

**State-Trait-Charakteristik hirnfunktioneller
Auffälligkeiten schizophrener Patienten
während emotionalen Erlebens**

Inaugural - Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von
Martina Klein
aus Duisburg

Düsseldorf

2004

Gedruckt mit Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Referent: Prof. Dr. Dr. Frank Schneider

Korreferent: Prof. Dr. Reinhard Pietrowsky

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2004

Erklärung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit eigenständig und mit keinen anderen als den angegebenen Quellen und Hilfsmitteln fertig gestellt zu haben. Zitate habe ich kenntlich gemacht.

Ich habe die Dissertation in der vorgelegten oder in einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht.

Duisburg, im Mai 2004

Martina Klein

Vorwort

Die vorliegende Dissertation ist Bestandteil der Forschungsaktivitäten zum emotionalen Erleben psychiatrischer Patienten an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Das emotionale Erleben und Verhalten schizophrener Patienten zeigt sich im psychopathologischen Befund auffällig verändert. Die Forschung der vergangenen Jahre konnte mittels funktionell bildgebender Verfahren bei diesen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden wiederholt cerebrale Auffälligkeiten während emotionaler Prozesse objektivieren. Unklar blieb bislang jedoch, ob es sich bei den beobachteten cerebralen Hypo- und Hyperaktivierungen um Trait-, also überdauernde, krankheitsinhärente Merkmale oder um State-, also zustandsabhängige Merkmale der Erkrankung handelt.

Im Rahmen dieser Dissertation sollte daher der Frage nachgegangen werden, ob die hirnfunktionellen Dysfunktionen schizophrener Patienten während emotionaler Prozesse in verschiedenen Krankheitsstadien in vergleichbaren oder in spezifischen Ausprägungen bestehen. Die Untersuchung von ersterkrankten und langjährig erkrankten Patienten ermöglicht Aussagen über den Einfluss modulierender Variablen wie beispielsweise der Erkrankungsdauer. Da nicht-affizierte, blutsverwandte Angehörige schizophrener Patienten im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung deutlich häufiger an einer Schizophrenie erkranken und somit eine Hoch-Risiko-Population darstellen, kann ihre Untersuchung zudem Aufschluss über das prämorbid Funktionsniveau geben.

Für die wissenschaftliche Umsetzung der Fragestellung wurden vier kernspintomographische Untersuchungen unter Verwendung zweier Paradigmen zur Emotionsinduktion durchgeführt. Als Stimuli wurden in zwei Experimenten olfaktorische Reize (vergorene Hefe mit negativer Valenz, Vanille mit positiver Valenz und neutrale Raumluft) und in den folgenden zwei Studien visuelle Stimuli (freudige und traurige Gesichtsausdrücke) verwendet. Neben den hirnfunktionellen Daten wurden die subjektiven Einschätzungen der erlebten Emotionalität mit Hilfe von standardisierten Skalen erhoben.

Die erste Studie mit olfaktorischer Stimulation hatte zum Ziel, möglicherweise bestehende Geschlechtsunterschiede in den cerebralen Korrelaten aufzudecken. In diesem Sinne wurden 15 gesunde Frauen und 15 individuell gematchte gesunde Männer mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) verglichen. Für das zweite Experiment, in welchem über Gerüche Emotionen induziert werden sollten, wurden jeweils 13 männliche, langjährig

erkrankte schizophrene Patienten und ihre nicht-affizierten Brüder sowie 26 parallelisierte Gesunde rekrutiert. Die letztgenannten Probandengruppen (Patienten, Brüder, Gesunde) nahmen ferner an einer Studie zur Emotionsinduktion anhand visueller Reize teil. Letztlich wurden noch 12 ersterkrankte männliche schizophrene Patienten mit den 13 langjährig erkrankten Patienten während der Erlebens von Trauer und Freude verglichen. Dies sollte diejenigen cerebralen Korrelate emotionalen Erlebens die bereits zu Beginn der Erkrankung bestehen von jenen abgrenzen, die sich erst im Verlauf der Erkrankung entwickeln.

Dank

Mein Dank gilt ganz besonders Prof. Dr. Dr. Frank Schneider, der mich zu dieser Arbeit inspirierte und sie immer wieder effektiv anregte, indem er mich forderte und somit mein wissenschaftliches Arbeiten förderte.

Ebenfalls möchte ich mich bei der Studienstiftung des deutschen Volkes bedanken, die mir mit Hilfe eines Promotionsstipendiums die nötige Unterstützung und umfangreiche Anregungen zur Durchführung meines Forschungsvorhabens bot.

