, genauer erläutert. Bei der ursprünglichen Testung bestand dieses aus zwei verschiedenen Teilen. Im ersten Teil wurden Gesichter mit emotionalem Ausdruck maskiert (subliminal) und im zweiten Teil unmaskiert (supraliminal) gezeigt. In der vorliegenden Arbeit werden die supraliminalen Sequenzen beschrieben und deren Ergebnisse dargestellt.

Die verwendeten Bilder stammen aus dem Karolinska Directed Emotional Faces Katalog und zeigen jeweils zehn männliche und weibliche Schauspieler, welche die Emotionen Angst, Ekel und Freude beziehungsweise keine Emotion (Bedingung

neutral) darstellen (KDEF, Lundqvist & Litton, 1998). Die Probanden wurden gebeten, die verschiedenen Bildsequenzen aufmerksam zu betrachten. Hierzu wurden ihnen die Bilder im Blockformat von 33 Sekunden Länge präsentiert, die für jeweils 533 Millisekunden zufällig ausgewählte Gesichtsausdrücke einer emotionalen Qualität zeigten. Im Verlauf der Untersuchung wurden die verschiedenen Blöcke systematisch permutiert, sodass jede Emotion zweimal gezeigt und die finale Gesamtdauer des „supraliminalen Experiments“ 8 Minuten und 48 Sekunden betrug.

### 3.4 Untersuchungsinstrumente

#### 3.4.1 Klinisch-diagnostische Verfahren

##### 3.4.1.1 Strukturiertes klinisches Interview (SKID-I)

Zur Diagnostik einer Schizophrenie bei den erkrankten Probanden und zum Ausschluss psychischer Störungen bei den gesunden Probanden wurde das strukturierte klinische Interview für DSM-IV angewandt (Wittchen, Zaudig & Fydrich, 1997). In die Diagnostik flossen Informationen von betreuenden Ärzten und Therapeuten sowie aus Krankenakten ein. Das DSM-IV Interview erfasste Angst-, Anpassungs- und Essstörungen, affektive und somatoforme Störungen sowie Störungen durch die Einnahme psychotroper Substanzen. Zusätzlich dienten die im Folgenden beschriebenen Verfahren der genaueren Spezifizierung der individuellen Erkrankungssymptomatik.

##### 3.4.1.2 Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)

Die SANS (Andreasen, 1989) erfasste Symptomkomplexe, welche Negativsymptome bei schizophrenen Patienten aufdecken und in sechs Ausprägungsgraden von 0 (nicht vorhanden) bis 5 (stark ausgeprägt) beurteilen sollten. Dazu gehörten fünf Subskalen mit insgesamt 24 Items, durch die die Symptome Affektverflachung und Affektstarrheit, Alogie, Abulie und Apathie,

Anhedonie und Asozialität sowie Aufmerksamkeitsstörungen bewertet wurden. Die hauptsächlich der affektiven Negativsymptomatik zuzuschreibenden Symptome Affektverflachung und Anhedonie wurden hier besonders mit sechs (starrer Gesichtsausdruck, verminderte Spontanbewegung, Verarmung der Ausdrucksbewegung, geringer Augenkontakt, fehlende affektive Auslenkbarkeit und Mangel an vokaler Ausdrucksfähigkeit) beziehungsweise vier (Freizeitvergnügen und Aktivitäten, sexuelles Interesse, Fähigkeit, Intimität und Nähe zu fühlen, Verhältnis zu Freunden und Bekannten) Items erfasst.

#### 3.4.1.3 Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)

Die SAPS (Andreasen, 1984) entspricht in ihrem Aufbau psychometrisch der SANS (Andreasen, 1989). Auch hier wurden mittels Subskalen insgesamt 34 Items vorgegeben und anhand einer sechsstufigen Rating-Skala bewertet (Range: 0 bis 5 Punkte). Auf diese Weise konnten die positiven Symptomkomplexe Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Verhaltensauffälligkeiten sowie formale Denkstörungen evaluiert werden. Die SAPS wurde durch die Subskala unangemessener Affekt ergänzt.

#### 3.4.1.4 Sozialkontakte

Alle Patienten wurden nach der Häufigkeit und der Gesamtdauer des derzeitigen sozialen Kontaktes zu ihren Familienangehörigen, Freunden und Bekannten und Mitpatienten befragt. Dabei wurde nach der Kontaktfrequenz in der letzten Woche und der Frequenz im Allgemeinen unterschieden. Auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 100 (sehr stark) wurden die Lust auf ein geselliges Beisammensein und die Fähigkeit, aktiv auf Mitmenschen zuzugehen, beurteilt.

### 3.4.2 Kognitive Leistungstests

#### 3.4.2.1 Aktuelle Konzentrations- und Merkfähigkeit

Vor Beginn der fMRT-Messung beurteilten die Probanden selbst ihre aktuelle Konzentrations- sowie Merkfähigkeit (schlecht, mittel, gut).

#### 3.4.2.2 Trail Making Test (TMT)

Eventuell bestehende kognitive Leistungsdefizite sowie Einschränkungen der exekutiven Funktionen bei den Probanden konnten durch dieses Screeninginstrument aufgedeckt werden (Bowie & Harvey, 2006). Es wurden zwei Untertests vorgegeben, wobei jeweils die Zeit in Sekunden zur Erfüllung der Aufgabe gemessen wurde (vgl. Reitan, 1979). In Teil A wurde der Proband aufgefordert, verstreut liegende Zahlen auf einem Blatt Papier in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. In Teil B kam erschwerend ein Wechsel zwischen Zahlen- und Buchstaben-Folgen hinzu.

#### 3.4.2.3 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)

Der MWT-B diente der Einschätzung des verbalen Intelligenzniveaus der Probanden (Lehrl, 2005). Diese wurden aufgefordert, aus 37 Items jeweils ein reales unter vier weiteren fiktiven Worten zu identifizieren. Aus der Anzahl der richtigen Antworten konnte auf die verbale Intelligenz der Probanden im Vergleich zu Normstichproben geschlossen werden.

### 3.4.3 Autodeskriptive Verfahren

#### 3.4.3.1 NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI)

Dieses Persönlichkeitsinventar erfasste die fünf Hauptdimensionen der Persönlichkeit (Borkenau & Ostendorf, 2008). Neurotizismus, Intro- vs. Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit der Probanden wurden mithilfe von insgesamt 60 Items und einer fünfstufigen Rating-Skala (starke Ablehnung, Ablehnung, neutral, Zustimmung, starke Zustimmung) erhoben.

#### 3.4.3.2 Beck Depressionsinventar (BDI-II)

Dieser Test wurde entwickelt, um depressive Symptome bei Patienten ab dem 13. Lebensjahr zu erfassen und im Verlauf abzubilden (Beck, Steer & Brown, 2009). Mittels 21 Items wurden jeweils spezifische Symptome einer Depression erfragt, welche die Patienten auf einer Skala von 0 (Abwesenheit eines Symptoms) bis 3 (Vorhandensein eines Symptoms) in ihrer Ausprägung bewerten sollten. Zu den erfassten Symptomen zählen Traurigkeit, Pessimismus, frühere Misserfolge, Verlust von Freude, Schuldgefühle, Gefühle, bestraft zu werden, Abneigung gegen sich selbst, Selbstvorwürfe, Selbstmordgedanken oder -wünsche, Weinen, Unruhe, Interessenlosigkeit, Entschlussunfähigkeit, Wertlosigkeit, Verlust an Energie, Veränderungen der Schlafgewohnheiten, Reizbarkeit, Veränderungen des Appetits, Konzentrationsschwierigkeiten, Müdigkeit und Verlust des Interesses an Sexualkontakten. Der ermittelte Gesamt-Score ergab Hinweise auf das Vorhandensein eines leichten, mittelgradigen oder schweren depressiven Syndroms.

#### 3.4.3.3 State-Trait-Angst-Inventar (STAI)

Mittels des STAI wurden Angst als Zustand (State-Angst) und Angst als persönliche situationsunabhängige Eigenschaft (Trait-Angst) unterschieden (Laux et al., 1981). Hierzu existierten zwei Skalen mit jeweils 20 Items und vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten (nie, selten, oft, immer). In der vorliegenden Studie verwendeten wir lediglich den Trait-Fragebogen.

#### 3.4.3.4 Soziale Anhedonie Skala (SAS)

Die SAS beinhaltete 40 Items und erfasste Defizite in dem Empfinden von Freude durch nicht-physische Stimuli, wie interpersonalen Kontakt zum Beispiel durch die Anwesenheit von Freunden oder durch sozialen Austausch (Chapman, Chapman & Raulin, 1976). Die Probanden bewerteten die jeweiligen Items dichotom mit Zustimmung oder Ablehnung. Die SAS erhob somit anhedone Persönlichkeitszüge, die Teil einer Vulnerabilität für schizophrene Erkrankungen darstellen könnten.

#### 3.4.3.5 Differentielle Affektskala (DAS)

Zur Beschreibung des momentanen Gefühlszustandes der Probanden während der magnetresonanztomographischen Untersuchung wurde die DAS herangezogen (Merten & Krause, 1993). Sie erfasste mithilfe von 30 Emotionsbegriffen (Eigenschaftswörter) das Vorhandensein von zehn sogenannten Basisemotionen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Subskalen für die Emotionen Angst (erschreckt, ängstlich, furchtsam) und Freude (vergnügt, erfreut, fröhlich) ausgewertet. Die Probanden bewerteten auf einer vierstufigen Skala (gar nicht, etwas, ziemlich, völlig) die momentane Intensität des Vorliegens einer bestimmten Emotion.

#### 3.4.3.6 Allgemeine Fragen zur Emotionswahrnehmung

Um einen genaueren Eindruck über die subjektiv empfundene Wahrnehmung von emotionaler Mimik im Alltag bei den Probanden zu erlangen, wurde dieser Fragebogen von dem wissenschaftlichen Mitarbeiter Herrn Dipl.-Psych. Christian Lindner (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Münster) entwickelt. Auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 100 (sehr stark) bewerteten die Probanden sich selbst hinsichtlich ihrer Sensibilität für emotionalen Gesichtsausdruck und der Fähigkeit, bestimmte Emotionen oder Gefühle bei anderen Menschen zu erkennen. Zusätzlich wurden eventuelle hiermit zusammenhängende Probleme im Alltag erfasst.

#### 3.4.3.7 Social-Interaction-Anxiety-Scale (SIAS)

Dieser Fragebogen wurde ursprünglich entwickelt, um die Prävalenz, die Schwere und das Outcome von Patienten mit Sozialphobie und sozialen Angststörungen zu messen (Mattick & Clarke, 1998). Auf der SIAS bewerteten die Probanden 20 Aussagen auf einer Skala von 0 (trifft überhaupt nicht auf mich zu) bis 4 (trifft sehr stark auf mich zu). Ein bestimmter Gesamt-Score indizierte das Ausmaß an sozialer Phobie und ein weiterer Gesamt-Score verwies auf das Ausmaß an sozialer Ängstlichkeit.

#### 3.4.3.8 Multidimensionaler Einsamkeitsfragebogen (MEF)

Mithilfe dieses Erhebungsinstrumentes wurden die Beziehungen und Einstellungen der Probanden zu sich selbst und zu anderen Menschen getestet (Schwab, 2001). Der MEF erfasste die Unfähigkeit zum Alleinsein, die soziale Einsamkeit und die emotionale Einsamkeit mit eigenen Subskalen. Dabei gab es bezüglich der 37 Items fünf Bewertungsmöglichkeiten (vollkommene Zustimmung, überwiegende Zustimmung, unentschieden, überwiegende Ablehnung, vollkommene Ablehnung).

#### 3.4.3.9 Handedness-Questionnaire (H-Q)

Mithilfe dieses Fragebogens konnte eine Aussage über die Händigkeit (rechts, links oder beidseits) der Probanden gemacht werden (Raczkowski, Kalat & Nebes, 1974). Es wurden 14 Items, welche sich hauptsächlich auf mit der Hand ausgeführte Tätigkeiten bezogen, erfragt, wobei 13 gleiche Antworten für eine bestimmte Hand-Präferenz sprachen.

### 3.5 Versuchsdurchführung

Zur Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Normalprobanden zuerst telefonisch interviewt, danach wurden ein Termin für die Testung sowie ein weiterer Termin für die Nachtestung und die Abgabe der oben genauer beschriebenen Fragebögen zur autodeskriptiven Einschätzung vereinbart. Die Patienten erhielten diese bereits ein bis drei Tage vor der Testung. Noch vor Beginn der Versuchsdurchführung wurden bei den Probanden mittels der beschriebenen klinisch-diagnostischen Untersuchungsinstrumente der psychische Status dokumentiert sowie die momentane kognitive Leistungsfähigkeit grob erfasst. Die Einverständniserklärungen für die fMRT-Messung wurden von allen Probanden unterschrieben. Zudem erhielten sie eine schriftliche Beschreibung des Versuchsablaufs und ein Merkblatt zur Teilnahme an der Studie. Es erfolgte eine nochmalige ausführliche mündliche Schilderung der Aufgaben sowie eine Vorweg-Demonstration der später im MRT zu absolvierenden Tests am Computer. Alle magnetischen Gegenstände wurden vor der MRT-Untersuchung abgelegt und die Probanden wurden gebeten auf der Liege im Magnetresonanztomographen Platz zu nehmen. Des Weiteren wurden sie mit insgesamt vier Druckknöpfen auf zwei Tastern, die der Messung der Reaktionszeit und der Bildbewertung dienten, vertraut gemacht sowie mit einem Kopfhörer mit Mikrofon und mit einem Alarmknopf für Notfälle ausgestattet. Falls sie wünschten, erhielten sie zusätzlich Ohrstöpsel. Damit die Probanden die Aufgaben auch im Liegen absolvieren konnten, wurden die Aufgabenstellungen mithilfe eines Spiegelsystems von einem im Nebenraum stehenden Computer an das Ende eines hoch auflösenden Scanners

projiziert (Sharp XG-PC10XE-Projektor). Da im Rahmen des Gesamtprojektes neben dem für diese Arbeit relevanten Active Viewing Paradigma noch weitere Paradigmen sowie eine ca. 15-minütige T1-gewichtete anatomische Sequenz durchgeführt wurden, betrug die Gesamtaufenthaltsdauer im MR-Tomographen ca. 45 Minuten. Im Anschluss erfolgte eine Nachtestung an einem im Nachbarraum untergebrachten Computer, welche die individuelle Wahrnehmung von Emotionen bei jedem Probanden prüfte sowie erfragte, ob die Teilnehmer die emotionalen Gesichtsausdrücke aus dem Active Viewing Paradigma erinnerten. Dazu absolvierten diese eine Aufgabe zur Emotionsidentifikation, während der eine Zuordnung von emotionalen Gesichtern zu den Emotionsausdrücken Angst, Furcht, Ekel, Freude und „neutral“ getroffen werden sollte. Des Weiteren wurde der Implizite Assoziationstest vorgegeben, um indirekt die Persönlichkeitsmerkmale Neurotizismus und Extraversion zu erfassen (Greenwald, McGhee & Schwartz, 1998). Nach gesonderter Einwilligung für die Aufbewahrung der Blutproben im Rahmen von Forschungszwecken, wurden den Probanden schließlich zwei EDTA-Serum Blut-Proben für die genetische Analyse entnommen.

### 3.6 Datenanalyse

#### 3.6.1 Angewandte statistische Methoden

Die statistische Analyse der Studiendaten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 20. Hierzu wurden die soziodemographischen Daten, die Ergebnisse der Fragebögen, der fMRT-Messung sowie der Genotypisierung in Tabellen erfasst und mithilfe von t-Tests für unabhängige Stichproben und  $\chi^2$ -Tests statistisch ausgewertet. Die anhand der SANS und der SAPS erhobenen Patientendaten wurden mittels t-Tests für unabhängige Stichproben analysiert, da hier jeweils nur eine dichotome unabhängige Variable (Genotypisierung) vorlag. Mithilfe von univariaten parametrischen multifaktoriellen Varianzanalysen (ANOVA, analysis of variance) wurde geprüft, ob und welche Effekte die Variablen Probandengruppe und Genotyp auf die psychometrischen, soziodemographischen und fMRT-

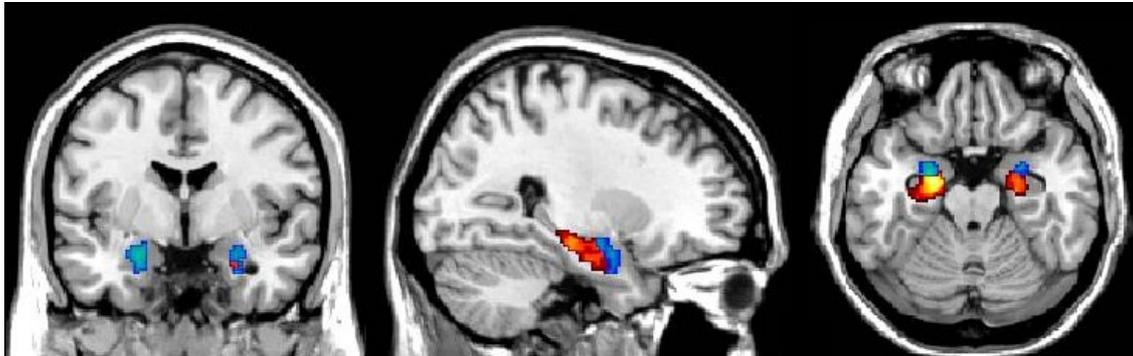
Aktivierungsdaten haben. Zur Analyse der fMRT-Daten wurde ein Full Factorial Design mit SPM5 (Statistical Parametric Mapping) erstellt. Darüber hinaus konnten diverse beeinflussende Faktoren, wie das Alter, die Erkrankungsdauer und die Medikation, kontrolliert werden. Ein besonderes Augenmerk wurde bei der fMRT-Datenanalyse auf die Ergebnisse unter den Bedingungen Reaktion auf Angst-Mimik und Reaktion auf Freude-Mimik gerichtet, wobei hier Amygdala und Hippocampus Regions Of Interest waren.

### 3.6.2 fMRT-Auswertungsmethoden

Wir verwendeten das Auswertungsprogramm Statistical Parametric Mapping, das auf der Grundlage von MATLAB (MATrix LABoratory) arbeitet, um die neuronalen Aktivierungsdaten statistisch auszuwerten (SPM5, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Die verschiedenen mimischen Ausdrücke (ängstlich, freudig, angeekelt und neutral) des Active Viewing Paradigmas wurden anhand ihrer hämodynamischen Antwortfunktion modelliert. Im Rahmen der First-Level-Analyse wurden die zeitliche Abfolge des Active Viewing Paradigmas und die einzelnen Sequenzen in einem Blockdesign in SPM festgehalten. Die so entstandene Design-Matrix beruht auf einer linearen Funktion, welche die neuronalen Aktivitätscluster eines jeden Probanden im Vergleich zu den Daten des Studiendesigns beschreibt. Des Weiteren wurde eine Second-Level-Analyse erstellt, welche auf den bereits gewonnenen Daten der First-Level-Analyse aufbaute und Gruppenvergleiche erlaubte.

Die vorliegende Arbeit fokussiert hauptsächlich auf die Aktivierungen der Amygdala und des Hippocampus als besonders zentrale Bereiche für die Wahrnehmung und Enkodierung von Emotionen im Rahmen des Active Viewing Paradigmas. Weitere im Untersuchungszusammenhang wichtige Areale sind Insula, anteriores Cingulum, Gyrus parahippocampalis und mittlerer Frontallappen. Der Automated Anatomical Labeling-Atlas aus dem WFU PickAtlas wurde verwendet, um diese Hirnareale in einer Maske als Regionen von Interesse (ROI) zu definieren (AAL-Atlas, Tzourio-Mazoyer et al., 2002; Maldjian et al., 2003) (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1:  
Darstellung von Mehraktivierungen in der Amygdala (blau) und im Hippocampus (rot) mit Hilfe des AAL

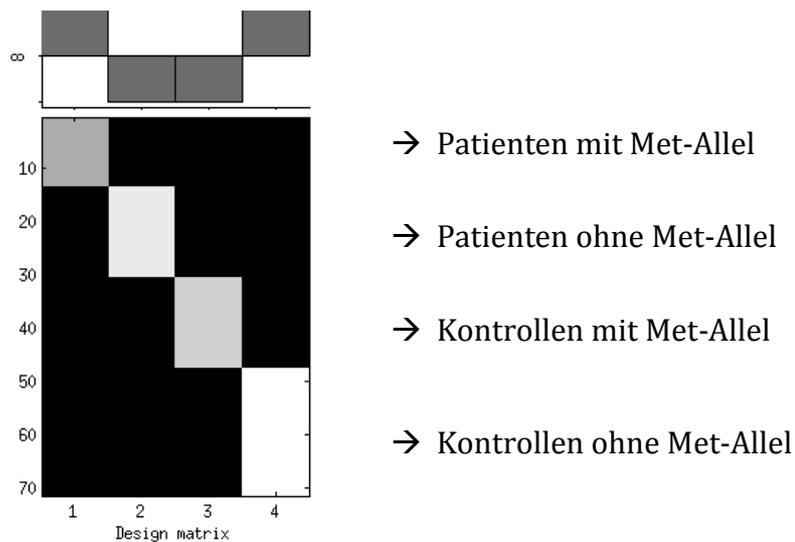


Mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  wurden für verschiedene Hirnareale Schwellenwerte mithilfe des AlphaSim Verfahrens, welches eine MonteCarlo-Simulation ( $n = 1000$ ) durchführt, aus der REST-Toolbox berechnet (Forman et al., 1995). Dieses Vorgehen ergab eine Clustergröße von  $k = 38$  Voxel für die Amygdala,  $k = 84$  Voxel für den Hippocampus,  $k = 80$  Voxel für den Gyrus parahippocampalis,  $k = 165$  Voxel für das anteriore Cingulum,  $k = 145$  Voxel für die Insula und  $k = 262$  Voxel für den mittleren frontalen Gyrus (Standard-Voxel-Größe =  $2 \times 2 \times 2$  mm; Gauß'scher Kernel = 8 mm FWHM). Cluster-Größen oberhalb dieser Werte haben eine weniger als 5%ige Wahrscheinlichkeit, dass ein falsch positives Ergebnis vorliegt, und verweisen also auf statistisch signifikante Aktivierungseffekte.

Darüber hinaus wurde ebenfalls im Rahmen einer Second-Level-Analyse ein bereits oben erwähntes Full Factorial  $2 \times 2$  Design erstellt, welches für eine ausgewählte Bedingung (ängstliche bzw. freudige vs. neutrale Mimik) neuronale Effekte von Gruppen- und Genotypen-Zugehörigkeit aufdeckt (siehe Abbildung 2). Die Effekt-Bedingung „Interaktion Gruppe  $\times$  Genotyp“ prüft, ob der BDNF-Val66Met-Genotyp einen anderen Einfluss auf die Patienten hat als auf die Kontrollen. Der „Haupteffekt der Gruppe“ stellt Patienten und Kontrollen und der „Haupteffekt des Genotyps“ Probanden mit und ohne Met-Allel in einen Vergleich. Der „Effekt der Bedingung“ beschreibt, ob überhaupt über alle Probanden hinweg Veränderungen der neuronalen Aktivität bei einer bestimmten Bedingung (z.B. ängstliche vs. neutrale Mimik) vorliegen.

Für die jeweiligen Kontraste erfolgte eine zweiseitige Testung, das heißt, dass sowohl die positiven als auch die negativen Effekte bestimmt wurden.

Abbildung 2:  
Design-Matrix des Full Factorial Designs für die positive Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und Genotyp



Damit auch eventuelle Aktivierungseffekte des Genotyps in anderen anatomischen Hirnregionen aufgedeckt werden konnten, kamen schließlich zusätzliche Whole Brain Analysen ( $p_{\text{unkorrigiert}} < .001$ ; Clustergröße  $k \geq 15$ ) zum Einsatz.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Merkmale der Stichprobe

Im Folgenden werden Effekte hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit (Patienten vs. Kontrollen) sowie des Genotyps (Met-Allel vs. Non-Met-Allel) auf verschiedene untersuchte Variablen exploriert. In den jeweiligen Abschnitten sind Tabellen dargestellt, die die erhobenen Variablen beschreiben (Mittelwerte, Standardabweichungen, Häufigkeiten bzw. interferenzstatistische Ergebnisse).

Bei der Auswertung der soziodemographischen Merkmale mussten aufgrund uneindeutiger Angaben in den Fragebögen zwei Kontrollen ausgeschlossen werden. Während der Erhebung der fMRT-Daten wurden bei insgesamt vier Patienten starke Bewegungsartefakte (zwei Fälle), passiv aggressives Verhalten oder eine Panikattacke festgestellt, was zu einem Untersuchungsausschluss führte. Fünf Kontrollen zeigten Bewegungsartefakte (zwei Fälle) oder in der psychopathologischen Testung den Verdacht auf eine Depression (drei Fälle) und mussten ebenfalls ausgeschlossen werden. Somit umfasste die finale Stichprobe für die Untersuchung neuronaler Korrelate 40 Normalprobanden und 30 an Schizophrenie erkrankte Patienten.

#### 4.1.1 Soziodemographische Merkmale

Die Gruppen der Patienten und der Kontrollen unterschieden sich nicht signifikant in ihrer genetischen Ausstattung bezüglich des BDNF-Genotyps ( $\chi^2(1, N=79)=.002, p=.967$ ). Die homozygoten und die heterozygoten Träger des Met-Allels wurden aufgrund der geringen Anzahl der homozygoten Träger in einer Genotypengruppe zusammengefasst. Schließlich beinhaltete die Patientengruppe 13 Met-Allel-Träger sowie 21 Non-Met-Allel-Träger und die Kontrollgruppe 17 Met-Allel-Träger und 28 Non-Met-Allel-Träger. Innerhalb der Genotypengruppen wurden jeweils mehr männliche Teilnehmer getestet, ihre Zusammensetzung wich jedoch in Bezug auf das Alter und das Geschlecht nur gering voneinander ab (siehe Tabellen 1 bis 3).

Tabelle 1:  
Zusammensetzung des Probanden-Kollektivs bezüglich des BDNF-Genotyps

	<i>Anzahl</i>	<i>Met/Met</i>	<i>Met/Val</i>	<i>Val/Val</i>
<i>Patienten</i>	34	2	11	21
<i>Kontrollen</i>	45	0	17	28

Zwischen den Untersuchungsgruppen (Patienten vs. Kontrollen) gab es keine Differenzen hinsichtlich der Zusammensetzung des Alters, des Geschlechts, des Familienstandes und des Schulabschlusses. Der Beschäftigungsstatus zeigte eine signifikant höhere Arbeitslosigkeit oder Berentung für die Patienten als für die Kontrollen. Auch die Anzahl der studierenden oder auszubildenden Probanden war bei den Kontrollen höher als bei den Patienten (siehe Tabelle 2). Die Zusammensetzung der Genotypen unterschied sich nicht hinsichtlich des Alters und des Geschlechts. In Bezug auf Familienstand, Schulabschluss und Beschäftigungsstatus konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden (siehe Tabellen 2 und 3).

Tabelle 2:

Soziodemographische Merkmale des Probanden-Kollektivs in Abhängigkeit von Untersuchungsgruppe und Genotyp

	<i>Patienten mit Met-Allel</i> N= 13	<i>Patienten ohne Met-Allel</i> N= 21	<i>Kontrollen mit Met-Allel</i> N= 16	<i>Kontrollen ohne Met-Allel</i> N= 27
<i>Alter</i>	(M=) 28.00 (SD=) 7.84	32.00 8.01	30.94 6.53	30.00 10.40
<i>Geschlecht (m/w)</i>	10/3	15/6	10/5	16/6
<i>Familienstand (leidig/verheiratet oder eheähnlich)</i>	13/3	18/3	9/6	19/3
<i>Schulabschluss (keiner oder Sonder- oder Hauptschule/ mittlere Reife/ (Fach)-Abitur)</i>	2/4/7	4/7/10	0/7/8	1/1/20
<i>Beschäftigungsstatus (arbeitslos oder berentet/ berufstätig/ Ausbildung oder Student/ sonstiges)</i>	4/2/6/1	11/4/4/1	1/9/5/0	0/9/13/0

N= Anzahl der Probanden; M= Mittelwert; SD= Standardabweichung (*kursiv*)

Tabelle 3:

Vergleich zwischen den Untersuchungsgruppen (schizophren vs. gesund) bzw. Genotypgruppen (Met- vs. Non-Met-Allel-Träger) hinsichtlich soziodemographischer Merkmale anhand von t-Tests und Chi<sup>2</sup> -Tests: interferenzstatistische Resultate

	<i>Vergleich zwischen Untersuchungsgruppen</i>	<i>Vergleich zwischen Genotypgruppen</i>
<i>Alter</i>	t (77)=.128, p=.899	t (77)=-1.451, p=.151
<i>Geschlecht</i>	Chi <sup>2</sup> (1, N=79)=.000, p=.984	Chi <sup>2</sup> (1, N=79)=.000, p=.989
<i>Familienstand</i>	Chi <sup>2</sup> (2, N=79)=2.56, p=.278	Chi <sup>2</sup> (2, N=79)=1.18, p=.555
<i>Schulabschluss</i>	Chi <sup>2</sup> (4, N=79)=8.106, p=.088	Chi <sup>2</sup> (4, N=79)=3.30, p=.508
<i>Beschäftigungsstatus</i>	Chi <sup>2</sup> (7, N=79)=27.74, p≤.001	Chi <sup>2</sup> (7, N=79)=5.40, p=.611

#### 4.1.2 Psychopathologische Merkmale und Persönlichkeitsmerkmale

Die oben beschriebenen autodeskriptiven Untersuchungsinstrumente wurden vergleichend bei den Patienten und den Kontrollen angewandt. Neben der Gruppenzugehörigkeit (Patienten vs. Kontrollen) wurde der Effekt des Genotyps überprüft. Hier kamen 2 (Untersuchungsgruppen: schizophren vs. gesund) x 2 (Genotyp: Met-Allel vs. Non-Met-Allel) Varianzanalysen zum Einsatz.

Auf allen Untersuchungsinstrumenten bzw. Skalen, außer der NEO-FFI Offenheit, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Dazu zählten BDI-II, STAI-Trait, NEO-FFI Extraversion, NEO-FFI Neurotizismus, NEO-FFI Gewissenhaftigkeit, NEO-FFI Verträglichkeit, SAS, SIAS, MEF Unfähigkeit zum Alleinsein, MEF soziale Einsamkeit und MEF emotionale Einsamkeit. Insgesamt spiegelten diese Ergebnisse für die Patienten im Vergleich zu den Kontrollen stärkere depressive Neigungen, größere Ängstlichkeit, geringere Extraversion, Gewissenhaftigkeit und Verträglichkeit, sowie stärkere Tendenz zu neurotischen Persönlichkeitszügen wider. Zusätzlich konnten für die Patienten im Vergleich zu den Kontrollen stärkere Ängstlichkeit vor sozialer Integration und Interaktion sowie höhere soziale und emotionale Einsamkeit bei gleichzeitig stärker ausgeprägter Unfähigkeit zum Alleinsein festgestellt werden. Unterschiede zwischen den Genotypen sowie eine Interaktion von Gruppe und Genotyp konnten nicht eruiert werden (siehe Tabellen 4 und 5).

Tabelle 4:  
 Psychopathologische Merkmale und Persönlichkeitsmerkmale des  
 Probanden-Kollektivs in Abhängigkeit von Untersuchungsgruppe und Genotyp

	<i>Patienten mit Met-Allel N= 13</i>	<i>Patienten ohne Met-Allel N= 21</i>	<i>Kontrollen mit Met-Allel N= 17</i>	<i>Kontrollen ohne Met-Allel N= 28</i>
<i>BDI-II</i>	(M=) 12.85 (SD=) 6.04	12.40 7.85	2.29 2.47	3.93 6.59
<i>STAI-Trait</i>	46.61 10.73	48.62 9.71	32.12 6.54	30.82 7.96
<i>NEO-FFI Extraversion</i>	25.54 9.58	25.76 6.81	32.12 4.62	32.46 5.25
<i>NEO-FFI Neurotizismus</i>	26.23 8.24	25.10 8.43	12.35 6.89	13.93 7.26
<i>NEO-FFI Gewissen- haftigkeit</i>	27.23 5.33	29.05 6.64	34.18 6.00	33.29 6.80
<i>NEO-FFI Verträglichkeit</i>	32.92 6.51	30.24 4.67	35.41 6.35	34.32 5.13
<i>NEO-FFI Offenheit</i>	29.85 4.72	29.38 6.14	33.24 6.69	29.75 7.45
<i>SAS</i>	10.85 5.64	11.29 4.79	6.71 3.14	5.93 3.22
<i>SIAS</i>	49.23 18.86	49.14 14.56	31.82 10.47	30.86 6.29
<i>MEF-U Unfähigkeit zum Alleinsein</i>	24.38 6.14	27.00 8.97	19.29 6.71	20.57 5.72
<i>MEF-S soziale Einsamkeit</i>	37.00 14.45	35.90 11.42	25.47 7.45	23.39 5.79
<i>MEF-E emotionale Einsamkeit</i>	31.23 11.42	29.57 9.26	18.24 6.02	19.36 6.98

N= Anzahl der Probanden; M= Mittelwert; SD= Standardabweichung (*kursiv*)

Tabelle 5:

Ergebnisse einer 2 (Untersuchungsgruppe) x 2 (Genotyp) Varianzanalyse basierend auf psychopathologischen und Persönlichkeitsskalenwerten

	<i>Haupteffekt Gruppe</i>	<i>Haupteffekt Genotyp</i>	<i>Interaktion Gruppe x Genotyp</i>
<i>NEO-FFI Extraversion</i>	F (1, 78)=19.382, p≤.001	F (1, 78)=.036, p=.851	F (1, 78)=.002, p=.968
<i>NEO-FFI Neurotizismus</i>	F (1, 78)=48.582, p≤.001	F (1, 78)=.015, p=.903	F (1, 78)=.569, p=.453
<i>NEO-FFI Offenheit</i>	F (1, 78)=1.495, p=.225	F (1, 78)=1.652, p=.203	F (1, 78)=.965, p=.329
<i>NEO-FFI Gewissenhaftigkeit</i>	F (1, 78)=14.042, p≤.001	F (1, 78)=.096, p=.757	F (1, 78)=.823, p=.367
<i>NEO-FFI Verträglichkeit</i>	F (1, 78)=6.443, p=.013	F (1, 78)=2.126, p=.149	F (1, 78)=.379, p=.540
<i>BDI-II</i>	F (1, 77)=42.019, p≤.001	F (1, 77)=.164, p=.687	F (1, 77)=.503, p=.481
<i>STAI-Trait</i>	F (1, 78)=63.041, p≤.001	F (1, 78)=.030, p=.862	F (1, 78)=.658, p=.420
<i>SAS</i>	F (1, 78)=24.174, p≤.001	F (1, 78)=.031, p=.862	F (1, 78)=.397, p=.531
<i>SIAS</i>	F (1, 78)=38.505, p≤.001	F (1, 78)=.034, p=.855	F (1, 78)=.023, p=.879
<i>MEF-U</i>	F (1, 78)=12.393, p=.001	F (1, 78)=1.415, p=.238	F (1, 78)=.167, p=.684
<i>MEF-S</i>	F (1, 78)=28.649, p≤.001	F (1, 78)=.499, p=.482	F (1, 78)=.048, p=.827
<i>MEF-E</i>	F (1, 78)=35.664, p≤.001	F (1, 78)=.019, p=.890	F (1, 78)=.512, p=.476

Schließlich wurden die Daten der nur bei den Patienten verwendeten Untersuchungsinstrumente SANS und SAPS auf Effekte des BDNF-Polymorphismus untersucht. Es zeigte sich hier in keinem Fall ein signifikanter Effekt des Genotyps für die globalen Beurteilungen der jeweiligen Merkmale (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6:

Vergleich psychopathologischer Merkmale der Patienten in Abhängigkeit vom Genotyp anhand von t-Tests: interferenzstatistische Resultate

	<i>Patienten mit Met-Allel N= 13</i>	<i>Patienten ohne Met-Allel N= 21</i>	<i>Interferenzstatistik</i>
<i>SANS Affektverflachung</i>	<i>(M=) 2.23 (SD=) 1.17</i>	<i>2.38 1.47</i>	<i>t (32)=-.313, p=.757</i>
<i>SANS Alogie</i>	<i>1.85 1.28</i>	<i>2.05 0.86</i>	<i>t (32)=-.549, p=.587</i>
<i>SANS Abulie-Apathie</i>	<i>2.31 0.85</i>	<i>2.38 0.74</i>	<i>t (32)=-.264, p=.793</i>
<i>SANS Anhedonie-Asozialität</i>	<i>2.15 1.14</i>	<i>2.29 1.23</i>	<i>t (32)=-.312, p=.757</i>
<i>SANS Aufmerksamkeit</i>	<i>1.85 1.07</i>	<i>2.10 0.70</i>	<i>t (32)=-.824, p=.416</i>
<i>SAPS Halluzinationen</i>	<i>0.31 0.63</i>	<i>0.43 0.60</i>	<i>t (32)=-.561, p=.578</i>
<i>SAPS Wahn</i>	<i>1.15 0.99</i>	<i>1.48 1.03</i>	<i>t (32)=-.900, p=.375</i>
<i>SAPS Verhalten</i>	<i>0.77 0.83</i>	<i>0.86 0.91</i>	<i>t (32)=-.283, p=.779</i>
<i>SAPS formale Denkstörungen</i>	<i>1.69 1.11</i>	<i>1.81 1.08</i>	<i>t (32)=-.305, p=.763</i>
<i>SAPS unangemessener Affekt</i>	<i>0.85 1.07</i>	<i>0.90 0.77</i>	<i>t (32)=-.186, p=.854</i>

N= Anzahl der Probanden; M= Mittelwert; SD= Standardabweichung (*kursiv*)

#### 4.1.3 Kognitive Leistungsfunktionen und klinische Merkmale

Die Selbsteinschätzung der aktuellen Konzentrationsfähigkeit und Merkfähigkeit (1= gut bis 3= schlecht) ergab keine signifikanten Haupteffekte von Gruppenzugehörigkeit oder Genotyp sowie keine Interaktion von Gruppe und Genotyp. Im Trail Making Test zeigten sich höhere Bearbeitungszeiten für die Patienten im Vergleich zu den Kontrollen. Im MWT-B erkannten die Patienten im Schnitt vier Worte weniger als die gesunden Kontrollen und manifestierten somit eine signifikant geringere verbale Intelligenz. Es konnten diesbezüglich kein

Haupteffekt des Genotyps beziehungsweise keine Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und Genotyp identifiziert werden (siehe Tabellen 7 und 8).