Prof. Dr. Reinhard Pietrowsky gab mir nicht zuletzt durch das Doktorandenkolloquium vielfach die Möglichkeit, in einen wissenschaftlichen Austausch zu treten, wofür ich ihm zu Dank verpflichtet bin.

Frau Dr. Ute Habel stand mir über Landesgrenzen hinweg unter anderem umfangreich bei der Konzeption und der statistischen Datenanalyse zur Seite, so dass ich ihr an dieser Stelle meinen tiefsten Dank ausdrücken möchte.

Ich bedanke mich ferner den Mitarbeitern der Forschungsgruppe Emotionen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Düsseldorf, Volker Backes, Thilo Kellermann, Kathrin Koch, Nina Seiferth, Dr. Tony Stöcker sowie bei den Mitarbeitern des Instituts für Medizin des Forschungszentrums Jülich, hier insbesondere Dr. N. Jon Shah, Prof. Dr. Karl Zilles, Barbara Elghahwagi, Petra Engels, Gabi Oeffler und Marie-Lisa Grosse-Ruyken[†].

Ich danke meiner Familie, die mir früh den Weg in die wissenschaftliche Forschung ebnete, indem sie mich immer wieder ermutigte, zu fragen und nicht müde wurde, nach Antworten zu suchen.

Ohne das Mitwirken aller Versuchspersonen wäre diese Dissertation nie zustande gekommen; so bin ich all jenen zu Dank verpflichtet, die bereit waren, zu Forschungszwecken an einer kernspintomographischen Untersuchung teilzunehmen.

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ANOVA	Analysis of Varianz (Varianzanalyse)
BOLD	Blood-Oxygenation-Level-Dependent
Diff _{krit}	kritische Differenz bei post hoc Tests nach Scheffé
DLPF	Dorsolateral präfrontaler Kortex
EDA	Elektrodermale Aktivität
EEG	Elektroenzephalographie
EPI	Echo-Planar-Imaging
ESR	Emotional Self Rating
F	Ergebnis eines statischen Verfahrens (Varianzanalyse)
fMRT	funktionelle Magnet Resonanz Tomographie; Synonym: funktionelle Kernresonanztomographie
FoV	Field of View
M	Mittelwert
n	Anzahl (einer Stichprobe)
n.s.	nicht signifikant
OFK	Orbitofrontaler Kortex
PANAS	Positive and Negative Affect Scale
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PET	Positronenemissionstomographie
PFK	Präfrontalkortex
POK	Primär olfaktorischer Kortex
rCBF	regional cerebral blood flow (regionaler cerebraler Blutfluss)
SC	Signal Change
SD	Standardabweichung
SPM99	Statistical Parametric Mapping, Programm zur statistischen Analyse kernspintomographischer Daten
t	Ergebnis eines statistischen Verfahrens (t-Test)
T	Tesla, physikalische Einheit der Feldstärke
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
VOI	Volume of Interest

Inhaltsverzeichnis

1	<u>DAS EMOTIONALE SYSTEM</u>	1
1.1	EMOTIONALE PARADIGMEN UND IHRE CEREBRALEN KORRELATE	5
1.1.1	EMOTIONSINDUKTION	5
1.1.1.1	Verwendete Verfahren	5
1.1.1.2	Die Quantifizierung emotionaler Zustände	7
1.1.1.3	Neurophysiologische Korrelate emotionaler Zustände	10
1.1.2	EMOTIONSDISKRIMINATION	11
1.1.3	DAS EMOTIONALE GEDÄCHTNIS	15
1.1.4	KONDITIONIERUNG EMOTIONALER REAKTIONEN	16
1.2	VARIABLEN, DIE DAS EMOTIONALE ERLEBEN UND VERHALTEN SOWIE DIE CEREBRALEN KORRELATE BEEINFLUSSEN KÖNNEN	17
1.2.1	GESCHLECHT	17
1.2.2	ALTER	18
1.2.3	RELEVANZ DER EMOTIONEN	19
1.3	ZUSAMMENFASSUNG: EMOTIONEN	19
2	<u>DAS OLFAKTORISCHE SYSTEM</u>	22
2.1	DAS OLFAKTORISCHE SYSTEM	22
2.2	DIE ROLLE KORTIKALER AREALE AM OLFAKTORISCHEN ERLEBEN	24
2.3	DIE ROLLE SUBKORTIKALER AREALE AM OLFAKTORISCHEN ERLEBEN	26
2.4	VARIABLEN, DIE DAS OLFAKTORISCHE ERLEBEN UND VERHALTEN SOWIE DIE CEREBRALEN KORRELATE BEEINFLUSSEN KÖNNEN	27
2.4.1	GESCHLECHT	27
2.4.2	ALTER	28
2.4.3	LATERALITÄT UND HÄNDIGKEIT	29
2.4.4	RAUCHVERHALTEN	30
2.4.5	ZEITLICHE BEDINGUNGEN	30
2.4.6	DER RIECHVORGANG	31
2.5	EMOTIONSINDUKTION ANHAND OLFAKTORISCHER STIMULATION	31
2.6	ZUSAMMENFASSUNG: OLFAKTORIK	32

3 SCHIZOPHRENE PATIENTEN UND IHRE NICHT-AFFIZIERTEN ANGEHÖRIGEN. 33

3.1 DIE SCHIZOPHRENIE UND IHRE SYMPTOME.....	33
3.2 NEUROANATOMISCHE AUFFÄLLIGKEITEN.....	37
3.2.1 NEUROANATOMISCHE AUFFÄLLIGKEITEN BEI SCHIZOPHRENE PATIENTEN.....	37
3.2.2 NEUROANATOMISCHE AUFFÄLLIGKEITEN BEI NICHT-AFFIZIERTEN ANGEHÖRIGEN.....	41
3.3 HIRNFUNKTIONELLE AUFFÄLLIGKEITEN.....	43
3.3.1 HIRNFUNKTIONELLE AUFFÄLLIGKEITEN BEI SCHIZOPHRENE PATIENTEN.....	43
3.3.2 HIRNFUNKTIONELLE AUFFÄLLIGKEITEN BEI NICHT-AFFIZIERTEN ANGEHÖRIGEN.....	47
3.4 OLFAKTORISCHE AUFFÄLLIGKEITEN.....	48
3.4.1 OLFAKTORISCHE AUFFÄLLIGKEITEN BEI INDEX-PATIENTEN.....	49
3.4.1.1 Der Zusammenhang olfaktorischer und neuropsychologischer Beeinträchtigungen und Psychopathologie.....	50
3.4.1.2 Der Einfluss antipsychotischer Medikation.....	51
3.4.1.3 Der Einfluss des Geschlechts.....	52
3.4.1.4 Der Einfluss des Rauchverhaltens.....	53
3.4.1.5 Der Einfluss des Alters und der Erkrankungsdauer.....	53
3.4.1.6 Bildgebende Verfahren olfaktorischer Prozesse schizophrener Patienten.....	54
3.4.1.7 Olfaktorische Auffälligkeiten im Spektrum schizophrener Erkrankungen.....	55
3.4.2 OLFAKTORISCHE AUFFÄLLIGKEITEN BEI NICHT-AFFIZIERTEN ANGEHÖRIGEN.....	56

4 FUNKTIONELLE KERNSPINTOMOGRAPHIE..... 58

4.1 GRUNDLAGEN UND METHODIK.....	59
4.1.1 MAGNETFELDER.....	59
4.1.2 CEREBRALE AKTIVITÄT.....	60
4.2 EXPERIMENTELLE DESIGNS: BOX-CAR- VS. „EVENT-RELATED“-DESIGN.....	62
4.3 ARTEN DER REIZAPPLIKATION.....	64
4.3.1 DIE REAKTIONSERFASSUNG.....	64
4.3.2 ABBILDUNGSFEHLER.....	66
4.4 KONTRAINDIKATIONEN UND NEBENWIRKUNGEN.....	67
4.5 AUSWERTUNG UND INTERPRETATION.....	67
4.5.1 SCHRITTE DER EINZELAUSWERTUNG.....	67
4.5.2 MODELLSPEZIFIKATIONEN.....	69
4.5.3 GRUPPENSTATISTIK.....	70