Tabelle 7:

Kognitive Merkmale des Probanden-Kollektivs in Abhängigkeit von Untersuchungsgruppe und Genotyp

	<i>Patienten mit Met-Allel</i> N= 13	<i>Patienten ohne Met-Allel</i> N= 20	<i>Kontrollen mit Met-Allel</i> N= 17	<i>Kontrollen ohne Met-Allel</i> N= 28
<i>akt. Konzentrationsfähigkeit</i>	(M=) 1.77 (SD=) 0.60	1.86 0.36	1.56 0.51	1.68 0.48
<i>akt. Merkfähigkeit</i>	1.69 0.63	2.00 0.45	1.81 0.54	1.60 0.58
<i>Trail Making Test A</i>	35.64 37.07	30.28 10.23	22.00 6.22	22.81 7.05
<i>Trail Making Test B</i>	89.96 82.97	80.71 32.02	53.29 20.95	54.99 18.04
<i>MWT-B</i>	27.08 6.56	25.52 7.94	31.12 2.69	30.25 2.90

N= Anzahl der Probanden; M= Mittelwert; SD= Standardabweichung (*kursiv*)

Tabelle 8:

Ergebnisse einer 2 (Untersuchungsgruppe) x 2 (Genotyp) Varianzanalyse basierend auf den kognitiven Leistungsmerkmalen des Probanden-Kollektivs

	<i>Haupteffekt Gruppe</i>	<i>Haupteffekt Genotyp</i>	<i>Interaktion Gruppe x Genotyp</i>
<i>aktuelle Konzentrationsfähigkeit</i>	F (1, 78)=1.007, p=.319	F (1, 78)=.507, p=.479	F (1, 78)=2.174, p=.145
<i>aktuelle Merkfähigkeit</i>	F (1, 78)=1.056, p=.307	F (1, 78)=1.424, p=.236	F (1, 78)=1.277, p=.262
<i>Trail Making Test A</i>	F (1, 78)=7.417, p=.008	F (1, 78)=.345, p=.559	F (1, 78)=.636, p=.428
<i>Trail Making Test B</i>	F (1, 78)=11.207, p≤.001	F (1, 78)=.164, .686	F (1, 78)=.345, p=.559
<i>MWT-B</i>	F (1, 78)=12.404, p≤.001	F (1, 78)=.946, p=.334	F (1, 78)=.076, p=.784

Alle Patienten nahmen Antipsychotika der zweiten Generation ein, zwölf Patienten erhielten zusätzlich Antidepressiva, weitere vier erhielten typische Antipsychotika, drei erhielten Antikonvulsiva und einer erhielt Lithium.

Die Patienten mit Met-Allel erkrankten im Schnitt drei Jahre früher als die Patienten ohne Met-Allel – allerdings war diese Differenz statistisch nicht signifikant. Eine psychiatrische Erkrankung bei Familienangehörigen ersten Grades lag vermehrt bei an Schizophrenie Erkrankten im Vergleich zu Gesunden ( $t(77)=3.213, p=.002$ ) sowie deskriptiv (aber nicht signifikant) bei Patienten mit Met-Allel im Vergleich zu Patienten ohne Met-Allel vor. Die Anzahl der stationären Aufenthalte schwankte zwischen 0 und 30 Aufenthalten. Es gab keinen Anhalt für eine Veränderung der kumulativen Lebenszeit in stationärer Behandlung in Funktion des BDNF-Polymorphismus (siehe Tabelle 9).

Anhand des SKID-I konnten 17 Patienten dem residualen Typus, 7 Patienten dem paranoiden Typus, 6 Patienten dem desorganisierten Typus und 4 Patienten dem undifferenzierten Typus der Schizophrenie zugeordnet werden. Die Auswertung des Fragebogens zu Sozialkontakten ergab keine höhere Kontakthäufigkeit der Patienten zu Familienangehörigen, zu Freunden und zu Mitpatienten in Abhängigkeit vom Genotyp. Anhand der Mittelwerte war lediglich deskriptiv eine leichte Tendenz in Richtung eines vermehrten Kontaktes bei Met-Allel-Trägern zu erkennen. Ähnliche nicht signifikante Tendenzen zeigten die Fragen nach Lust auf Geselligkeit mit Familienangehörigen, mit Freunden und mit Mitpatienten. Hier indizierten die vorliegenden Mittelwerte, dass Patienten mit Met-Allel weniger Lust auf Geselligkeit mit der Familie verspüren, demgegenüber jedoch mehr Lust auf Geselligkeit mit Freunden und mit Mitpatienten. Zusammenfassend konnten keine statistisch signifikanten Effekte des Genotyps auf die klinischen Merkmale festgestellt werden (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9:

Vergleich klinischer Merkmale der Patienten in Abhängigkeit vom Genotyp anhand von t-Tests: interferenzstatistische Resultate

	<i>Patienten mit Met-Allel N= 13</i>	<i>Patienten ohne Met-Allel N= 21</i>	<i>Interferenzstatistik</i>
<i>Ersterkrankungsalter (Jahre)</i>	(M=) 21.54 (SD=) 6.57	24.24 6.45	t (32)=-1.137, p=.264
<i>Psych. Erkrankung bei Familienangehörigen</i>	0.62 0.51	0.48 0.51	t (32)=.774, p=.445
<i>Anzahl der stationären Voraufenthalte</i>	4.85 7.99	4.90 7.07	t (32)=-.022, p=.982
<i>kumulative Lebenszeit stationär (Jahre)</i>	1.02 1.41	1.21 1.29	t (30)=-.383, p=.704
<i>Kontakthäufigkeit mit Familie pro Woche</i>	4.92 2.72	3.76 2.83	t (32)=1.180, p=.247
<i>Kontakthäufigkeit mit Freunden pro Woche</i>	3.23 2.83	2.57 2.23	t (32)=.756, p=.455
<i>Kontakthäufigkeit mit Mitpatienten pro Tag</i>	5.25 1.60	5.14 2.54	t (32)=1.688, p=.102
<i>Lust auf Geselligkeit mit Familie</i>	67.31 27.20	71.10 23.53	t (32)=-.430, p=.670
<i>Lust auf Geselligkeit mit Freunden</i>	63.08 35.80	60.24 31.60	t (32)=.242, p=.810
<i>Lust auf Geselligkeit mit Mitpatienten</i>	72.92 19.36	60.71 29.25	t (32)=1.288, p=.207

N= Anzahl der Probanden; M= Mittelwert; SD= Standardabweichung (*kursiv*)

#### 4.1.4 Affektive Merkmale

Der DAS Summenscore, welcher die Emotion Angst während der fMRT-Messung bei den Probanden widerspiegelt, zeigte keinen Effekt des Genotyps und keine Interaktion zwischen Untersuchungsgruppe und Genotyp, jedoch einen Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit. Demnach verspürten die schizophrenen Probanden unabhängig von ihrem Genotyp hochsignifikant mehr ängstliche Gefühle als die gesunden Kontrollprobanden. Vergleichend dazu konnten für den Summenscore der Emotion Freude keine signifikanten Effekte festgestellt werden.

Demnach unterschieden sich die Untersuchungs- bzw. Genotypgruppen nicht bezüglich der freudigen Gefühle während der fMRT-Testung (siehe Tabellen 10 und 11).

Tabelle 10:

Affektive Merkmale des Probanden-Kollektivs in Abhängigkeit von Untersuchungsgruppe und Genotyp

	<i>Patienten mit Met-Allel N= 13</i>	<i>Patienten ohne Met-Allel N= 20</i>	<i>Kontrollen mit Met-Allel N= 17</i>	<i>Kontrollen ohne Met-Allel N= 28</i>
<i>DAS Angst</i>	(M=) 1.77 (SD=) 1.48	1.35 1.53	0.41 1.00	0.86 1.01
<i>DAS Freude</i>	3.23 2.45	3.05 1.79	2.82 2.13	3.00 2.24

N= Anzahl der Probanden; M= Mittelwert; SD= Standardabweichung (*kursiv*)

Tabelle 11:

Ergebnisse einer 2 (Untersuchungsgruppe) x 2 (Genotyp) Varianzanalyse basierend auf den affektiven Merkmalen des Probanden-Kollektivs

	<i>Haupteffekt Gruppe</i>	<i>Haupteffekt Genotyp</i>	<i>Interaktion Gruppe x Genotyp</i>
<i>DAS Angst</i>	F (1, 77)=10.000, p=.002	F (1, 77)=.002, p=.964	F (1, 77)=2.183, p=.144
<i>DAS Freude</i>	F (1, 77)=.204, p=.652	F (1, 77)=.000, p=.997	F (1, 77)=.125, p=.725

Der Fragebogen zur Emotionswahrnehmung ergab auf Subskalenebene unabhängig von dem Genotyp für Patienten und Kontrollen signifikante Unterschiede. Die Patienten beschrieben mehr Probleme beim Erkennen von emotionalem Gesichtsausdruck bei anderen Menschen als die Normalprobanden. Passend dazu wurde ebenfalls ein geringerer Erfolg beim korrekten Erkennen von emotionalem Ausdruck erfasst. Obwohl sowohl die Patienten als auch die Kontrollen eine ähnliche Sensibilität für emotionalen Gesichtsausdruck angaben, lagen bei den Patienten vermehrt Probleme im Alltag wegen zu starker Sensibilität für Emotionen vor (siehe Tabellen 12 und 13).

Die signifikante Interaktion von Untersuchungsgruppe und Genotyp hinsichtlich der Subskala Sensibilität für Emotionen verweist auf gegenläufige Effekte des Genotyps in den Untersuchungsgruppen: während die Non-Met-Allel-Träger bei den Patienten eine stärkere Sensibilität für Emotionen angaben als die Met-Allel-Träger, waren es bei den Kontrollen die Met-Allel-Träger, die subjektiv durch eine stärkere Sensibilität für Emotionen gekennzeichnet waren. Die Kontrollen erscheinen erfolgreicher beim Erkennen von emotionalem Ausdruck bei anderen Menschen zu sein als die Patienten. Für alle Patienten war ein Erfolg unabhängig vom Genotyp. Patienten mit Met-Allel gaben im Vergleich zu Patienten ohne Met-Allel rein deskriptiv weniger Probleme im Alltag an, welche durch schlechtes Erkennen von emotionalem Gesichtsausdruck verursacht werden. Bei den gesunden Kontrollen waren diese Probleme noch geringer ausgeprägt. Hier berichteten Met-Allel-Träger ebenfalls deskriptiv gesehen von mehr Problemen. Schließlich zeigten Patienten mit Met-Allel eine deskriptiv geringere Beeinträchtigung durch zu starke Sensibilität für Emotionen im Vergleich zu Patienten ohne Met-Allel (siehe Tabellen 12 und 13).

Tabelle 12:

Fragebogen zur Wahrnehmung von emotionalem Gesichtsausdruck bei anderen Menschen: Skalenwerte in Abhängigkeit von Untersuchungsgruppe und Genotyp

	<i>Patienten mit Met-Allel N= 13</i>	<i>Patienten ohne Met-Allel N= 20</i>	<i>Kontrollen mit Met-Allel N= 17</i>	<i>Kontrollen ohne Met-Allel N= 28</i>
<i>Sensibilität für Emotionen</i>	(M=) 58.75 (SD=) 31.92	71.90 13.67	76.76 14.24	68.75 17.93
<i>Erfolg beim Erkennen von Emotionen</i>	68.75 21.65	68.50 18.86	77.20 15.23	75.80 14.84
<i>Probleme wegen schlechtem Erkennen von Emotionen</i>	14.17 19.75	23.35 23.32	12.20 8.27	9.80 11.94
<i>Probleme wegen starker Sensibilität für Emotionen</i>	32.50 29.89	47.25 27.36	21.27 20.80	20.14 24.74

N= Anzahl der Probanden; M= Mittelwert; SD= Standardabweichung (*kursiv*)

Tabelle 13:

Fragebogen zur Wahrnehmung von emotionalem Gesichtsausdruck bei anderen Menschen: Ergebnisse einer 2 (Untersuchungsgruppe) x 2 (Genotyp) Varianzanalyse basierend auf den einzelnen Skalenwerten

	<i>Haupteffekt Gruppe</i>	<i>Haupteffekt Genotyp</i>	<i>Interaktion Gruppe x Genotyp</i>
<i>Sensibilität für Emotionen</i>	F (1,76)=2.653, p=.108	F (1,76)=.317, p=.575	F (1,76)=5.377, p=.023
<i>Erfolg beim Erkennen von Emotionen</i>	F (1,76)=4.599, p=.035	F (1,76)=.537, p=.466	F (1,76)=.449, p=.505
<i>Probleme wegen schlechtem Erkennen von Emotionen</i>	F (1,76)=4.253, p=.043	F (1,76)=.983, p=.325	F (1,76)=1.875, p=.175
<i>Probleme wegen starker Sensibilität für Emotionen</i>	F (1,76)=8.445, p≤.005	F (1,76)=.579, p=.449	F (1,76)=2.768, p=.100

## 4.2 Active Viewing Paradigma

### 4.2.1 ROI Analyse: Aktivierungsmuster in Abhängigkeit von

#### Gruppenzugehörigkeit und BDNF-Val66Met-Polymorphismus

In der Second-Level-Analyse für den Kontrast ängstliche vs. neutrale Mimik und für den Kontrast freudige vs. neutrale Mimik wurden für die Amygdala und den Hippocampus als Regions Of Interest t-Tests für unabhängige Stichproben berechnet. Zu den Resultaten dieser Analysen folgen tabellarische sowie graphische Darstellungen, wie sie durch SPM5 generiert wurden.

Bei dem Kontrast ängstliche vs. neutrale Mimik zeigten die Patienten mit Met-Allel im Vergleich zu den Patienten ohne Met-Allel Mehraktivierungen in der Amygdala und damit gegenüber den Kontrollen gegenteilige Effekte. Überraschenderweise konnte für die Kontrollen ohne Met-Allel im Vergleich zu den Kontrollen mit Met-Allel eine noch stärkere Aktivierung der Amygdala nachgewiesen werden (siehe Tabelle 14). Es zeigten sich in der Gesamtstichprobe keine Hinweise auf Aktivierungsunterschiede in der Amygdala in Abhängigkeit vom Genotyp.

Tabelle 14:

ROI Amygdala: Neuronale Aktivierungsunterschiede in Funktion des Genotyps in den beiden Probandengruppen für den Kontrast ängstliche vs. neutrale Mimik: Ergebnisse von t-Tests für unabhängige Stichproben

	Cluster-Größe (k= Voxel)	Koordinaten (x/y/z)	Z-Wert	p-Wert (unkorrigiert)
Patienten: Met-Allel vs. Non-Met-Allel	43	32/-4/-16	2.24	.012
Kontrollen: Non-Met-Allel vs. Met-Allel	89	-24/-2/-26	2.86	.002

Diese Effekte verweisen auf eine intensivere neuronale Aktivität für Patienten mit Met-Allel und für gesunde Kontrollen ohne Met-Allel in diesem Gehirnareal. Sie waren auch bei dem Kontrast freudige vs. neutrale Mimik zu finden. Hier zeigte sich ein gruppenabhängiger Effekt des Genotyps. Patienten mit Met-Allel aktivierten gegenüber Patienten ohne Met-Allel und Kontrollen ohne Met-Allel aktivierten gegenüber Kontrollen mit Met-Allel stärker in der Amygdala während der Wahrnehmung von freudiger Mimik (siehe Abbildung 3 und Tabelle 15).

Abbildung 3:

Mehraktivierungen in der Amygdala in Reaktion auf freudige vs. neutrale Mimik für Non-Met- vs. Met-Allel-Träger in der Kontrollstichprobe

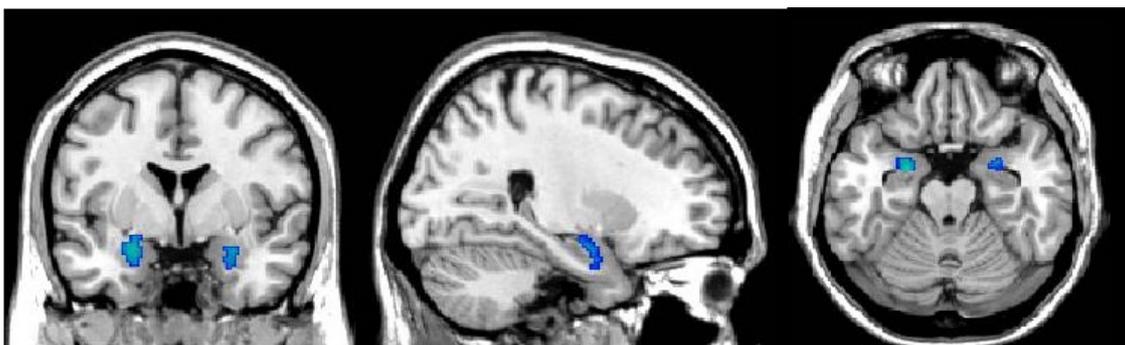


Tabelle 15:

ROI Amygdala: Neuronale Aktivierungsunterschiede in Funktion des Genotyps in den beiden Probandengruppen für den Kontrast freudige vs. neutrale Mimik: Ergebnisse von t-Tests für unabhängige Stichproben

	<i>Cluster-Größe (k= Voxel)</i>	<i>Koordinaten (x/y/z)</i>	<i>Z-Wert</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>
<i>Patienten: Met-Allel vs. Non-Met-Allel</i>	41	30/-2/-24	2.85	.002
<i>Kontrollen: Non-Met-Allel vs. Met-Allel</i>	112	-22/-6/-18	3.31	.000

Bei beiden Kontrasten (ängstliche und freudige vs. neutrale Mimik) unterschieden sich die Effekte in den Probandengruppen hinsichtlich der Lateralität. Während bei den Patienten die Met-Allel-Träger in der rechten Amygdala stärkere Reaktionen auf emotionale Mimik zeigten als die Non-Met-Allel-Träger, manifestierten in der Stichprobe Gesunder die Non-Met-Allel-Träger in der linken Amygdala stärkere Reaktionen auf emotionale Mimik als die Met-Allel-Träger.