5	<u>METHODEN</u>	72
5.1	VORAUSSIEHENDEN ÜBERLEGUNGEN UND FRAGESTELLUNGEN	72
5.2	HYPOTHESEN	73
5.2.1	HYPOTHESE ZUM EMOTIONALEN ERLEBEN	73
5.2.2	HYPOTHESE ZU GESCHLECHTSUNTERSCHIEDEN BEI GESUNDEN PROBANDEN	74
5.2.3	HYPOTHESE ZU LANGJÄHRIG ERKRANKTEN PATIENTEN, IHREN NICHT-AFFIZIERTEN ANGEHÖRIGEN UND OLFAKTORIK	74
5.2.4	HYPOTHESE ZU LANGJÄHRIG ERKRANKTEN PATIENTEN, IHREN NICHT-AFFIZIERTEN ANGEHÖRIGEN UND VISUELLER STIMMUNGSINDUKTION	74
5.2.5	HYPOTHESE ZU ERSTERKRANKTEN PATIENTEN UND VISUELLE STIMMUNGSINDUKTION	74
5.3	VERSUCHSDSIGN UND SPEZIFIZIERUNG DER VERWENDETEN AUFNAHMESEQUENZEN	74
5.3.1	3D-SATZ	75
5.3.2	EMOTIONSINDUKTION ANHAND OLFAKTORISCHER STIMULI	75
5.3.3	EMOTIONSINDUKTION ANHAND VISUELLER STIMULI	77
5.4	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	79
5.5	VERSUCHSABLAUF	79
5.6	DATENANALYSE	80
5.6.1	SUBJEKTIVE DATEN	80
5.6.2	FUNKTIONELLE DATEN	83
6	<u>ERGEBNISSE</u>	85
6.1	EMOTIONSINDUKTION ANHAND OLFAKTORISCHER STIMULI	85
6.1.1	GESCHLECHTSUNTERSCHIEDE	85
6.1.1.1	Probanden	85
6.1.1.2	Subjektive Daten	86
6.1.1.3	Funktionelle Daten	89
6.1.1.4	Diskussion der Ergebnisse	91
6.1.1.5	Schlussfolgerung für die folgenden Projekte	94
6.1.2	HOCH-RISIKO-GRUPPE IM VERGLEICH ZU LANGJÄHRIG ERKRANKTEN SCHIZOPHRENE PATIENTEN	95
6.1.2.1	Probanden	95
6.1.2.2	Subjektive Daten	96
6.1.2.3	Funktionelle Daten	99

6.1.2.4	Diskussion der Ergebnisse	102
6.2	EMOTIONSINDUKTION ANHAND VISUELLER STIMULI.....	106
6.2.1	HOCH-RISIKO-GRUPPE IM VERGLEICH ZU LANGJÄHRIG ERKRANKTEN SCHIZOPHRENER PATIENTEN	106
6.2.1.1	Probanden	106
6.2.1.2	Subjektive Daten	107
6.2.1.3	Funktionelle Daten	109
6.2.1.4	Diskussion der Ergebnisse	112
6.2.2	ERSTERKRANKTE SCHIZOPHRENE PATIENTEN	115
6.2.2.1	Probanden	115
6.2.2.2	Subjektive Daten	117
6.2.2.3	Funktionelle Daten	119
6.2.2.4	Diskussion der Ergebnisse	120
7	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>123</u>
8	<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>125</u>

A. THEORETISCHER TEIL

Im folgenden theoretischen Teil dieser Dissertationsschrift sollen die Grundlagen sowie der aktuelle Stand der Forschung zu denjenigen Aspekten behandelt werden, die für die Untersuchungen, die im experimentellen Teil vorgestellt werden, von Relevanz sind.

Da sich der experimentelle Teil der Dissertation mit der Induktion von Emotionen vor allem bei schizophrenen Patienten beschäftigt, soll zunächst das cerebrale emotionale System vorgestellt werden. Hierzu werden die in wissenschaftlichen Experimenten verwendeten Verfahren zur Untersuchung emotionaler Prozesse und Zustände beschrieben und beleuchtet. Das olfaktorische und das emotionale System besitzen anatomisch enge Verknüpfungen und es konnte nachgewiesen werden, dass unter anderem Gerüche und visuelle Stimuli das emotionale Erleben beeinflussen können. Diese Techniken fanden für die im experimentellen Teil geschilderten Studien Verwendung. Somit erfolgt im Anschluss an die Kapitel zum emotionalen System eine Einführung in die funktionelle Organisation des olfaktorischen Systems und die Möglichkeiten einer Emotionsinduktion anhand olfaktorischer Reize.

Hiernach werden die relevanten beschriebenen Besonderheiten schizophrener Patienten und ihrer Angehöriger ausgeführt, da für die Umsetzung der Fragestellungen unter anderem Probanden mit Schizophrenie sowie ihre Brüder rekrutiert wurden. Ein Einblick in die Grundlagen und Anwendungen der funktionellen Kernspintomographie rundet den theoretischen Teil ab.