Für den Hippocampus als Region Of Interest konnten Ergebnisse ähnlichen Musters und mit noch höherer Signifikanz nachgewiesen werden. Bei der Wahrnehmung ängstlicher Mimik aktivierten Patienten mit Met-Allel den Hippocampus stärker als Patienten ohne Met-Allel. Demgegenüber wurden keine Mehraktivierungen der Patienten ohne Met-Allel gegenüber Patienten mit Met-Allel ermittelt. Bei den Kontrollen aktivierten die Probanden ohne Met-Allel gegenüber denjenigen mit Met-Allel den Hippocampus mit einem Cluster von 115 Voxel stärker in Reaktion auf ängstlichen Gesichtsausdruck (siehe Tabelle 16). Eine Mehraktivierung im Hippocampus bei Kontrollen mit Met-Allel gegenüber Kontrollen ohne Met-Allel fiel hingegen mit einem Cluster von 16 Voxel nur sehr schwach und unter Anwendung der mithilfe des AlphaSim Verfahrens ermittelten Kriterien nicht signifikant aus.

Tabelle 16:

ROI Hippocampus: Neuronale Aktivierungsunterschiede in Funktion des Genotyps in den beiden Probandengruppen für den Kontrast ängstliche vs. neutrale Mimik: Ergebnisse von t-Tests für unabhängige Stichproben

	Cluster-Größe (k= Voxel)	Koordinaten (x/y/z)	Z-Wert	p-Wert (unkorrigiert)
<i>Patienten: Met-Allel vs. Non-Met-Allel</i>	337	38/-32/-12	3.93	.000
<i>Kontrollen: Non-Met-Allel vs. Met-Allel</i>	155	-12/-36/2	2.58	.005

Diese Effekte waren auch bei dem Kontrast freudige vs. neutrale Mimik zu erkennen. Die Patienten mit Met-Allel aktivierten im Hippocampus in einem Cluster von 112 Voxel stärker als diejenigen ohne Met-Allel, wohingegen für Patienten ohne Met-Allel im Vergleich zu Patienten mit Met-Allel in keinem Teil des Hippocampus eine Mehraktivierung erfolgte. Bei den Kontrollen zeigten die Probanden ohne Met-Allel in einem Cluster mit 360 Voxel mehr Aktivierung als die Probanden mit Met-Allel (siehe Abbildung 4 und Tabelle 17). Die Kontrollen mit Met-Allel manifestierten gegenüber denjenigen ohne Met-Allel nur in einem sehr kleinen Cluster von 12 Voxel eine Mehraktivierung.

Abbildung 4:

Mehraktivierungen im Hippocampus in Reaktion auf freudige vs. neutrale Mimik für Non-Met- vs. Met-Allel-Träger in der Kontrollstichprobe

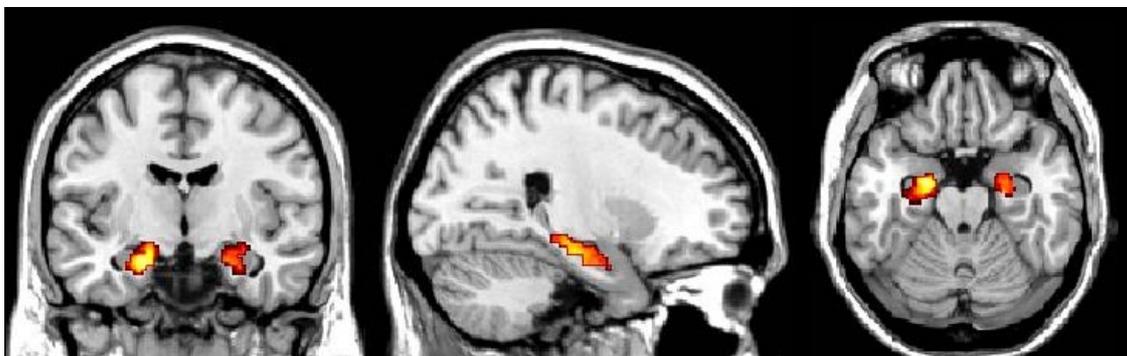


Tabelle 17:

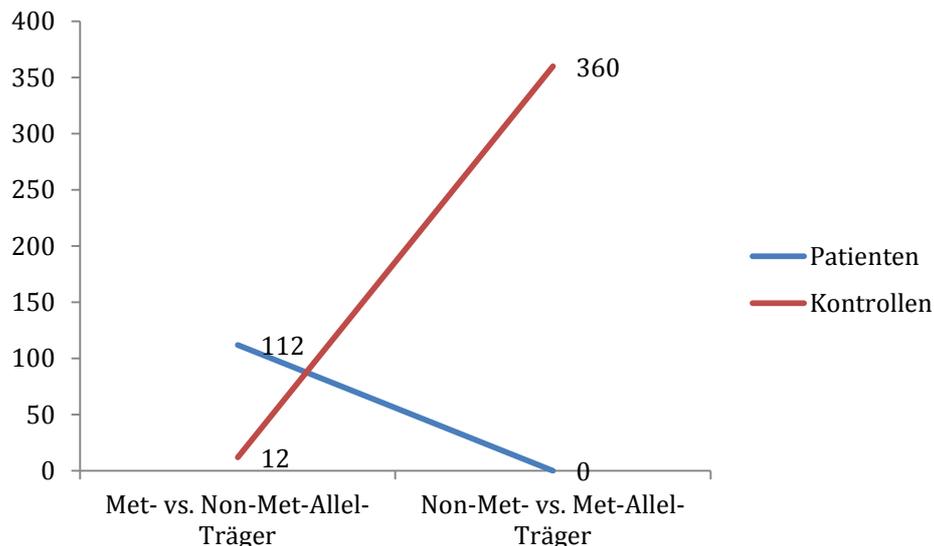
ROI Hippocampus: Neuronale Aktivierungsunterschiede in Funktion des Genotyps in den beiden Probandengruppen für den Kontrast freudige vs. neutrale Mimik: Ergebnisse von t-Tests für unabhängige Stichproben

	Cluster-Größe (k= Voxel)	Koordinaten (x/y/z)	Z-Wert	p-Wert (unkorrigiert)
Patienten: Met-Allel vs. Non-Met-Allel	112	20/-34/6	3.35	.000
Kontrollen: Non-Met-Allel vs. Met-Allel	360	-22/-8/-20	3.82	.000

Die folgende Abbildung soll den Einfluss des Genotyps auf die neuronale Verarbeitung am Beispiel des Hippocampus für den Kontrast freudige vs. neutrale Mimik veranschaulichen und die Unterschiede zwischen den Gruppen verdeutlichen (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5:

Neuronale Aktivierungsunterschiede im Hippocampus in Funktion des Genotyps in den beiden Probandengruppen für den Kontrast freudige vs. neutrale Mimik (y-Achse= Anzahl von Voxeln mit Mehraktivierung)



Diese über die Probandengruppen gegenläufigen genotypenabhängigen Mehraktivierungen konnten auch noch in weiteren Hirnarealen mittels ROI Analysen nachgewiesen werden. Dabei sind im mittleren frontalen Gyrus für den Kontrast ängstliche vs. neutrale Mimik besonders große Cluster der Mehraktivierung bei Patienten mit Met-Allel gegenüber Patienten ohne Met-Allel und vergleichend dazu bei Kontrollen ohne Met-Allel gegenüber Kontrollen mit Met-Allel festgestellt worden (siehe Tabelle 18). Ähnliche Befunde ergaben sich auch für den Kontrast freudige vs. neutrale Mimik (siehe Tabelle 19). Ebenfalls zu erwähnen sind große analoge Effekte im Gyrus parahippocampalis. Hier konnte das oben beschriebene Effektmuster in ähnlicher Ausprägung für die Kontraste ängstliche vs. neutrale Mimik und freudige vs. neutrale Mimik ermittelt werden (siehe Tabellen 18 und 19). Obwohl keine signifikanten Mehraktivierungen für Patienten mit Met-Allel gegenüber Patienten ohne Met-Allel im anterioren Cingulum und in der Insula beobachtet werden konnten, ergaben sich dennoch für beide Kontraste signifikante Aktivierungsunterschiede zwischen den Kontrollen ohne Met-Allel und denjenigen mit Met-Allel (siehe Tabellen 18 und 19).

Tabelle 18:

Weitere ROI-basierte Analysen: Neuronale Aktivierungsunterschiede in Funktion des Genotyps in den beiden Probandengruppen für den Kontrast ängstliche vs. neutrale Mimik: Ergebnisse von t-Tests für unabhängige Stichproben

		Cluster- Größe (k= Voxel)	Koordinaten (x/y/z)	Z-Wert	p-Wert (unkorrigiert)
<i>mittlerer frontaler Gyrus</i>	<i>Patienten: Met-Allel vs. Non-Met- Allel</i>	673	-40/22/49	2.82	.002
	<i>Kontrollen: Non-Met- Allel vs. Met-Allel</i>	654	-32/50/6	3.18	.001
<i>Gyrus parahippocampalis</i>	<i>Patienten: Met-Allel vs. Non-Met- Allel</i>	170	36/-32/-12	3.96	.000
	<i>Kontrollen: Non-Met- Allel vs. Met-Allel</i>	232	-22/-8/-28	2.97	.001
<i>anteriores Cingulum</i>	<i>Kontrollen: Non-Met- Allel vs. Met-Allel</i>	358	14/26/22	3.29	.001
<i>Insula</i>	<i>Kontrollen: Non-Met- Allel vs. Met-Allel</i>	248	-30/18/-6	3.31	.000

Tabelle 19:

Weitere ROI-basierte Analysen: Neuronale Aktivierungsunterschiede in Funktion des Genotyps in den beiden Probandengruppen für den Kontrast freudige vs. neutrale Mimik: Ergebnisse von t-Tests für unabhängige Stichproben

		Cluster- Größe (k= Voxel)	Koordinaten (x/y/z)	Z-Wert	p-Wert (unkorrigiert)
<i>mittlerer frontaler Gyrus</i>	<i>Patienten: Met-Allel vs. Non-Met- Allel</i>	580	-38/16/56	3.18	.001
	<i>Kontrollen: Non-Met- Allel vs. Met-Allel</i>	353	38/10/54	2.97	.001
<i>Gyrus parahippocampalis</i>	<i>Patienten: Met-Allel vs. Non-Met- Allel</i>	128	26/-4/-30	3.06	.001
	<i>Kontrollen: Non-Met- Allel vs. Met-Allel</i>	446	20/-18/-20	3.43	.000
<i>anteriores Cingulum</i>	<i>Kontrollen: Non-Met- Allel vs. Met-Allel</i>	387	-6/4/30	3.13	.001
<i>Insula</i>	<i>Kontrollen: Non-Met- Allel vs. Met-Allel</i>	188	-44/14/-4	2.70	.003

Im Full Factorial ANOVA Design wurden für den Kontrast ängstliche vs. neutrale Mimik signifikante Aktivierungseffekte deutlich. Diese bezogen sich insbesondere auf den Haupteffekt der Gruppe, den positiven Effekt der Gruppe, die Interaktion Gruppe x Genotyp sowie die positive Interaktion Gruppe x Genotyp. Für die Effekte des Genotyps konnten allenfalls marginale Werte erfasst werden. In der Amygdala zeigten sich ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe sowie ein positiver Effekt der Gruppe. Darüber hinaus konnten ein signifikanter Interaktionseffekt Gruppe x Genotyp und eine positive Interaktion Gruppe x Genotyp festgestellt werden. Der negative Effekt des Genotyps war nur

vergleichsweise schwach ausgebildet. Für den negativen Effekt der Gruppe, den Haupteffekt des Genotyps, den positiven Effekt des Genotyps und die negative Interaktion Gruppe x Genotyp zeigten sich keine signifikanten Werte. Insgesamt sprachen die erhobenen Befunde für eine deutliche Mehraktivierung der Patienten gegenüber den Kontrollen und darüber hinaus für eine positive Einflussnahme des Genotyps (Met-Allel-Trägerschaft) auf die Patienten im Vergleich zu den Kontrollen (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20:  
Full Factorial ANOVA für die Amygdala: Neuronale Aktivierungsunterschiede in Funktion verschiedener Bedingungen für den Kontrast ängstliche vs. neutrale Mimik

	<i>Cluster-Größe (k= Voxel)</i>	<i>Koordinaten (x/y/z)</i>	<i>Z-Wert</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>
<i>Haupteffekt der Gruppe</i>	94	32/-2/-24	4.20	.000
<i>Positiver Effekt der Gruppe</i>	111	32/-2/-24	4.35	.000
<i>Negativer Effekt des Genotyps</i>	15	26/0/-26	1.95	.025
<i>Interaktion Gruppe x Genotyp</i>	37	34/0/-28	2.47	.007
<i>Positive Interaktion Gruppe x Genotyp</i>	81	34/0/-28	2.71	.003

Auch im Hippocampus waren ähnliche Ergebnisse zu finden. Der Haupteffekt der Gruppe bezog sich auf ein Cluster von 220 Voxel und der positive Effekt der Gruppe auf ein Cluster von 497 Voxel. Hier lag demzufolge eine Mehraktivierung für die Patienten im Vergleich zu den Kontrollen vor. Die Interaktion Gruppe x Genotyp ergab ein Cluster von 216 Voxel und die positive Interaktion Gruppe x Genotyp zeigte daraufhin eine Mehraktivierung von 544 Voxel. Diese Ergebnisse sprechen für eine mit dem BDNF-Val66Met-Polymorphismus assoziierte stärkere Aktivierung von Patienten im Vergleich zu Kontrollen. Für die weiteren

varianzanalytischen Berechnungen - negativer Effekt der Gruppe, Haupteffekt des Genotyps, positiver Effekt des Genotyps, negativer Effekt des Genotyps und negative Interaktion Gruppe x Genotyp - konnten keine signifikanten Werte festgestellt werden. In Abbildung 6 ist die positive Interaktion Gruppe x Genotyp für den Kontrast ängstliche vs. neutrale Mimik dargestellt (siehe Tabelle 21). Es wird deutlich, dass Patienten mit Met-Allel und Kontrollen ohne Met-Allel tendenziell größere Aktivierungseffekte auf ängstliche Mimik zeigen als Patienten ohne Met-Allel beziehungsweise Kontrollen mit Met-Allel.

Abbildung 6:  
Mehraktivierungen im Hippocampus in Reaktion auf ängstliche vs. neutrale Mimik als positive Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und Genotyp

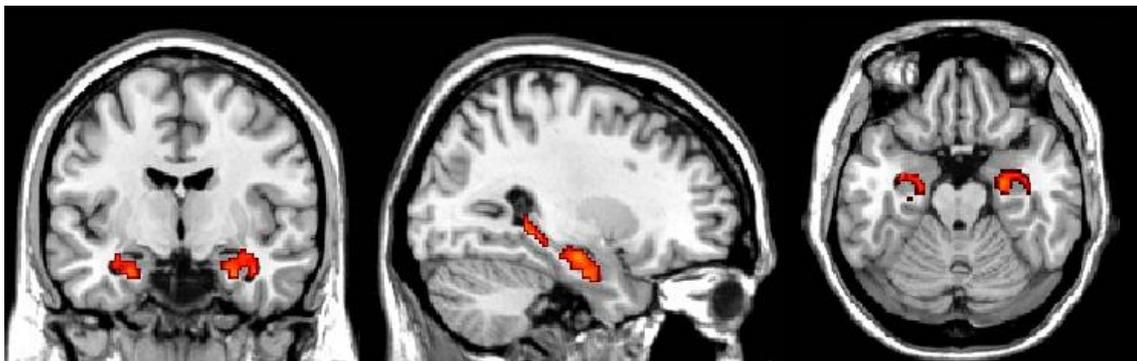


Tabelle 21:  
Full Factorial ANOVA für den Hippocampus: Neuronale Aktivierungsunterschiede in Funktion verschiedener Bedingungen für den Kontrast ängstliche vs. neutrale Mimik

	<i>Cluster-Größe (k= Voxel)</i>	<i>Koordinaten (x/y/z)</i>	<i>Z-Wert</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>
<i>Haupteffekt der Gruppe</i>	220	-22/-8/-24	2.99	.001
<i>Positiver Effekt der Gruppe</i>	497	-22/-8/-24	3.20	.001
<i>Interaktion Gruppe x Genotyp</i>	216	40/-24/-14	3.20	.000
<i>Positive Interaktion Gruppe x Genotyp</i>	544	40/-24/-14	4.23	.000

Auch für den Kontrast freudige vs. neutrale Mimik konnten signifikante Effekte für die Amygdala und den Hippocampus eruiert werden. Für die Amygdala konnten ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe, ein positiver Effekt der Gruppe und ein negativer Effekt des Genotyps festgestellt werden. Demgegenüber fielen die Cluster für den negativen Effekt der Gruppe, den Haupteffekt des Genotyps und den positiven Effekt des Genotyps klein aus (siehe Tabelle 22). Schließlich zeigten sich eine signifikante Interaktion Gruppe x Genotyp und eine positive Interaktion Gruppe x Genotyp. Es konnten keine Signifikanzen für die negative Interaktion Gruppe x Genotyp festgestellt werden. Diese Befunde sprechen insgesamt für eine von der Met-Allel-Trägerschaft abhängige Mehraktivierung der Amygdala bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22:

Full Factorial ANOVA für die Amygdala: Neuronale Aktivierungsunterschiede in Funktion verschiedener Bedingungen für den Kontrast freudige vs. neutrale Mimik

	<i>Cluster-Größe (k= Voxel)</i>	<i>Koordinaten (x/y/z)</i>	<i>Z-Wert</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>
<i>Haupteffekt der Gruppe</i>	12	32/0/-30	2.09	.018
<i>Positiver Effekt der Gruppe</i>	28	32/0/-30	2.36	.009
<i>Negativer Effekt der Gruppe</i>	3	-22/-6/-12	2.09	.018
<i>Haupteffekt des Genotyps</i>	9	-18/-6/-18	2.45	.007
<i>Positiver Effekt des Genotyps</i>	3	30/-2/-26	1.77	.039
<i>Negativer Effekt des Genotyps</i>	25	-18/-6/-18	2.69	.004
<i>Interaktion Gruppe x Genotyp</i>	59	28/-2/-28	3.09	.001
<i>Positive Interaktion Gruppe x Genotyp</i>	102	28/-2/-28	3.44	.000

Im Hippocampus wurden für den Kontrast freudige vs. neutrale Mimik ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe, ein positiver Effekt der Gruppe, ein Haupteffekt des Genotyps, ein positiver Effekt des Genotyps und ein negativer Effekt des Genotyps gefunden. Der negative Effekt der Gruppe fiel vergleichsweise schwach aus. Schließlich zeigten sich eine signifikante Interaktion Gruppe x Genotyp und eine positive Interaktion Gruppe x Genotyp. Eine negative Interaktion Gruppe x Genotyp konnte nicht festgestellt werden. Auch diese Ergebnisse machen insgesamt Mehraktivierungen für Patienten mit Met-Allel im Vergleich zu Patienten ohne Met-Allel deutlich. Für den Hippocampus ist aufgrund der im Vergleich zur Amygdala größeren Cluster eine stärkere Abhängigkeit vom BDNF-Genotyp (Met-Allel-Trägerschaft) anzunehmen (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23:

Full Factorial ANOVA für den Hippocampus: Neuronale Aktivierungsunterschiede in Funktion verschiedener Bedingungen für den Kontrast freudige vs. neutrale Mimik

	<i>Cluster-Größe (k= Voxel)</i>	<i>Koordinaten (x/y/z)</i>	<i>Z-Wert</i>	<i>p-Wert (unkorrigiert)</i>
<i>Haupteffekt der Gruppe</i>	105	24/-36/8	3.33	.000
<i>Positiver Effekt der Gruppe</i>	137	24/-36/8	3.52	.000
<i>Negativer Effekt der Gruppe</i>	2	-20/-8/-12	2.16	.015
<i>Haupteffekt des Genotyps</i>	64	24/-34/6 28/-38/-2	2.53 2.36	.006 .009
<i>Positiver Effekt des Genotyps</i>	102	24/-34/6 28/-38/-2	2.77 2.60	.003 .005
<i>Negativer Effekt des Genotyps</i>	84	-16/-8/-20	2.89	.002
<i>Interaktion Gruppe x Genotyp</i>	217	26/-6/-26	3.44	.000
<i>Positive Interaktion Gruppe x Genotyp</i>	349	-12/-38/4	3.12	.001

#### 4.2.2 Whole Brain Analyse: Aktivierungsmuster in Abhängigkeit von Gruppenzugehörigkeit und BDNF-Val66Met-Polymorphismus

Nach den ROI-Analysen erfolgte schließlich eine Whole Brain Analyse. Sie sollte Effekte von Untersuchungsgruppe und Genotyp auf die Aktivierung durch emotionale Mimik in weiteren Gehirnarealen aufdecken. Auch hier wurde ein Full Factorial ANOVA Design erstellt. Um die Hauptbefunde übersichtlich darzustellen, werden signifikante ANOVA Effekte erst ab einer Cluster-Größe von 30 Voxel in den Tabellen aufgelistet. Die größten Cluster werden grau schattiert präsentiert.