1 Das emotionale System

Zur empirischen Emotionsforschung bedarf es zunächst einer genauen Charakterisierung von Emotionen und einer Abgrenzung derselben von anderen psychischen Zuständen. Bislang konnte für beide Fragen jedoch keine zufrieden stellende Lösung gefunden werden. Obwohl das Konzept der Emotionen weithin verstanden scheint, konnte bis heute keine Einigkeit über eine allgemein akzeptierte Definition gefunden werden. Innerhalb der letzten hundert Jahre wurden vielfältige Definitionen vorgelegt, wobei jede für sich einen anderen Schwerpunkt ins Zentrum des Interesses setzte. Die heutzutage weithin akzeptierten Arbeitsdefinitionen beziehen verschiedene Komponenten mit ein: Demnach beinhalten Emotionen verhaltensmäßige Reaktionen (z.B. Annäherung), expressive Reaktionen (z.B. Lächeln), physiologische Reaktionen (z.B. Erhöhung der Herzrate) und subjektive Empfindungen (z.B. sich amüsiert-fühlen).

Es werden im Allgemeinen sechs Basisemotionen beschrieben: Angst oder Furcht, Ärger, Traurigkeit, Ekel, Freude und Überraschung. Im engeren Sinne existiert nur eine positive Emotion (Freude), wobei Überraschung jedoch kontextabhängig eine positive oder negative Bedeutung haben kann. Diese Basisemotionen scheinen relativ kulturunabhängig zu sein, da sie in vielen Regionen der Erde gut und gleichermaßen erkannt werden, was schon frühzeitig publiziert wurde (Ekman et al., 1969). Die Annahme des Vorhandenseins dieser Basisemotionen mag auf eben diese kulturübergreifende Fähigkeit zur Diskrimination zurückzuführen sein. Zudem scheinen bei Probanden verschiedener Kulturen die gleichen Muskeln für die Generierung des Ausdrucks dieser Emotionen im Gesicht verantwortlich zu sein. Modellhaft wurde angenommen, dass die Basisemotionen in unterschiedlichen cerebralen Systemen repräsentiert seien. Dem gegenüber steht die heute gängigere Annahme, dass die verschiedenen Emotionen in einem gemeinsamen Netzwerk von cerebralen Strukturen schwerpunktmäßig verarbeitet werden.

Als historische Grundlage der Untersuchung der Rolle kortikaler und vor allem subkortikaler Areale am emotionalen Erleben wird meist die von Papez postulierte These angesehen, dass ein *limbischer Kreis* (auch Papez-Kreis, vgl. Abb. 1) die anatomische Basis jeglichen emotionalen Erlebens darstelle (Papez, 1937).

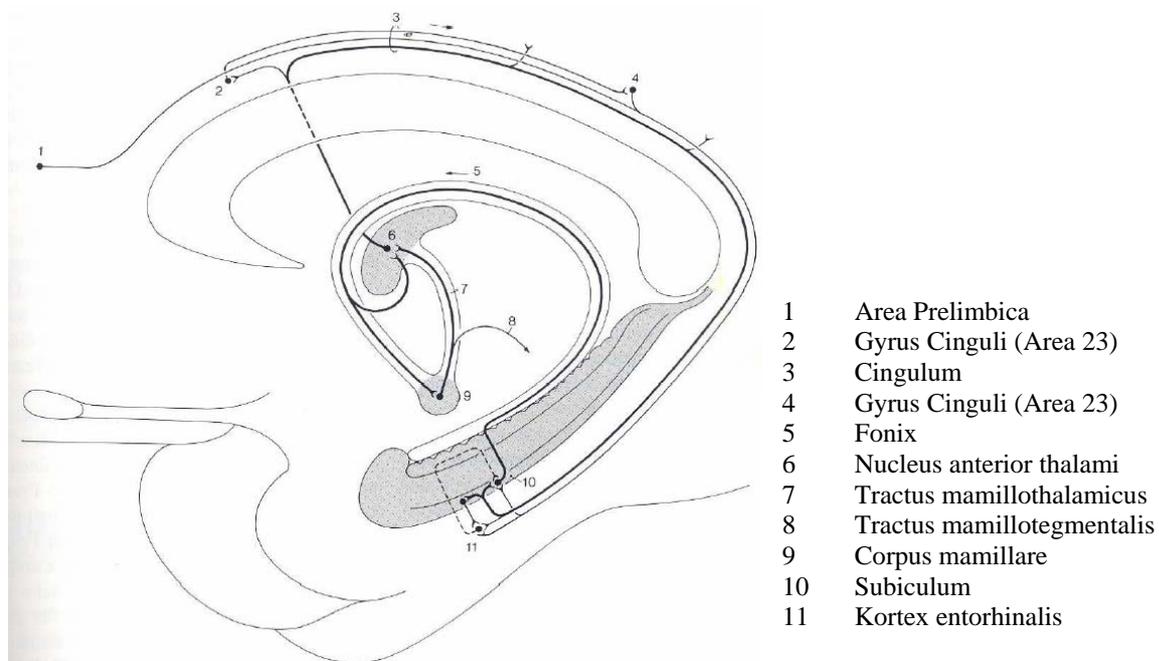
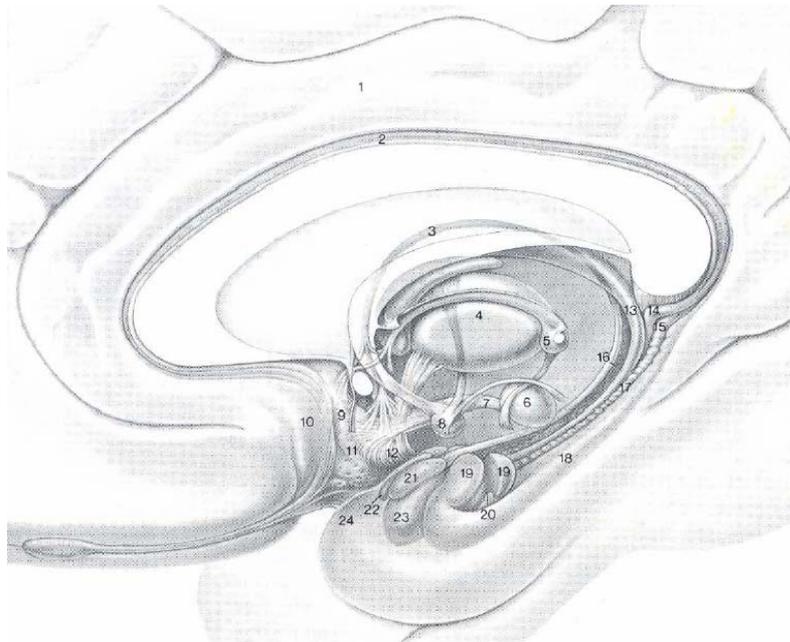


Abb. 1: Der Papez-Kreis aus Nieuwenhuys et al., 1991

Papez' Meinung zufolge wirkten die limbischen Strukturen (vgl. Abb. 2) auf den Hypothalamus ein. Der Neokortex sei zwar an der Entstehung emotionalen Verhaltens nicht direkt beteiligt, aber dazu notwendig, die Aktivität limbischer Strukturen in das umzuwandeln, was wir als Emotionen erleben.



- 1 Gyrus cinguli
- 2 Indusium griseum
- 3 Stria Terminalis
- 4 Nucleus medialis thalami
- 5 Nucleus habenulae
- 6 Nucleus ruber
- 7 Fasciculus telencephalicus medialis
- 8 Corpus mamillare
- 9 Septum verum
- 10 Area subcalosa
- 11 Gyrus diagonalis
- 12 Fibrae amygdalofugales ventrales
- 13 Gyrus fornicis
- 14 Gyrus fascionaris
- 15 Fasciola cinerea
- 16 Fissura choroidea
- 17 Gyrus dentatus
- 18 Subiculum
- 19 Cornu ammonis
- 20 Lage des Limbus Giacomini
- 21 Nucleus corticalis amygdalae
- 22 Nucleus anterior amygdalae
- 23 Nuclei basali + lateralis amygdalae
- 24 Kortex prepiriformis

Abb. 2: Neuroanatomie des limbischen Systems aus Nieuwenhuys et al., 1991 (zusätzlich dargestellt: angrenzende olfaktorische Areale)

Während ursprünglich eine Reihe von Endhirnregionen, die alle wie ein Gürtel (=limbus) an der Grenze zwischen Endhirn und Hirnstamm liegen, zum limbischen System gerechnet wurden, steht heute bei der Zuordnung spezifischer Regionen zum limbischen System eher der funktionelle Gesichtspunkt im Vordergrund (vgl. Abb. 2). So werden als limbisches System solche Regionen im gesamten Gehirn bezeichnet, die das vegetative Nervensystem kontrollieren und viszerale Reaktionen mit Emotion und Motivation koordinieren. Zum limbischen System zählen daher eine Vielzahl subkortikaler und kortikalen Anteile, wie Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Gyrus cinguli, Amygdala (auch Mandelkern), Anteile des Riechhirns (Bulbus olfactorius, Tuberculum olfactorium, Rindenanteile über der Amygdala), Septumkerne und die Nuclei anterior thalami.