Für den Kontrast ängstliche vs. neutrale Mimik sind Effekte in großen Clustern insbesondere in den mittleren Anteilen der Temporallappen zu erwähnen. Diese sind in die Erkennung und die Verarbeitung von Gesichtern involviert sowie mit Teilen des limbischen Systems verknüpft. Die superioren Areale der Temporallappen sind mit dem auditorischen, die inferioren mit dem visuellen System assoziiert. Der Gyrus fusiformis sowie der Gyrus parahippocampalis sind ebenfalls mit visuellen Prozessen und mit limbischen Strukturen verknüpft. Für diese Strukturen konnten signifikante Cluster mit einer stärkeren Aktivierung von Patienten gegenüber Kontrollen und mit Interaktionen von Gruppenzugehörigkeit und Genotyp nachgewiesen werden. Die unterschiedlichen Aktivierungen von Patienten und Kontrollen wurden hierbei vom BDNF-Genotyp moderiert. Zusätzlich lag eine Mehraktivierung der Patienten gegenüber den Kontrollen im Thalamus, einem Filtersystem der Informationsverarbeitung, vor. Es fand sich ein positiver Effekt des Genotyps für ein kleines Cluster im rechten Temporallappen. Demzufolge lag nur eine Tendenz zur Mehraktivierung für die Probanden mit Met-Allel gegenüber den Probanden ohne Met-Allel in dieser relativ kleinen Region vor (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24:

Full Factorial ANOVA – Whole Brain Analyse:  
Neuronale Aktivierungsunterschiede in Funktion verschiedener Bedingungen  
für den Kontrast ängstliche vs. neutrale Mimik

	Anatomische Region (Anteil am Cluster, %)	Cluster-Größe (k= Voxel)	Seite	Koordinaten (x/y/z)	Z-Wert	p-Wert ( <i>p</i> unkorrigiert)
Haupteffekt der Gruppe	mtG (39.46), fG (25.85), itG (22.45), stG (10.20)	147	R	58/-6/-30	3.95	.000
	Un (42.50), pG (29.17)	120	R	30/0/-32	4.38	.000
	mtG (57.58), stG (42.42)	33	L	-64/-42/4	3.97	.000
Positiver Effekt der Gruppe	mtG (43.46), itG (22.36), fG (18.99), stG (12.24)	237	R	58/-6/-30	4.11	.000
	Un (40.35), pG (29.82), stG (4.09)	171	R	30/0/-32	4.53	.000
	mtG (64.91), stG (35.09)	57	L	-64/-42/4	4.13	.000
	Th (13.46)	52	R	0/-26/10	3.55	.000
	mfg (93.48), sfG (6.52)	46	R	36/28/50	3.62	.000
	mtG (71.43)	42	L	-52/-12/-12	3.54	.000
	mtG (26.83), itG (2.44)	41	R	52/-24/-20	3.71	.000
	mtG (75.76), stG (24.24)	33	R	60/-44/0	3.85	.000
	pG (26.67)	30	L	-24/-52/4	3.96	.000
	Th (16.67)	30	R	18/-36/10	3.42	.000

fG= frontaler Gyrus; itG= inferiorer temporaler Gyrus; mfg= mittlerer frontaler Gyrus; mtG= mittlerer temporaler Gyrus; pG= parahippocampaler Gyrus; sfG= superiorer frontaler Gyrus; Th= Thalamus; Un= Uncus

Fortsetzung Tabelle 24:  
 Full Factorial ANOVA – Whole Brain Analyse:  
 Neuronale Aktivierungsunterschiede in Funktion verschiedener Bedingungen  
 für den Kontrast ängstliche vs. neutrale Mimik

	Anatomische Region (Anteil am Cluster, %)	Cluster-Größe (k= Voxel)	Seite	Koordinaten (x/y/z)	Z-Wert	p-Wert (p <sub>unkorrigiert</sub> )
Positiver Effekt des Genotyps	tL (18.75), sub-lobär (81.25)	16	R	30/-40/20	3.52	.000
Interaktion Gruppe x Genotyp	mtG (73.17)	41	L	-54/-38/-6	4.03	.000
	sfG (100)	30	R	12/18/64	3.93	.000
Positive Interaktion Gruppe x Genotyp	mtG (17.35), pG (4.08), itG (2.04)	98	R	42/-24/-14	4.88	.000
	pG (14.10)	78	L	-6/-38/2	3.65	.000
	moG (31.11), Cu (62.22)	45	L	-20/-100/0	3.61	.000
	sfG (97.56)	41	R	12/18/64	4.38	.000

Cu= Cuneus; itG= inferiorer temporaler Gyrus; moG= mittlerer okzipitaler Gyrus; mtG= mittlerer temporaler Gyrus; pG= parahippocampaler Gyrus; sfG= superiorer frontaler Gyrus; tL= Temporallappen

Für den Kontrast freudige vs. neutrale Mimik wurden strukturell ähnliche Effekte ermittelt. Insbesondere zeigten sich positive Interaktionen von Untersuchungsgruppe und Genotyp im Thalamus und im Gyrus parahippocampalis. Demzufolge war eine Met-Allel-Trägerschaft bei freudiger Mimik in diesen Arealen mit stärkeren Aktivierungen bei Patienten als bei Kontrollen assoziiert (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25:

Full Factorial ANOVA – Whole Brain Analyse:

Neuronale Aktivierungsunterschiede in Funktion verschiedener Bedingungen für den Kontrast freudige vs. neutrale Mimik

	Anatomische Region (Anteil am Cluster, %)	Cluster-Größe (k= Voxel)	Seite	Koordinaten (x/y/z)	Z-Wert	p-Wert (unkorrigiert)
<i>positiver Effekt der Gruppe</i>	pG (29.03)	31	R	24/-36/8	3.52	.000
<i>Interaktion Gruppe x Genotyp</i>	Th (14.71), pG (13.24)	68	R	16/-36/4	3.78	.000
<i>positive Interaktion Gruppe x Genotyp</i>	Th (10.50), pG (9.39)	181	R	16/-36/4	3.95	.000
	pG (20.83)	48	R	44/-42/-12	4.07	.000
	pC (100)	35	L	-14/-64/12	3.56	.000

pC= posteriores Cingulum; pG= parahippocampaler Gyrus; Th= Thalamus

## 5 Diskussion

### 5.1 Soziodemographische und psychologische Merkmale der Stichprobe

Diese Arbeit basiert auf relativ großen Ausgangsstichproben von 34 schizophrenen und 45 gesunden Probanden. Im Vergleich zu anderen Neuroimaging-Studien mit geringeren Probandenzahlen (Mukherjee et al., 2012; Lo Bianco et al., 2013) ist für eine Gegenüberstellung der Untersuchungsgruppen (schizophren vs. gesund) davon auszugehen, dass Unterschiede mittlerer Effektgröße aufgedeckt werden. Im Falle der genotyp-basierten Analysen fallen die Stichprobengrößen ungünstiger aus. So umfassen die Gruppen der Met-Allel-Träger für die Patienten und für die Kontrollen nur 13 bzw. 17 Probanden. Hier bestehen lediglich gute Chancen, größere Aktivierungs- oder Merkmalsunterschiede aufzudecken. Es ist bemerkenswert, dass zwischen den Untersuchungsgruppen keine Differenz in der Ausgestaltung des BDNF-Val66Met-Polymorphismus (Met-Allel vs. Non-Met-Allel) beobachtet wurde. Der Anteil der Met-Allel-Träger ist unter den schizophrenen Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen nicht signifikant höher. Dabei sind die einzigen ( $n=2$ ) homozygoten Met-Allel-Träger des gesamten Probanden-Kollektivs unter den Patienten zu finden. Auch wenn keine statistisch signifikanten Effekte vorliegen, bestehen bei den Patienten mit Met-Allel Tendenzen in Richtung eines früheren Ersterkrankungsalters und einer geringeren Anzahl affektiver Episoden. Solche Befunde könnten auch auf den Einfluss des BDNF-Val66Met-Polymorphismus während der frühen Entwicklung zurückgehen. Es wird vermutet, dass eine durch diesen Polymorphismus verminderte Sekretion von BDNF zu einer veränderten neuronalen Konnektivität und somit zu funktionellen Defiziten führen kann (Buckley, Pillai & Howell, 2011). Die nur geringen und in keinem Fall signifikanten Effekte des BDNF-Val66Met-Polymorphismus auf soziodemographische und klinische Merkmale sind mit einem multifaktoriellen Erklärungsansatz schizophrener Auffälligkeiten in Verhalten und Kognition vereinbar.

Zusammenfassend wurden zwischen den schizophrenen und den gesunden Probanden Unterschiede in soziodemographischen, psychopathologischen und

klinischen Merkmalen ermittelt. Diese könnten in Zusammenhang mit der Erkrankungssymptomatik der Patienten stehen. Der Beschäftigungsstatus der Patienten wies im Vergleich zu den gesunden Kontrollen einen höheren Anteil an Arbeitslosigkeit oder Berentung auf. Unter den Kontrollen befanden sich vermehrt Auszubildende und Studierende. Aufgrund des frühzeitigen Erkrankungsbeginns der Schizophrenie mit häufig einsetzenden kognitiven Leistungseinbußen ist nachzuvollziehen, dass die Patienten im Schnitt einen niedrigeren Schulabschluss und weniger Berufsbildungsjahre aufweisen. Gleichzeitig führt die episodenhafte oder auch chronische klinische Symptomatik dieser Erkrankung zu einer höheren Arbeitslosigkeit oder zu einer früheren Berentung. Eine gesteigerte Neigung zu depressiven, ängstlichen, anhedonen, paranoiden oder introvertierten Persönlichkeitseigenschaften bzw. -merkmalen sowie stärkere soziale und emotionale Einsamkeit kann ebenfalls als Folge oder Teil der Erkrankung interpretiert werden. Obwohl sich die (subjektiven) Selbsteinschätzungen der aktuellen Konzentrationsfähigkeit sowie der aktuellen Merkfähigkeit innerhalb der Gruppen nicht voneinander unterschieden, konnten für die Patienten (objektiv) Defizite der verbalen Intelligenz sowie der kognitiven und exekutiven Leistungsfähigkeit ausgemacht werden. Diese lassen sich wiederum mit einem frühen Ersterkrankungsalter sowie mit einem eingeschränkten Bildungsweg begründen. Die ähnliche aktuelle Selbsteinschätzung in beiden Untersuchungsgruppen steht hierzu im Kontrast. Diese richtet sich immer nach den generellen Fähigkeiten eines jeden Probanden und ist somit unabhängig von den eben beschriebenen Leistungsfunktionen zu sehen. Zusätzlich ist die medikamentöse Behandlung der Patienten zu berücksichtigen, welche zum Teil sedierende Eigenschaften aufweist und somit die kognitive Leistungsfähigkeit mindern könnte.

Es konnte keine Einflussnahme des BDNF-Val66Met-Genotyps auf die klinischen, kognitiven und psychopathologischen Merkmale der Probanden dokumentiert werden. Die eingangs formulierte Hypothese, die Dauer der Erkrankung sei bei Met-Allel tragenden Patienten verlängert, konnte durch unsere Daten zu Ersterkrankungsalter bzw. kumulativer Lebenszeit in stationärer Behandlung nicht bestätigt werden.

Aufgrund ihrer Selbsteinschätzung der Affektivität konnten für die Patienten eine stärkere Reaktionsbildung auf negative Reize und größere Probleme bei der Wahrnehmung von emotionalem Gesichtsausdruck festgestellt werden. Überraschend zeigten sich keine gruppen- oder genotypen-abhängigen Haupteffekte bei der Frage nach der Sensibilität für Emotionen – aber eine signifikante Interaktion. Letztere verwies auf eine Einflussnahme des Met-Genotyps im Sinne einer stärkeren subjektiven Sensibilität für Emotionen bei den gesunden Personen. Weitere Studien mit größeren Stichproben sind notwendig, um kleinere bis mittlere Effekte des Polymorphismus auf die Psychopathologie schizophrener Patienten aufzudecken.

## 5.2 Neuronale Aktivierung durch emotionale Mimik bei schizophrenen im Vergleich zu gesunden Probanden

In dieser Arbeit wurde die neuronale Aktivierung während der Darbietung von emotionalen Gesichtern bei schizophrenen und gesunden Probanden untersucht. Erstellt wurde ein supraliminales Active Viewing Paradigma, welches die emotionalen Gesichtsausdrücke Angst, Freude, Ekel und Neutralität aus dem Karolinska Directed Emotional Faces Katalog beinhaltet (KDEF, Lundqvist & Litton, 1998). Diese fanden bereits in diversen ähnlichen Studien Anwendung und sind daher erprobt (Calvo & Lundqvist, 2008; Larøi et al., 2010).

In den fMRT-Datenanalysen konnten für die Amygdala und den Hippocampus vermehrte Aktivierungen bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden festgestellt werden. Hiermit wird die in der Fragestellung formulierte Hypothese zu den Gruppenunterschieden in der Gehirnresponsivität auf emotionale Mimik bestätigt. Auch in der Whole Brain Analyse zeigten sich stärkere Aktivierungen für die Patienten insbesondere im Temporallappen, im Gyrus fusiformis, im Gyrus parahippocampalis und im Thalamus.

Zusammenfassend konnten sowohl für die Bedingung ängstliche vs. neutrale Mimik als auch für die Bedingung freudige vs. neutrale Mimik Mehraktivierungen für schizophrene Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden in der Amygdala und im Hippocampus nachgewiesen werden. Dabei kann an die Ergebnisse von

Whalen et al. (1998), Rauch et al. (2010) und Suslow et al. (2010) angeknüpft werden, welche Mehraktivierungen in der Amygdala beschrieben haben. Diese lagen allerdings bei einem subliminalen Paradigma, nur bei Normalprobanden und im Fall von Whalen et al. nicht bei freudigen Gesichtern vor. Phillips et al. (1999) zeigten Hyperaktivierungen in der Amygdala und im Hippocampus als Reaktion auf eine Darbietung bedrohlicher und nicht bedrohlicher Gesichter bei Normalprobanden und nicht bei Schizophrenen. Fernandez-Egea et al. (2010) konnten eine stärkere Aktivierung in der Amygdala bei schizophrenen im Vergleich zu gesunden Probanden messen. Auch Kosaka et al. (2002) zeigten eine bilaterale Aktivierung der Amygdalae bei gesunden und an Schizophrenie erkrankten Probanden in Reaktion auf positive Mimik. Bei Schizophrenen manifestierte sich eine stärkere Aktivierung in der rechten Amygdala. In Reaktion auf negative Mimik erfolgte bei den Erkrankten eine beidseitige Aktivierung der Amygdalae. Die Gesunden aktivierten lediglich in der rechten Amygdala. Diese Befunde konnten von Van Buuren et al. (2011) mit zusätzlichen Aktivierungen im Hippocampus, im mittleren präfrontalen Cortex, im posterioren und im anterioren Cingulum sowie im mittleren temporalen Gyrus bei Zwillingen von an Schizophrenie erkrankten Patienten erweitert werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen im Kontrast zu weiteren Studien von Gur et al. (2002), Habel et al. (2004), Habel, Kircher & Schneider (2005) und Lo Bianco et al. (2013), welche eine verminderte Aktivierung der Amygdala bei Schizophrenen beschrieben. Diese Responsivitätsreduktion war nicht nur bei an Schizophrenie Erkrankten sondern auch bei ihren gesunden Geschwistern festzustellen (Lo Bianco et al., 2013). Im Gegensatz zu unserer Studie erhielten die Probanden in den letztgenannten Studien bestimmte Anweisungen, welche sie während der Darbietung der emotionalen Reize befolgen sollten. In der Studie von Lo Bianco et al. sollten die Probanden während einer expliziten Präsentation von freudigen, ärgerlichen, ängstlichen und neutralen Gesichtern die Frage beantworten, ob sie diese Gesichter als eher ansprechend oder als eher abstoßend empfinden. Habel et al. instruierten die Probanden, die freudigen oder traurigen Emotionen selbst zu empfinden. Hier wurden nur Effekte für die traurigen Gesichter festgestellt. Bei Gur et al. wurde eine Diskriminations-Aufgabe vorgegeben, wobei freudige,

traurige, ärgerliche, ängstliche, angeekelte und neutrale Mimik in Richtung positiver oder negativer Wirkung auf die Probanden bewertet werden sollten. Bei genereller Mehraktivität der Amygdala als Reaktion auf emotionale Gesichter aktivierten die Schizophrenen weniger stark als die Gesunden (Gur et al., 2002). Differierende Stichprobengrößen und Aufgabenstellungen sowie unterschiedliche emotionale Gesichts-Stimuli zwischen den Studien könnten möglicherweise diese Abweichungen in den Ergebnissen erklären. Nur in der erstgenannten Studie von Lo Bianco et al. wurde eine recht große Stichprobe rekrutiert (25 Schizophrene, 23 gesunde Geschwister und 24 Gesunde). Die übrigen Studien beinhalteten im Vergleich zu dieser Studie eher kleine Stichprobengrößen (Habel et al.: 13 Schizophrene, 13 gesunde Geschwister und 26 Gesunde; Gur et al.: 14 Schizophrene und 14 Gesunde). Insbesondere die Erteilung von Bewertungsaufgaben könnte im Vergleich zum passiven Betrachten eine Modifikation der Ergebnisse bewirken. Erstere könnten durch stärkere Beanspruchung der limitierten kognitiven Ressourcen schizophrener Patienten eine geringere affektive Response auf die emotionalen Reize zur Folge haben. Ergebnisvarianzen zwischen den Studien können aber auch auf Unterschiede in der Zusammensetzung der Patientenstichproben zurückzuführen sein: Die Zusammensetzungen der Gruppen der Erkrankten wichen leicht voneinander ab. In einigen Studien wurden eher chronisch Erkrankte, in anderen Studien aber auch akut Erkrankte (Habel et al., 2004) untersucht. Der Anteil der Patienten mit Positiv- oder Negativsymptomatik differierte ebenfalls.