Zu den wichtigsten Verbindungen des limbischen Systems gehören die reziproken Verknüpfungen mit Hypothalamus und Hirnstamm, über die das limbische System afferente Informa-

tionen aus dem Körperinneren und Zugang zu den endokrinen und vegetativen Systemen erhält. Die Amygdala beispielsweise ist über die Stria terminalis und die ventrale Mandelkernstrahlung reziprok mit dem Hypothalamus verbunden. Weitere wichtige Verbindungen des Mandelkerns ziehen über das mediale Vorderhirnbündel und verbinden Septum, Amygdala und Hypothalamus mit der Formatio reticularis. Der Mandelkern kann so Einfluss auf die neuroendokrine Funktion des Hypothalamus nehmen und über das Koordinationsgebiet der Formatio reticularis auf vielfältige weitere Systeme einwirken.

Spezifische Hirnregionen spielen für emotionales Erleben und Verhalten eine tragende Rolle, was durch Tier-, Läsions- und bildgebende Studien nachgewiesen werden konnte. Jedoch ist nicht in jedem Falle davon auszugehen, dass rechts- und linkslaterale Strukturen die gleichen Funktionen in dem gleichen Maße erfüllen. Die Frage nach einer lateralisierten dominanten Verarbeitung emotionaler Aufgaben und Zustände ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Die wohl erste und älteste Theorie ging von einer rechtshemisphärischen Dominanz für das emotionale Erleben und Verhalten aus. Diese Theorie basierte hauptsächlich auf Ergebnissen aus Läsionsstudien zum emotionalen Gedächtnis und dem expressiven Ausdruck von Emotionen. Daran schloss sich die Annahme an, die rechte Hemisphäre sei primär für negative, die linke hingegen für positive Emotionen von Bedeutung. Diese valenzspezifische Theorie wurde vor allem durch Studien an Probanden mit lateralisierten Läsionen sowie durch EEG (Elektroenzephalographie)-Studien gestützt. Die letzte Gruppe von Theorien integriert beide zuvor genannten und geht davon aus, dass die rechte Hemisphäre für die Wahrnehmung und den Ausdruck von Emotionen besonders relevant ist, dass aber das subjektive Erleben valenzspezifische Muster der Lateralisierung zeigen kann.

Die Erforschung der neurobiologischen Grundlagen von Emotionen stützt sich nach der Ära der Tier- und Läsionsstudien und Einzelzellableitungen inzwischen schwerpunktmäßig auf die Anwendung funktionell bildgebender Verfahren wie funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und Positronenemissionstomographie (PET). Im Tomographen werden dabei vor allem Verfahren zur Emotionsinduktion und Emotionsdiskrimination angewandt. Ferner liegen weitere Forschungsschwerpunkte auf dem emotionalen Gedächtnis und der Konditionierung emotionaler Reaktionen. Im Folgenden sollen die genannten Verfahren sowie ihre beobachteten cerebralen Korrelate bei gesunden Probanden dargestellt werden.

1.1 Emotionale Paradigmen und ihre cerebralen Korrelate

1.1.1 Emotionsinduktion

1.1.1.1 Verwendete Verfahren

Experimente zum emotionalen Erleben beabsichtigen, anders als etwa Untersuchungen zur Emotionsdiskrimination, bei der zu untersuchenden Person das Vorhandensein bestimmter emotionaler Zustände auszulösen. Eine standardisierte Stimmungsinduktion soll hierzu einen gewünschten emotionalen Zustand hervorrufen. In der Literatur sind zahlreiche, zum Teil außerordentlich unterschiedliche Methoden zur Emotionsinduktion beschrieben worden, was einen Teil der Heterogenität der publizierten Daten erklären mag. Anwendung finden vor allem die folgenden Formen der experimentellen Stimmungsinduktion:

- Darbietung emotionalen Materials (Bilder, Gerüche) ohne spezifische Instruktion sich in die Emotion einzufühlen
- Sich Hineinversetzen in einen bestimmten emotionalen Zustand anhand von dargestelltem emotionalen Material entsprechend einer vorgegebenen Instruktion
- Erinnerung an autobiographische Ereignisse einer entsprechenden emotionalen Valenz
- Erinnerung an selbst-erlebte Ereignisse der entsprechenden emotionalen Valenz, während als Hilfestellung emotionales Material dargeboten wird
- Rückmeldung von Erfolg bzw. Misserfolg und entsprechend Befriedigung bzw. Frustration
- Experimentelle physiologische Veränderungen (z.B. Gabe von Medikamenten)

In der wissenschaftlichen Untersuchung von Emotionen werden zur Stimmungsinduktion häufig selbstbezogene emotionale Aussagen, wie etwa von Velten (1968) erstmalig vorgelegt, eingesetzt. Ausgehend von der Annahme, dass Emotionen auf der Grundlage kognitiver Bewertungen entstehen, werden die Probanden bei diesem Verfahren dazu aufgefordert, sich mit Hilfe von vorgelegten positiv oder negativ emotionalen Aussagen in die entsprechende Stimmung zu versetzen. Diese Methode der Emotionsinduktion führte jedoch nur bei ca. 30 bis 50% der Probanden zu dem gewünschten Induktionseffekt (Gerrads-Hesse et al., 1994).