Zusammenfassend liegt in dieser Untersuchung eine Hyperaktivierung bei der Darbietung von ängstlichen und freudigen Gesichtern durch ein supraliminales Active Viewing Paradigma in der Amygdala, im Hippocampus und in weiteren mit der Wahrnehmung von Emotionen verknüpften Gehirnarealen bei schizophrenen Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden vor. Die beobachteten Mehraktivierungen betreffen hauptsächlich Strukturen, die an kognitiven Prozessen (u.a. der Stimuluskodierung), der situationsangemessenen Bewertung von Emotionen und der Initiierung von Handlungen beteiligt sind. Hier sind die Amygdala und der Hippocampus zu erwähnen, welche als zentrale Strukturen des limbischen Systems wiederum mit dem präfrontalen Cortex und

den Basalganglien in Verbindung stehen. Auch das anteriore und das posteriore Cingulum, die für Problemlösungen, Entscheidungsfindungen und gleichzeitig für die Regulierung von Emotionen verantwortlich sind, werden neben dem Gyrus fusiformis und dem mit ihm verknüpften Gyrus parahippocampalis durch das oben beschriebene Paradigma beeinflusst.

Schizophrene Patienten haben häufig Defizite in kognitiven Funktionen und Gedächtnisleistungen und erlangen im Durchschnitt, wie auch in unserer Stichprobe, einen geringeren Schulabschluss (vgl. Heinrichs & Zakzanis, 1998). Der soziale Umgang und die Emotionsregulation sind bei schizophrenen Erkrankten häufig verändert beziehungsweise reduziert im Vergleich zu gesunden Probanden. Unseren Daten zufolge geben Patienten vermehrt Probleme wegen starker Sensibilität für emotionalen Gesichtsausdruck bei anderen Menschen und bei der korrekten Identifikation von Emotionen an. Eine erhöhte Sensibilität von Patienten im Vergleich zu Kontrollen konnte allerdings mithilfe von Fragebögen nicht ermittelt werden. Dieser Befund kontrastiert mit den Resultaten der fMRT-Untersuchung, die z.B. eine gegenüber gesunden Personen erhöhte Responsivität von limbischen Arealen auf emotionale Gesichter indizieren. Diesbezüglich ist die Theorie der Reizüberflutung zu erwähnen (Silverman, 1972): Die beiden Hauptsymptome der Affektverflachung und der sozialen Anhedonie, wie sie bei Patienten mit affektiver Negativsymptomatik beobachtet werden, könnten eine Art Schutzmechanismus gegen die Vielzahl der auf die Patienten einwirkenden und sie überfordernden emotionalen Reize sein. Man geht davon aus, dass schizophrene Patienten nicht ausreichend in der Lage sind, Emotionen ihres Gegenübers zu integrieren, da sie vermutlich sehr sensibel auf diese reagieren (Krause et al., 1998). Ein wirkungsvoller Ausweg könnte für sie die Abschottung gegenüber anderen Menschen sein, was sich in reduzierter Affektexpression, Anhedonie und sozialer Isolation äußert. Diese Theorie scheint im Einklang zu stehen mit einer auch in dieser Studie ermittelten Mehraktivierung in den emotionsverarbeitenden Hirnarealen bei schizophrenen Probanden und kann somit einen Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen hinsichtlich genetischer Einflüsse darstellen.

### 5.3 Neuronale Aktivierung durch emotionale Mimik in Abhängigkeit vom BDNF-Val66Met-Polymorphismus

Eine Einflussnahme auf die Persönlichkeitsentwicklung und die Genese psychiatrischer Erkrankungen wird für diverse Gene, die auf emotionale Informationsverarbeitungsprozesse einwirken, vermutet. Dabei konnten bereits für den 5-HTTLPR-Polymorphismus des Serotonin-Transporters Bezüge zur Depression und für den COMT-Val158Met-Polymorphismus der Catechol-O-Methyltransferase Bezüge zu Angst- und Panikstörungen identifiziert werden (Lau et al., 2009; Dannlowski et al., 2007 Oct.; 2008 & 2010; Domschke & Dannlowski, 2010). Eine S-Allel-Trägerschaft erscheint hierbei mit einer erhöhten Amygdala-Aktivität in Reaktion auf negative Emotionen einherzugehen.

Für den hier untersuchten Polymorphismus des BDNF-Gens (BDNF-Val66Met) konnten in der Vergangenheit reduzierte Sekretionsleistungen von BDNF aus den synaptischen Vesikeln, geringere Volumina bei gleichzeitig verstärkter Aktivierung des Hippocampus und verminderte Leistungen im kognitiven und mnestischen Bereich herausgearbeitet werden (Egan et al., 2003; Hariri et al., 2003; Szeszko et al., 2005; Miyajima et al., 2008; Buckley, Pillai & Howell, 2011). Ein Zusammenhang zwischen einer Met-Allel-Trägerschaft und Depressivität wird in Studien von Ribeiro et al. (2007) und Lau et al. (2010) angenommen. Ob eine bestimmte BDNF-Allel-Konstellation der Entstehung einer schizophrenen Erkrankung kausal zugrunde liegt, ist derzeit noch ungeklärt. Es bleibt weiter zu spezifizieren, wie das Met-Allel die emotionale Wahrnehmung und hierdurch die Auslösung und den Verlauf von schizophrenen Erkrankungen systematisch beeinflusst.

In unseren Untersuchungen zeigten die ROI-Analysen der Kontraste ängstliche vs. neutrale Mimik und freudige vs. neutrale Mimik für die Amygdala und den Hippocampus einheitliche Effekte des Genotyps auf die Aktivierung. Die Analyse der Auswirkungen einer Met-Allel-Trägerschaft bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen erbrachte signifikante Mehraktivierungen. Die Kontrollen zeigten gegenteilige Befunde im Sinne einer Mehraktivierung von Kontrollen ohne Met-Allel im Vergleich zu Kontrollen mit Met-Allel. Auch im mittleren frontalen Gyrus und im Gyrus parahippocampalis war dieser Effekt zu

beobachten. Obwohl sich im anterioren Cingulum und in der Insula keine Mehraktivierungen für Patienten mit Met-Allel gegenüber Patienten ohne Met-Allel manifestierten, waren diese für Kontrollen ohne Met-Allel gegenüber Kontrollen mit Met-Allel nachweisbar. Somit wird unsere in der Fragestellung formulierte Hypothese zu den Effekten einer Met-Allel-Trägerschaft hinsichtlich der Gehirnaktivierung durch emotionale Mimik für die schizophrenen Patienten bestätigt - nicht aber für die gesunden Kontrollen. Unsere Annahme, dass die Hyperaktivierung bei Met-Allel-Trägern in Amygdala und Hippocampus bei der Darbietung emotional negativer (ängstlicher) Gesichter stärker ausfällt als bei freudigen Gesichtern, wurde durch die Daten der ROI-Analysen in unserer Stichprobe schizophrener Patienten nur für den Hippocampus bestätigt.

Mithilfe des Full Factorial ANOVA Designs konnten zusätzliche Effektkonstellationen für die Kontraste ängstliche vs. neutrale Mimik und freudige vs. neutrale Mimik sowohl für die Amygdala als auch für den Hippocampus exploriert werden. Dabei standen die Interaktion von Gruppe und Genotyp und die positive Interaktion von Gruppe und Genotyp im Vordergrund. Es zeigte sich, dass Patienten mit Met-Allel und Kontrollen ohne Met-Allel zu größeren Aktivierungen auf emotionale Mimik neigten als Patienten ohne Met-Allel bzw. Kontrollen mit Met-Allel. In der Whole Brain Analyse konnten ähnlich gerichtete Effekte beobachtet werden, die sich insbesondere auf den mittleren temporalen Gyrus und den Thalamus als Filtersystem der visuellen Informationsverarbeitung bezogen.

Die beschriebenen über die Probandengruppen gegenläufigen Effekte des BDNF-Val66Met-Polymorphismus münden in der Frage: Warum aktivieren Patienten mit Met-Allel stärker als Patienten ohne Met-Allel und im Gegensatz dazu Kontrollen ohne Met-Allel stärker als Kontrollen mit Met-Allel?

Einleitend wurden bereits die Resultate von fMRT-Studien zum BDNF-Val66Met-Polymorphismus bei Normalprobanden vorgestellt. Unsere Ergebnisse für die Normalprobanden stehen mit denen verschiedener anderer Untersuchungen im Widerspruch (Montag et al., 2008; Mukherjee et al., 2011; Outhred et al., 2012; Wang et al., 2012). Letztere zeigten bei Met-Allel-Trägern im Vergleich zu homozygoten Val-Allel-Trägern eine stärkere Aktivierung in Teilen des Gehirns, welche in die Emotionsverarbeitung involviert sind (Amygdala, anteriores

Cingulum, Insula). Lediglich Gasic et al. (2009) haben für die Träger des Met-Allels verglichen mit homozygoten Val-Allel-Trägern eine geringere Aktivierung in Amygdala, Hippocampus und orbitofrontalem Cortex in Reaktion auf negative Mimik beobachtet. Somit stimmen unsere Befunde für die Normalprobanden mit denen von Gasic et al. (2009) überein. Lau et al. (2010) konnten bei jugendlichen Normalprobanden keine Effekte des BDNF-Val66Met-Polymorphismus auf die emotionale Responsivität eruieren. Dennoch fanden sie bei jugendlichen Patienten mit Angststörungen oder mit Depressionen Effekte für die Amygdala und Teile des Hippocampus: Met-Allel-Träger zeigten stärkere neuronale Responsivität auf emotionale Mimik als Non-Met-Allel-Träger. Damit manifestieren unsere schizophrenen Patienten hinsichtlich des BDNF-Val66Met-Polymorphismus einen Effekt des Met-Allels, wie er in den meisten der Normalprobandenstudien und bei ängstlich-depressiven Jugendlichen beschrieben ist. Unsere Normalprobanden weichen indes wie schon erwähnt vom Effektmuster der meisten anderen Normalprobandenstudien ab.

Bezüglich der Entstehungstheorie der Schizophrenie wurde bereits der multifaktorielle Ansatz betont, welcher neben genetischen (Epistase) auch weitere Faktoren, wie Umwelteinflüsse und soziale Umgebungssituationen, berücksichtigt. Auch ein Zusammenhang zwischen vermindertem Gehirnvolumen, verringerter BDNF-Sekretion insbesondere bei Met-Allel-Trägern und kompensatorisch gesteigerter Aktivität in bestimmten Gehirnregionen bei schizophrenen Patienten ist hier mit zu erwägen (Egan et al., 2003; Buckley, Pillai & Howell, 2011; Molendijk et al., 2012). Dabei könnte der BDNF-Val66Met-Polymorphismus tatsächlich als „Risiko-Faktor“ für eine gesteigerte neuronale Aktivität bei Schizophrenie fungieren. Das BDNF-Gen ist ein wichtiger Regulator für die neuronale Entwicklung. Patienten mit dem BDNF-Val66Met-Polymorphismus könnten eine eingeschränkte BDNF-Sekretion und somit erniedrigte BDNF-Level aufweisen (Buckley, Pillai & Howell, 2011; Elzinga et al., 2011; Autry & Monteggia, 2012). Kommen noch weitere Faktoren hinzu, wie zum Beispiel besonders stressige Lebensumstände oder soziale Probleme bei Erkrankten, könnte eine durch niedrige BDNF-Level mit bedingte eingeschränkte neuronale

Kompensationsfähigkeit und Konnektivität die Krankheitsentwicklung negativ beeinflussen (Magariños et al., 2011).

Die gemessene Hyperaktivierung bei Schizophrenen mit Met-Allel könnte eine Folge verringerter BDNF-Wirkung und Hirnvolumenreduktion sowie kompensatorisch gesteigerter regionaler Aktivität im Rahmen einer Schutzreaktion nach der Theorie der Reizüberflutung sein (Silverman, 1972). Patienten mit Met-Allel gaben von sich aus eine geringere Sensibilität für emotionalen Gesichtsausdruck bei anderen Menschen an, wohingegen sie von vermehrten Problemen wegen starker Sensibilität berichteten. Auch diese Befunde sind mit der Annahme vereinbar, dass Schizophrene eine Art Schutzhaltung gegenüber emotionalen Reizen aufbauen könnten. Eine Hypoaktivierung bei gesunden Kontrollen mit Met-Allel im Vergleich zu Kontrollen ohne Met-Allel widerspricht nicht zwangsläufig der oben beschriebenen Hypothese: Auch hier sind geringere BDNF-Levels und reduzierte Hirnvolumina zu vermuten. Dennoch bestehen bei Gesunden soziale Integrität sowie keine erkrankungsbedingten Probleme in der Verarbeitung von Emotionen. In der aktuellen neurobiologischen klinischen Emotionsforschung gewinnt die Untersuchung von Endophänotypen immer mehr an Bedeutung. Schizophrene zeigen eine stärkere Aktivität als Reaktion auf emotionale Mimik in emotionsrelevanten Gehirnarealen in Funktion des Met-Allels. Im Kontrast hierzu beschreiben sie selbstständig eine geringere Sensibilität für Emotionen. Wenngleich eine Beeinflussung durch das Met-Allel subjektiv nicht nachzuhalten ist, können dennoch mittels fMRT objektiv signifikante Effekte gemessen und Aussagen getroffen werden. In Ermangelung volumetrischer Ergebnisse in dieser Untersuchung sind die getroffenen Annahmen natürlich rein spekulativ.

Unklar bleibt insbesondere im Falle von Querschnittsuntersuchungen, ob und in welcher Stufe der BDNF-Val66Met-Polymorphismus und damit verbundene BDNF-Levels in die Krankheitsentstehung eingreifen. Einerseits könnten sie ausschlaggebend für eine bereits in der Kindheit erfolgende veränderte neuronale Verknüpfung sein, andererseits aber auch noch Effekte im Krankheitsverlauf von Psychosen bei Erwachsene haben und in engem Zusammenhang mit weiteren womöglich epigenetischen Faktoren stehen (Ho et al., 2007; Koolschijn et al., 2010; Rizos et al., 2011; Martinotti et al., 2012). Fraglich ist dabei, ob eine

Aktivitätssteigerung in bestimmten Hirnarealen einen Kompensationsmechanismus der verringerten Hirnvolumina bei Schizophrenen darstellt oder ob die Aktivitätsänderung als eigenständiger Effekt auf Neurotransmitterebene zu sehen ist (Gruber et al., 2012).

Des Weiteren ist eine Beeinflussung der BDNF-Levels durch den 5-HTTLPR-Polymorphismus des Serotonin-Transporters möglich. Outhred et al. (2012) und Wang et al. (2012) stellten eine besonders starke Aktivitätssteigerung in der Amygdala und im anterioren Cingulum in Reaktion auf emotionale Bilder fest, wenn bei den Probanden der BDNF-Val66Met- und der 5-HTTLPR-Polymorphismus gleichzeitig vorlagen (Met- und S-Allel-Trägerschaft). Die Probanden, welche das Met-Allel in Kombination mit dem normalen Serotonin-Transporter-Gen (L/L) besaßen, zeigten hingegen Minderaktivierungen. Diese Befunde lassen einen Zusammenhang zwischen dem Serotonin-Transporter-Gen und der Wahrnehmung von Emotionen einerseits und dem BDNF-Polymorphismus andererseits vermuten. Eine mögliche Epistase zwischen dem BDNF-Val66Met- und dem 5-HTTLPR-Polymorphismus im Rahmen von Imaging-Genetics-Untersuchungen zur Emotionswahrnehmung sollte weiter untersucht werden.

#### 5.4 Limitationen und Kritikpunkte

Es gibt keine Unterschiede in den Gruppenzusammensetzungen hinsichtlich Alter und Geschlecht. Weitere die Ergebnisse beeinflussende Faktoren sind dennoch nicht auszuschließen. Hier ist besonders die Medikation der Patienten zu erwähnen, die einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Reaktions-, Konzentrations- und allgemeine Leistungsfähigkeit sowie auch bereits auf die Expression von Neurotrophinen haben könnte (Hunsberger et al., 2009; Martinotti et al., 2012). Eine gesteigerte Responsivität auf emotionale Reize bei den Patienten gegenüber den Kontrollen als Folge einer am ehesten sedierenden Wirkung der Neuroleptika-Medikation ist jedoch unwahrscheinlich.

In der genetischen Analyse wurden die homozygoten und die heterozygoten Met-Allel-Träger, aufgrund der sehr geringen Anzahl der homozygoten Met-Allel-Träger, in einer Genotypengruppe zusammengefasst. Es besteht Bedarf an

weiteren Untersuchungen mit größeren Stichproben auch an homozygoten Met-Allel-Trägern, um sowohl neuronale Aktivierungen als auch Persönlichkeitsmerkmale in Abhängigkeit von der Anzahl der Met-Allele fundierter explorieren zu können.

Da unsere Untersuchungsstichproben überwiegend aus männlichen Probanden bestanden, sind die aus unserer Studie ableitbaren Schlussfolgerungen nur beschränkt generalisierbar und mit großer Vorsicht mit weiteren Studien, wie z.B. Montag et al. (2008) sowie Outhred et al. (2012), welche nur weibliche Probandinnen beinhalteten, zu vergleichen. Es bleibt zu prüfen, ob das Geschlecht die Wirkung des BDNF-Val66Met-Polymorphismus auf die Emotionsverarbeitung beeinflusst.

Das von uns eingesetzte Active Viewing Paradigma besitzt den Vorteil, von den Probanden während der fMRT-Untersuchung nur wenige kognitive Ressourcen zu binden. Dies ist vor allem bei kognitiv beeinträchtigten schizophrenen Probanden als günstig anzusehen. Es kann allerdings kritisiert werden, dass nicht genau nachzuhalten ist, welche kognitiven Prozesse während der Darbietung der Gesichter bei den Probanden abgelaufen sind. Auf welche Weise diese zwischen den Gesunden und Erkrankten variieren, kann somit ebenfalls nicht beschrieben werden.

Die größte zukünftige Herausforderung ist sicherlich das genaue Verständnis der multifaktoriellen Entstehung der Schizophrenie, in der der BDNF-Val66Met-Polymorphismus auch eine Rolle spielen könnte. Die vorliegenden Befunde verweisen auf gegenläufige Effekte dieses Polymorphismus bei schizophrenen und gesunden Personen auf die Aktivierung von Gehirnarealen, welche an der Verarbeitung emotionaler Mimik beteiligt sind. In zukünftigen Untersuchungen sollten strukturelles, funktionelles und molekulares Imaging kombiniert werden (multimodaler Imaging-Ansatz), um die vermittelnden Mechanismen zu klären.

## 6 Zusammenfassung

Diese Arbeit befasst sich mit Unterschieden in der neuronalen Verarbeitung von emotionaler Mimik bei schizophrenen Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Zusätzlich wird untersucht, ob und in welchem Ausmaß ein genetischer Polymorphismus Auswirkungen auf die emotionale Wahrnehmung hat. Dabei steht der BDNF-Val66Met-Polymorphismus als ein Kandidaten-Gen für von der Norm abweichende zerebrale Verknüpfungen und die Schizophrenie charakterisierende Defizite im Erkennen und Verarbeiten von emotionalen Gesichtsausdrücken im Mittelpunkt der Untersuchung.

34 schizophrene und 45 gesunde Probanden wurden mittels funktioneller Magnetresonanztomographie anhand eines Active Viewing Paradigmas auf etwaige Unterschiede in ihren neuronalen Aktivierungsmustern in Reaktion auf ängstliche und freudige Gesichter getestet.

Einerseits wurden für schizophrene Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen Mehraktivierungen in zentralen Strukturen des limbischen Systems, insbesondere Amygdala und Hippocampus, eruiert. Andererseits konnte bei den Patienten ein Zusammenhang zwischen einer Met-Allel-Trägerschaft und einer erhöhten Aktivierung durch emotionale Mimik festgestellt werden. Diesbezüglich konnten für schizophrene Probanden mit dem BDNF-Val66Met-Polymorphismus im Vergleich zu Probanden ohne diesen Polymorphismus Mehraktivierungen in den oben beschriebenen anatomischen Hirnarealen gezeigt werden. Für gesunde Kontrollen wurde ein umgekehrter Effekt ermittelt: Gesunde ohne Met-Allel manifestierten stärkere neuronale Aktivierungen durch emotionale Mimik als Gesunde mit Met-Allel.

Diese Daten verweisen auf eine potentielle Rolle des BDNF-Val66Met-Polymorphismus in der Entstehung von emotionalen Reaktionsauffälligkeiten bei Schizophrenie. Vor dem Hintergrund des multifaktoriellen Erklärungsansatzes der Schizophrenie sollten weitere Studien eine genauere Identifikation der Bedeutung des BDNF-Val66Met-Polymorphismus für die Emotionsverarbeitung im Verlauf schizophrener Erkrankungen zum Ziel haben.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Adriano F, Caltagirone C, Spalletta G (2012) Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis. *Neuroscientist*. 2012; 18(2): 180-200
2. American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR (4th ed.). Washington, DC, 2000
3. Anderson AK, Christoff K, Panitz D, De Rosa E, Gabrieli JD (2003) Neural correlates of the automatic processing of threat facial signals. *Journal of Neuroscience*. 2003; 23(13): 5627-33
4. Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia (1982) Definition and reliability. *Archives of General Psychiatry*. 1982; 39(7): 784-8
5. Andreasen NC, Olsen S (1982) Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Archives of General Psychiatry*. 1982; 39(7): 789-94
6. Andreasen NC (1984) The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City, IA, The University of Iowa, 1984
7. Andreasen NC (1987) The diagnosis of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1987; 13(1): 9-22
8. Andreasen NC (1989) The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *British Journal of Psychiatry Supplement*. 1989 Nov; (7): 49-58
9. Andreasen NC, Arndt S, Miller D, Flaum M, Nopoulos P (1995) Correlational studies of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms: an overview and update. *Psychopathology*. 1995; 28(1): 7-17
10. Asami T, Bouix S, Whitford TJ, Shenton ME, Salisbury DF, McCarley RW (2012) Longitudinal loss of gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia: DARTEL automated analysis and ROI validation. *Neuroimage*. 2012 Jan 16; 59(2): 986-96
11. Autry AE, Monteggia LM (2012) Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological Reviews*. 2012 Apr; 64(2): 238-58

12. Bailer J, Bräuer W, Rey ER (1996) Premorbid adjustment as predictor of outcome in schizophrenia: results of a prospective study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1996 May; 93(5): 368-77
13. Barde YA (1990) The nerve growth factor family. *Progress in Growth Factor Research*. 1990; 2(4): 237-48
14. Beck AT, Steer RA, Brown GK (2009) Beck-Depressions-Inventar, BDI-II, dt. Version: Hautzinger M, Keller F & Kühner C, 2. Auflage, Pearson Assessment, Frankfurt , 2009
15. Benson MA, Sillitoe RV, Blake DJ (2004) Schizophrenia genetics: dysbindin under the microscope. *Trends in Neurosciences*. 2004 Sep; 27(9): 516-9
16. Bilder RM, Volavka J, Lachman HM, Grace AA (2004) The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Nov; 29(11): 1943-61
17. Blair RJ, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ (1999) Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*. 1999 May; 122 (Pt5): 883-93
18. Bleuler E (1911) *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Deuticke, Leipzig, Wien, 1911
19. Bogerts B (1984) Neuropathology of schizophrenias. *Fortschritte Neurologie Psychiatrie*. 1984 Dec; 52(12): 428-37
20. Borkenau P, Ostendorf F (2008) NEO-Fünf-Faktoren Inventar nach Costa und McCrae (NEO-FFI). Manual, 2. Auflage, Hogrefe, Göttingen, 2008.
21. Bowie CR, Harvey PD (2006) Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature Protocols*. 2006; 1(5): 2277-81
22. Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II (2007) Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia Bulletin*. 2007 Jan; 33(1): 21-32
23. Braus DF (2005) Schizophrenie. *Bildgebung, Neuroanatomie, Pharmakotherapie*. Schattauer GmbH, Stuttgart, 2005, S 91-92

24. Brébion G, Gorman JM, Amador X, Malaspina D, Sharif Z (2002) Source monitoring impairments in schizophrenia: characterisation and associations with positive and negative symptomatology. *Psychiatry Research*. 2002 Sep 15; 112(1): 27-39
25. Buckley PF, Pillai A, Howell KR (2011) Brain-derived neurotrophic factor: findings in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*. 2011 Mar; 24(2): 122-7
26. Burmeister M, McInnis MG, Zöllner S (2008) Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nature Reviews Genetics*. 2008 Jul; 9(7): 527-40
27. Calvo MG, Lundqvist D (2008) Facial expressions of emotion (KDEF): identification under different display-duration conditions. *Behavior Research Methods*. 2008 Feb; 40(1): 109-15
28. Cannon TD, van Erp TG, Bearden CE, Loewy R, Thompson P, Toga AW, Huttunen MO, Keshavan MS, Seidman LJ, Tsuang MT. Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: contributions of genes, environment, and their interactions (2003) *Schizophrenia Bulletin*. 2003; 29(4): 653-69
29. Casarotto PC, de Bortoli VC, Zangrossi H Jr (2012) Intrahippocampal injection of brain-derived neurotrophic factor increases anxiety-related, but not panic-related defensive responses: involvement of serotonin. *Behavioural Pharmacology*. 2012 Feb; 23(1): 80-8
30. Ceaser A, Csernansky JG, Barch DM (2012) COMT influences on prefrontal and striatal blood oxygenation level-dependent responses during working memory among individuals with schizophrenia, their siblings, and healthy controls. *Cognitive Neuropsychiatry*. 2012 Oct 3
31. Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML (1976) Scales for physical and social anhedonia. *Journal of Abnormal Psychology*. 1976 Aug; 85(4): 374-82
32. Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Herman MM, Apud J, Egan MF, Kleinman JE, Weinberger DR (2004) Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity

- in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics*. 2004 Nov; 75(5): 807-21
33. Chen Z, Simmons MS, Perry RT, Wiener HW, Harrell LE, Go RC (2008) Genetic association of neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2 (NTRK2) with Alzheimer's disease. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008 Apr 5; 147(3): 363-9
  34. Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, Abderrahim H, Bougueleret L, Barry C, Tanaka H, La Rosa P, Puech A, Tahri N, Cohen-Akenine A, Delabrosse S, Lissarrague S, Picard FP, Maurice K, Essioux L, Millasseau P, Grel P, Debailleul V, Simon AM, Caterina D, Dufaure I, Malekzadeh K, Belova M, Luan JJ, Bouillot M, Sambucy JL, Primas G, Saumier M, Boubkiri N, Martin-Saumier S, Nasroune M, Peixoto H, Delaye A, Pinchot V, Bastucci M, Guillou S, Chevillon M, Sainz-Fuertes R, Meguenni S, Aurich-Costa J, Cherif D, Gimalac A, Van Duijn C, Gauvreau D, Ouellette G, Fortier I, Raelson J, Sherbatich T, Riazanskaia N, Rogaev E, Raeymaekers P, Aerssens J, Konings F, Luyten W, Macciardi F, Sham PC, Straub RE, Weinberger DR, Cohen N, Cohen D (2002) Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2002 Oct 15; 99(21): 13675-80
  35. Crow TJ (1980) Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *British Medical Journal*. 1980 Jan 12; 280(6207): 66-8
  36. Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Arolt V, Heindel W, Suslow T (2007 Jan.) Amygdala reactivity predicts automatic negative evaluations for facial emotions. *Psychiatry Research*. 2007 Jan 15; 154(1): 13-20
  37. Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Baune BT, Hohoff C, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Deckert J, Suslow T (2007 Oct.) Serotonergic genes modulate amygdala activity in major depression. *Genes, Brain and Behavior*. 2007 Oct; 6(7): 672-6
  38. Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Deckert J, Hohoff C, Kugel H, Arolt V,

- Heindel W, Kersting A, Baune BT, Suslow T (2008) 5-HTTLPR biases amygdala activity in response to masked facial expressions in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan; 33(2): 418-24
39. Dannlowski U, Konrad C, Kugel H, Zwieterlood P, Domschke K, Schöning S, Ohrmann P, Bauer J, Pyka M, Hohoff C, Zhang W, Baune BT, Heindel W, Arolt V, Suslow T (2010) Emotion specific modulation of automatic amygdala responses by 5-HTTLPR genotype. *Neuroimage*. 2010 Nov 15; 53(3): 893-8
40. Dimberg U, Thunberg M, Elmehed K. Unconscious facial reactions to emotional facial expressions. *Psychological Science*. 2000 Jan; 11(1): 86-9
41. Domschke K, Dannlowski U. Imaging genetics of anxiety disorders. *Neuroimage*. 2010 Nov 15; 53(3): 822-31.
42. Dössel O (2000) Bildgebende Verfahren in der Medizin. Von der Technik zur medizinischen Anwendung. Springer, Berlin, 2000
43. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2001 Jun 5; 98(12): 6917-22
44. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR (2003) The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003 Jan 24; 112(2): 257-69
45. Elzinga BM, Molendijk ML, Oude Voshaar RC, Bus BA, Prickaerts J, Spinhoven P, Penninx BJ (2011) The impact of childhood abuse and recent stress on serum brain-derived neurotrophic factor and the moderating role of BDNF Val66Met. *Psychopharmacology (Berlin)*. 2011 Mar; 214(1): 319-28.
46. Favalli G, Li J, Belmonte-de-Abreu P, Wong AH, Daskalakis ZJ (2012) The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*. 2012 Jan; 46(1): 1-11
47. Fazio RH, Williams CJ (1986) Attitude accessibility as a moderator of the

- attitude-perception and attitude-behavior relations: an investigation of the 1984 presidential election. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1986 Sep; 51(3): 505-14
48. Fehér A, Juhász A, Rimanóczy A, Kálmán J, Janka Z (2009) Association between BDNF Val66Met polymorphism and Alzheimer disease, dementia with Lewy bodies, and Pick disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2009 Jul-Sep; 23(3): 224-8
  49. Fenton WS, McGlashan TH (1991) Natural history of schizophrenia subtypes. II. Positive and negative symptoms and long-term course. *Archives of General Psychiatry*. 1991 Nov; 48(11): 978-86
  50. Fernandez-Egea E, Parellada E, Lomeña F, Falcon C, Pavia J, Mane A, Horga G, Bernardo M (2010) 18FDG PET study of amygdalar activity during facial emotion recognition in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2010 Feb; 260(1): 69-76
  51. Forman SD, Cohen JD, Fitzgerald M, Eddy WF, Mintun MA, Noll DC (1995) Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1995 May; 33(5): 636-47
  52. Fornito A, Yücel M, Wood SJ, Adamson C, Velakoulis D, Saling MM, McGorry PD, Pantelis C (2008) Surface-based morphometry of the anterior cingulate cortex in first episode schizophrenia. *Human Brain Mapping*. 2008 Apr; 29(4): 478-89
  53. Franzén G, Ingvar DH (1975) Abnormal distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*. 1975 Nov; 12(3): 199-214
  54. Gasic GP, Smoller JW, Perlis RH, Sun M, Lee S, Kim BW, Lee MJ, Holt DJ, Blood AJ, Makris N, Kennedy DK, Hoge RD, Calhoun J, Fava M, Gusella JF, Breiter HC (2009) BDNF, relative preference, and reward circuitry responses to emotional communication. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2009 Sep 5; 150B(6): 762-81
  55. Grandjean D, Scherer KR (2008) Unpacking the cognitive architecture of emotion processes. *Emotion*. 2008 Jun; 8(3): 341-51

56. Goghari VM, Sponheim SR (2008) Differential association of the COMT Val158Met polymorphism with clinical phenotypes in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*. 2008 Aug; 103(1-3): 186-91
57. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ (2011) Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. 2011 Sep; 16(9): 960-72
58. Greenwald AG, McGhee DE, Schwartz JL (1998) Measuring individual differences in implicit cognition: the implicit association test. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1998 Jun; 74(6): 1464-80
59. Gross JJ (1998) Antecedent- and response-focused emotion regulation: divergent consequences for experience, expression, and physiology. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1998 Jan; 74(1): 224-37
60. Gross JJ (2002) Emotion regulation: affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiology*. 2002 May; 39(3): 281-91
61. Gruber O, Hasan A, Scherk H, Wobrock T, Schneider-Axmann T, Ekawardhani S, Schmitt A, Backens M, Reith W, Meyer J, Falkai P (2012) Association of the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism with magnetic resonance spectroscopic markers in the human hippocampus: in vivo evidence for effects on the glutamate system. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2012 Feb; 262(1): 23-31
62. Gur RE, Turetsky BI, Bilker WB, Gur RC (1999) Reduced gray matter volume in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1999 Oct; 56(10): 905-11
63. Gur RE, McGrath C, Chan RM, Schroeder L, Turner T, Turetsky BI, Kohler C, Alsop D, Maldjian J, Ragland JD, Gur RC (2002) An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia *American Journal of Psychiatry*. 2002 Dec; 159(12): 1992-9
64. Habel U, Klein M, Shah NJ, Toni I, Zilles K, Falkai P, Schneider F (2004) Genetic load on amygdala hypofunction during sadness in nonaffected brothers of schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry*. 2004 Oct; 161(10): 1806-13

65. Habel U, Kircher T, Schneider F (2005) Functional imaging of emotional disorders and experiences in schizophrenia patients. *Radiologe*. 2005 Feb; 45(2): 161-8
66. Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, Weinberger DR (2003) Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *Journal of Neuroscience*. 2003 Jul 30; 23(17): 6690-4
67. Heckers S, Konradi C (2010) Hippocampal pathology in schizophrenia. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 2010; 4: 529-53
68. Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998) Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998 Jul; 12(3): 426-45
69. Hermans D, De Houwer J, Eelen P (1996) Evaluative decision latencies mediated by induced affective states. *Behaviour Research and Therapy*. 1996 May-Jun; 34(5-6): 483-8
70. Ho BC, Andreasen NC, Dawson JD, Wassink TH (2007) Association between brain- derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2007 Dec; 164(12): 1890-9
71. Höschel K, Irle E (2001) Emotional priming of facial affect identification in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2001; 27(2): 317-27
72. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, Cahn W, Collins DL, Evans AC, Kahn RS (2004) Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity. *Neuroimage*. 2004 Jan; 21(1): 27-35
73. Hunsberger J, Austin DR, Henter ID, Chen G (2009) The neurotrophic and neuroprotective effects of psychotropic agents. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2009; 11(3): 333-48
74. Izard CE (1959) Paranoid schizophrenic and normal subjects' perceptions of photographs of human faces. *Journal of Consulting Psychology*. 1959 Apr; 23(2): 119-24

75. Izard CE (1990) Facial expressions and the regulation of emotions. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1990 Mar; 58(3): 487-98
76. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A (1992) Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychological Medicine Monograph Supplement*. 1992; 20: 1-97
77. Karnath HO, Hartje W, Ziegler W (2006) *Kognitive Neurologie*. Thieme Verlag, Stuttgart, 2006, S 104-105
78. Kelley ME, Gilbertson M, Mouton A, Van Kammen DP (1992) Deterioration in premorbid functioning in schizophrenia: a developmental model of negative symptoms in drug-free patients. *American Journal of Psychiatry*. 1992 Nov; 149(11): 1543-8
79. Kempton MJ, Haldane M, Jogia J, Christodoulou T, Powell J, Collier D, Williams SC, Frangou S (2009) The effects of gender and COMT Val158Met polymorphism on fearful facial affect recognition: a fMRI study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2009 Apr; 12(3): 371-81
80. Kiesel A, Kunde W, Hoffmann J (2008) Mechanisms of subliminal response priming. *Advances in Cognitive Psychology*. 2008 Jul 15; 3(1-2): 307-15
81. Klinger MR, Burton PC, Pitts GS (2000) Mechanisms of unconscious priming: I. Response competition, not spreading activation. *Journal of Experimental Psychology Learning Memory and Cognition*. 2000 Mar; 26(2): 441-55
82. Koolschijn PC, Van Haren NE, Bakker SC, Hoogendoorn ML, Hulshoff Pol HE, Kahn RS (2010) Effects of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on hippocampal volume change in schizophrenia. *Hippocampus*. 2010 Sep; 20(9): 1010-7
83. Kosaka H, Omori M, Murata T, Iidaka T, Yamada H, Okada T, Takahashi T, Sadato N, Itoh H, Yonekura Y, Wada Y (2002) Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophrenia Research*. 2002 Sep 1; 57(1): 87-95

84. Krause R, Merten J, Schwab F, Steimer-Krause E (1998) Allgemeine psychoanalytische Krankheitslehre. Band 2: Modelle. Kohlhammer, Stuttgart, 1998
85. Kring AM, Neale JM (1996) Do schizophrenic patients show a disjunctive relationship among expressive, experiential, and psychophysiological components of emotion? *Journal of Abnormal Psychology*. 1996 May; 105(2): 249-57
86. Lang PJ (1995) The emotion probe. *Studies of motivation and attention. American Psychologist*. 1995 May; 50(5): 372-85
87. Larøi F, Fonteneau B, Mourad H, Raballo A (2010) Basic emotion recognition and psychopathology in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2010 Jan; 198(1): 79-81
88. Laske C, Eschweiler GW (2006) Brain-derived neurotrophic factor: from nerve growth factor to modulator of brain plasticity in cognitive processes and psychiatric diseases. *Nervenarzt*. 2006 May; 77(5): 523-37
89. Laske C, Stransky E, Leyhe T, Eschweiler GW, Wittorf A, Richartz E, Bartels M, Buchkremer G, Schott K (2006) Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*. 2006 Sep; 113(9): 1217-24
90. Lau JY, Goldman D, Buzas B, Fromm SJ, Guyer AE, Hodgkinson C, Monk CS, Nelson EE, Shen PH, Pine DS, Ernst M (2009) Amygdala function and 5-HTT gene variants in adolescent anxiety and major depressive disorder. *Biological Psychiatry*. 2009 Feb 15; 65(4): 349-55
91. Lau JY, Goldman D, Buzas B, Hodgkinson C, Leibenluft E, Nelson E, Sankin L, Pine DS, Ernst M (2010) BDNF gene polymorphism (Val66Met) predicts amygdala and anterior hippocampus responses to emotional faces in anxious and depressed adolescents. *Neuroimage*. 2010 Nov 15; 53(3): 952-61
92. Lauterbur PC (1973) Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1989 Jul; (244): 3-6

93. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD (1981) Das State-Trait-Angst-Inventar, STAI. 1. Auflage. Beltz, Weinheim, 1981
94. Lawrie SM, Abukmeil SS (1998) Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry*. 1998 Feb; 172: 110-20
95. LeDoux JE (1993) Emotional memory systems in the brain. *Behavioural Brain Research*. 1993 Dec 20; 58(1-2): 69-79
96. Lehrl S (2005) Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. 5. unveränderte Auflage. Spitta Verlag, Balingen, 2005, .
97. Lelli-Chiesa G, Kempton MJ, Jogia J, Tatarelli R, Girardi P, Powell J, Collier DA, Frangou S (2011) The impact of the Val158Met catechol-O-methyltransferase genotype on neural correlates of sad facial affect processing in patients with bipolar disorder and their relatives. *Psychological Medicine*. 2011 Apr; 41(4): 779-88
98. Lewis M, Haviland-Jones JM, Feldman Barrett L (2008) *Handbook of Emotions*, Third Edition. Guilford Publications Inc., New York, 2008, S 163
99. Liemburg EJ, Knegtering H, Klein HC, KorteKaas R, Aleman A (2012) Antipsychotic medication and prefrontal cortex activation: a review of neuroimaging findings. *European Neuropsychopharmacology*. 2012 Jun; 22(6): 387-400
100. Lo Bianco L, Blasi G, Taurisano P, Di Giorgio A, Ferrante F, Ursini G, Fazio L, Gelao B, Romano R, Papazacharias A, Caforio G, Sinibaldi L, Papolizio T, Bellantuono C, Bertolino A (2013) Interaction between catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met genotype and genetic vulnerability to schizophrenia during explicit processing of aversive facial stimuli. *Psychological Medicine*. 2013 Feb; 43(2): 279-92
101. Lonsdorf TB, Golkar A, Lindstöm KM, Fransson P, Schalling M, Ohman A, Ingvar M (2011) 5-HTTLPR and COMTval158met genotype gate amygdala reactivity and habituation. *Biological Psychology*. 2011 Apr; 87(1): 106-12
102. Lu W, Zhang C, Yi Z, Li Z, Wu Z, Fang Y (2012) Association between BDNF Val66Met polymorphism and cognitive performance in antipsychotic-naïve

- patients with schizophrenia. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2012 Jul; 47(3): 505-10
103. Lundqvist D, Litton JE (1998) The Averaged Karolinska Directed Emotional Faces - AKDEF, Department of Clinical Neuroscience, Psychology section, Karolinska Institute, 1998
  104. Magariños AM, Li CJ, Gal Toth J, Bath KG, Jing D, Lee FS, McEwen BS (2011) Effect of brain-derived neurotrophic factor haploinsufficiency on stress-induced remodeling of hippocampal neurons. *Hippocampus*. 2011 Mar; 21(3): 253-64
  105. Maier W, Lichtermann D, Rietschel M, Held T, Falkai P, Wagner M, Schwab S (1999) Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings. *Nervenarzt*. 1999 Nov; 70(11): 955-69
  106. Maier W, Zobel A, Rietschel M (2003) Genetics of schizophrenia and affective disorders. *Pharmacopsychiatry*. 2003 Nov; 36 Suppl 3: S 195-202
  107. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH (2003) An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*. 2003 Jul; 19(3): 1233-9
  108. Mandal MK, Jain A, Haque-Nizami S, Weiss U, Schneider F (1999) Generality and specificity of emotion-recognition deficit in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. *Psychiatry Research*. 1999 Jul 30; 87(1): 39-46
  109. Mansfield P, Grannell PK (1973) Multi-pulse line narrowing experiments. *Proceedings of the First Specialised Colloque Ampere, Poland, 1973*
  110. Mansfield P, Grannell PK (1973) NMR 'diffraction' in solids? *Journal of Physics C: Solid State Physics*. 6 L422, 1973
  111. Mansfield P (1984) Real-time echo-planar imaging by NMR. *British Medical Bulletin*. 1984 Apr; 40(2): 187-90
  112. Marneros A, Deister A, Rohde A (1991) Affective, schizoaffective and schizophrenic psychoses. A comparative long-term study. *Monographs Psychiatry - Psychiatry Series*. 1991; 65: 1-454

113. Marneros A, Deister A, Rohde A (1992) Validity of the negative/positive dichotomy for schizophrenic disorders under long-term conditions. *Schizophrenia Research*. 1992 Jul; 7(2): 117-23
114. Martinotti G, Di Iorio G, Marini S, Ricci V, De Berardis D, Di Giannantonio M (2012) Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor concentrations in schizophrenia: a review. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2012 Jul-Sep; 26(3): 347-56
115. Mattick RP, Clarke JC. Development and validation of measures of social phobia scrutiny fear and social interaction anxiety (1998) *Behaviour Research and Therapy*. 1998 Apr; 36(4): 455-70
116. Merten J, Krause R (1993) DAS (Differentielle Affekt Skala). *Arbeiten der Fachrichtung Psychologie der Universität des Saarlandes, Nr. 137* Saarbrücken, Deutschland, 1993
117. Miyajima F, Ollier W, Mayes A, Jackson A, Thacker N, Rabbitt P, Pendleton N, Horan M, Payton A (2008) Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly. *Genes, Brain and Behavior*. 2008 Jun; 7(4): 411-7
118. Moldzio A (2004) *Schizophrenie – eine philosophische Erkrankung?* Königshausen & Neumann GmbH, Würzburg, 2004, S 76
119. Molendijk ML, Van Tol MJ, Penninx BW, Van der Wee NJ, Aleman A, Veltman DJ, Spinhoven P, Elzinga BM (2012) BDNF val66met affects hippocampal volume and emotion-related hippocampal memory activity. *Translational Psychiatry*. 2012 Jan 31; 2: e74
120. Montag C, Reuter M, Newport B, Elger C, Weber B (2008) The BDNF Val66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: evidence from a genetic imaging study. *Neuroimage*. 2008 Oct 1; 42(4): 1554-9
121. Mukherjee P, Whalley HC, McKirdy JW, McIntosh AM, Johnstone EC, Lawrie SM, Hall J (2011) Effects of the BDNF Val66Met polymorphism on neural responses to facial emotion. *Psychiatry Research*. 2011 Mar 31; 191(3): 182-8

122. Mukherjee P, Whalley HC, McKirdy JW, McIntosh AM, Johnstone EC, Lawrie SM, Hall J (2012) Lower effective connectivity between amygdala and parietal regions in response to fearful faces in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2012 Feb; 134(2-3): 118-24
123. Murphy SE, Norbury R, Godlewska BR, Cowen PJ, Mannie ZM, Harmer CJ, Munafò MR (2013) The effect of the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) on amygdala function: a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. 2013 Apr; 18(4): 512-20
124. Murphy ST, Zajonc RB (1993) Affect, cognition, and awareness: affective priming with optimal and suboptimal stimulus exposures. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1993 May; 64(5): 723-39
125. Murphy ST, Monahan JL, Zajonc RB (1995) Additivity of nonconscious affect: combined effects of priming and exposure. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1995 Oct; 69(4): 589-602
126. Namiki C, Hirao K, Yamada M, Hanakawa T, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T (2007) Impaired facial emotion recognition and reduced amygdalar volume in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2007 Oct 15; 156(1): 23-32
127. Nichols DE (2004) Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics*. 2004 Feb; 101(2): 131-81
128. Outhred T, Das P, Dobson-Stone C, Griffiths K, Felmingham KL, Bryant RA, Malhi G, Kemp AH (2012) The functional epistasis of 5-HTTLPR and BDNF Val66Met on emotion processing: a preliminary study. *Brain and Behavior*. 2012 Nov; 2(6): 778-88
129. Peters L (2000) Discriminant validity of the Social Phobia and Anxiety Inventory (SPAI), the Social Phobia Scale (SPS) and the Social Interaction Anxiety Scale (SIAS). *Behaviour Research and Therapy*. 2000 Sep; 38(9): 943-50
130. Phillips ML, Young AW, Scott SK, Calder AJ, Andrew C, Giampietro V, Williams SC, Bullmore ET, Brammer M, Gray JA (1998) Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 1998 Oct 7; 265(1408): 1809-17

131. Phillips ML, Williams L, Senior C, Bullmore ET, Brammer MJ, Andrew C, Williams SC, David AS (1999) A differential neural response to threatening and non-threatening negative facial expressions in paranoid and non-paranoid schizophrenics. *Psychiatry Research*. 1999 Nov 8; 92(1): 11-31
132. Qian L, Zhao J, Shi Y, Zhao X, Feng G, Xu F, Zhu S, He L (2007) Brain-derived neurotrophic factor and risk of schizophrenia: an association study and meta-analysis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007 Feb 16; 353(3): 738-43
133. Raczkowski D, Kalat JW, Nebes R (1974) Reliability and validity of some handedness questionnaire items. *Neuropsychologia*. 1974 Jan; 12(1): 43-7
134. Rais M, Cahn W, Schnack HG, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, van Haren NE (2012) Brain volume reductions in medication-naive patients with schizophrenia in relation to intelligence quotient. *Psychological Medicine*. 2012 Sep; 42(9): 1847-56
135. Rajarethinam RP, DeQuardo JR, Nalepa R, Tandon R (2000) Superior temporal gyrus in schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Schizophrenia Research*. 2000 Jan 21; 41(2): 303-12
136. Randolph M, Nesse MD (1990) Evolutionary explanations of emotions. *Human Nature*. 1990 Sep, Volume 1, Issue 3, S 261-289
137. Rasch B, Spalek K, Buholzer S, Luechinger R, Boesiger P, de Quervain DJ, Papassotiropoulos A (2010) Aversive stimuli lead to differential amygdala activation and connectivity patterns depending on catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype. *Neuroimage*. 2010 Oct 1; 52(4): 1712-9
138. Rauch AV, Reker M, Ohrmann P, Pedersen A, Bauer J, Dannlowski U, Harding L, Koelkebeck K, Konrad C, Kugel H, Arolt V, Heindel W, Suslow T (2010) Increased amygdala activation during automatic processing of facial emotion in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2010 Jun 30; 182(3): 200-6
139. Reitan RM (1979) Trail Making Test (TMT). Hogrefe, Göttingen, 1979.
140. Ribeiro L, Busnello JV, Cantor RM, Whelan F, Whittaker P, Deloukas P, Wong ML, Licinio J (2007) The brain-derived neurotrophic factor rs6265

- (Val66Met) polymorphism and depression in Mexican-Americans. *Neuroreport*. 2007 Aug 6; 18(12): 1291-3
141. Rizos EN, Papathanasiou M, Michalopoulou PG, Mazioti A, Douzenis A, Kastania A, Nikolaidou P, Laskos E, Vasilopoulou K, Lykouras L (2011) Association of serum BDNF levels with hippocampal volumes in first psychotic episode drug-naïve schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*. 2011 Jul; 129(2-3): 201-4
  142. Roth RM, Flashman LA, Saykin AJ, McAllister TW, Vidaver R (2004) Apathy in schizophrenia: reduced frontal lobe volume and neuropsychological deficits. *American Journal of Psychiatry*. 2004 Jan; 161(1): 157-9
  143. Salgado-Pineda P, Fakra E, Delaveau P, Hariri AR, Blin O (2010) Differential patterns of initial and sustained responses in amygdala and cortical regions to emotional stimuli in schizophrenia patients and healthy participants. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2010 Jan; 35(1): 41-8
  144. Saß H, Wittchen H-U, Zaudig M, Houben I (2003) Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – Textrevision – DSM-IV-TR. Hogrefe, Göttingen, 2003
  145. Schimmelmann BG, Friedel S, Dempfle A, Warnke A, Lesch KP, Walitza S, Renner TJ, Romanos M, Herpertz-Dahlmann B, Linder M, Schäfer H, Seitz C, Palmason H, Freitag C, Meyer J, Konrad K, Hinney A, Hebebrand J (2007) No evidence for preferential transmission of common valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) in ADHD. *Journal of Neural Transmission*. 2007; 114(4): 523-6
  146. Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, Peng LW, Lee S, Federman EB, Chase GA, Barta PE, Pearlson GD (1994) Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1994 Jun; 151(6): 842-8
  147. Schneider F, Fink GR (2007) Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer Verlag, Heidelberg, 2007
  148. Schneider K (1992) Klinische Psychopathologie. 14. Auflage. Mit einem Kommentar von Huber G & Gross G. Thieme, Stuttgart, 1992

149. Schulte-Herbrüggen O, Braun A, Rochlitzer S, Jockers-Scherübl MC, Hellweg R (2007) Neurotrophic factors - a tool for therapeutic strategies in neurological, neuropsychiatric and neuroimmunological diseases? *Current Medicinal Chemistry*. 2007; 14(22): 2318-29
150. Schwab R (2001) MEF. Multidimensionaler Einsamkeitsfragebogen. In Brähler E, Schumacher J, Strauß B (Hrsg.) *Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie*. Göttingen, Hogrefe, 2001, S 245-247
151. Shepherd AM, Matheson SL, Laurens KR, Carr VJ, Green MJ (2012) Systematic meta-analysis of insula volume in schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2012 Nov 1; 72(9): 775-84
152. Silverman J (1972) Stimulus intensity modulation and psychological disease. *Psychopharmacologia*. 1972; 24(1): 42-80
153. Snyder SH (1976) The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *American Journal of Psychiatry*. 1976 Feb; 133(2): 197-202
154. Sokolowski K (1992) Unconscious induction of emotions and unintended change in behavior. *Zeitschrift für experimentelle und angewandte Psychologie*. 1992; 39(2): 329-44
155. Sprengelmeyer R, Rausch M, Eysel UT, Przuntek H (1998) Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 1998 Oct 22; 265(1409): 1927-31
156. 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. *American Journal of Human Genetics*. 2002 Oct; 71(4): 877-92

157. Steimer-Krause E, Krause R, Wagner G (1990) Interaction regulations used by schizophrenic and psychosomatic patients: studies on facial behavior in dyadic interactions. *Psychiatry*. 1990 Aug; 53(3): 209-28
158. Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, Harris-Kerr C, Wormley B, Sadek H, Kadambi B, Cesare AJ, Gibberman A, Wang X, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS (2002) Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*. 2002 Aug; 71(2): 337-48
159. Straube T, Mothes-Lasch M, Miltner WH (2011) Neural mechanisms of the automatic processing of emotional information from faces and voices. *British Journal of Psychology*. 2011 Nov; 102(4): 830-48
160. Suslow T, Roestel C, Arolt V (2003) Affective priming in schizophrenia with and without affective negative symptoms. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2003 Dec; 253(6): 292-300
161. Suslow T, Kugel H, Reber H, Bauer J, Dannlowski U, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Ohrmann P, Egloff B (2010) Automatic brain response to facial emotion as a function of implicitly and explicitly measured extraversion. *Neuroscience*. 2010 Apr 28; 167(1): 111-23
162. Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C, Robinson D, Gunduz-Bruce H, Sevy S, Ashtari M, Napolitano B, Bilder RM, Kane JM, Goldman D, Malhotra AK (2005) Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Molecular Psychiatry*. 2005 Jul; 10(7): 631-6
163. Thompson P, Rapoport JL, Cannon TD, Toga AW (2002) Imaging the brain as schizophrenia develops: dynamic & genetic brain maps. *Primary Psychiatry*. 2002 Jan 1; 9(11): 40-47
164. Toda M, Abi-Dargham A (2007) Dopamine hypothesis of schizophrenia: making sense of it all. *Current Psychiatry Reports*. 2007 Aug; 9(4): 329-36
165. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002) Automated anatomical labeling of

- activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002 Jan; 15(1): 273-89
166. Van Belzen MJ, Heutink P (2006) Genetic analysis of psychiatric disorders in humans. *Genes Brain Behav*. 2006; 5 Supplement 2: 25-33
167. Van Buuren M, Vink M, Rapcencu AE, Kahn RS (2011) Exaggerated brain activation during emotion processing in unaffected siblings of patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2011 Jul 1; 70(1): 81-7
168. Virgos C, Martorell L, Valero J, Figuera L, Civeira F, Joven J, Labad A, Vilella E (2001) Association study of schizophrenia with polymorphisms at six candidate genes. *Schizophrenia Research*. 2001 Apr 15; 49(1-2): 65-71
169. Von Zerssen D (1976) Paranoid-Depressivitätsskala/Depressivitäts-Skala (PD-S/D-S). Beltz Test GmbH, Weinheim, 1976
170. Wang CS, Yang YK, Chen M, Chiu NT, Yeh TL, Lee ICH (2003) Negative symptoms and regional cerebral blood flow in patients with schizophrenia: a single photon emission computed tomography study. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2003 Sep; 19(9): 464-9
171. Wang L, Ashley-Koch A, Steffens DC, Krishnan KR, Taylor WD (2012) Impact of BDNF Val66Met and 5-HTTLPR polymorphism variants on neural substrates related to sadness and executive function. *Genes, Brain and Behavior*. 2012 Apr; 11(3): 352-9
172. Weinberger DR, Berman KF (1996) Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 1996 Oct 29; 351(1346): 1495-503
173. Weinberger DR, Mattay V, Callicott J, Kofler K, Santha A, van Gelderen P, Duyn J, Moonen C, Frank J (1996) fMRI applications in schizophrenia research. *Neuroimage*. 1996 Dec; 4(3 Pt 3): 118-26
174. Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA (1998) Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *Journal of Neuroscience*. 1998 Jan 1; 18(1): 411-8
175. Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T (1997) *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Hogrefe, Göttingen, 1997

176. World Health Organization (1992) The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders – Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, 1992
177. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000) Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2000 Jan; 157(1): 16-25
178. Zubin J, Spring B (1977) Vulnerability - a new view of schizophrenia. Journal of Abnormal Psychology. 1977 Apr; 86(2): 103-26

## 8 Lebenslauf



## 9 Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Thomas Suslow bedanken. Er hat mich jederzeit mit hilfreichen Ratschlägen und neuen Anregungen unterstützt und mir so geholfen, diese Arbeit in eine sinnvolle Richtung zu lenken.

Auch den Mitarbeitern der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, der gesamten Arbeitsgruppe „Kognitive Neuropsychiatrie und –psychologie“, insbesondere Herrn Dipl.-Psych. Christian Lindner, und den Mitarbeitern des Instituts für klinische Radiologie am Universitätsklinikum Münster gilt mein Dank für die unkomplizierte und reibungslose Zusammenarbeit.

Ohne die engagierten Probanden wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Sicherlich hat die Teilnahme einige von ihnen Überwindung gekostet. Umso erfreulicher bleibt mir die Offenheit und das Interesse aller Teilnehmer – Patienten und Normalprobanden - im Gedächtnis.

Meiner Familie danke ich für ihre Motivation während des gesamten Projektes.