Als universell wirksame Technik zur Emotionsinduktion wurde von McKenna und Lewis (1994) die Verwendung von Musik vorgeschlagen. So führte die alleinige Velten-Prozedur für negative Emotionen eher zu einer ärgerlichen Stimmung, während es bei Kombination dersel-

ben mit spezieller Musik zu einer eher traurigen Stimmung kam (Spies et al., 1991). Das Mischverfahren scheint also der Velten-Prozedur zumindest valenzabhängig überlegen zu sein.

Die Vorlage von visuellem Material zur Induktion von Emotionen ist gut evaluiert. Lang und Mitarbeiter (1988) legten das inzwischen vielfach verwendete „International Affective Picture System“ (IAPS) vor, bei dem den Probanden standardisierte farbige Photographien mit emotionalem oder neutralem Inhalt präsentiert werden. Hierzu wurden ferner umfangreiche Daten aus Untersuchungen mit gleichzeitiger Ableitung physiologischer Daten oder der Messung bestimmter Verhaltensvariablen vorgelegt (Bradley et al., 1993; Hamm & Vaitl, 1993). Es ist davon auszugehen, dass diese Methode sehr gut dazu geeignet ist, Emotionen mit entsprechender Valenz zu induzieren.

Die Emotionsinduktion anhand emotionaler Gesichtsausdrücke findet umfassenden Einsatz. So entwickelten Schneider und Mitarbeiter (1994) beispielsweise eine auf deutsche Verhältnisse übertragene, standardisierte Methode zur Stimmungsinduktion, welche auch für den Einsatz während funktioneller Bildgebung geeignet ist. Sie erlaubt die serielle Induktion emotionaler Zustände (freudig, traurig) anhand der Präsentation streng standardisierter schwarz/weiss-Aufnahmen von Gesichtern weiblicher und männlicher Schauspieler verschiedener Altersgruppen, die den entsprechenden emotionalen Ausdruck (freudig bzw. traurig) mit variierender Intensität zeigen. Zwischen beiden Induktionsaufgaben haben die Probanden eine nicht-emotionale Aufgabe (Geschlechtsdiskrimination) unter Verwendung des gleichen, emotionalen Stimulusmaterials zu bearbeiten. Letztere dient einerseits als kognitive Kontrollbedingung und schließt andererseits etwaige Interferenz- und Transfereffekte aus. Der statistische Vergleich von Induktion und Kontrollaufgabe minimiert die Effekte der visuellen Stimulation mit emotionalem Material und fokussiert auf das emotionale Erleben. Bei niedriger intraindividuellem Variabilität liefert das Verfahren eine hohe Retest-Reliabilität. Als abhängige Variable dient die vom Probanden selbst eingeschätzte Emotionalität anhand zweier standardisierten Ratingskalen (PANAS, Positive and Negative Affect Scale, Watson et al., 1988; ESR, Emotional Self Rating, Schneider et al., 1994). Beide Skalen werden dem Probanden nach jeder Versuchsbedingung (Freude, Kognition, Trauer) mit der Instruktion vorgelegt, die während der unmittelbar vorangegangenen Aufgabe empfundenen Gefühle zu beschreiben.

Die Gruppe um Gur (Gur et al., 2002a) hat unlängst ein annähernd dreidimensionales Set von farbigen Photographien zur Verwendung als Stimulusmaterial für neurokognitive Studien

vorgestellt. 70 Schauspieler und 69 Schauspielerinnen haben die Basisemotionen Freude, Trauer, Ärger, Angst und Ekel sowie neutrale Gesichtsausdrücke sowohl unter der „posed“ (vom Schauspieler dargestellte Emotion, ohne dieselbe tatsächlich zu empfinden) als auch unter der „evoked“ (Schauspieler versetzt sich selbst in die Emotion und produziert so den emotionalen Ausdruck) Technik in jeweils drei Intensitätsausprägungen ausgedrückt. Dieses Material hat den Vorteil, dass die qualitativ hochwertigen Bilder, welche von Ratern akkurat eingeschätzt werden, in digitaler Form vorliegen und somit in ihrer Orientierung für die jeweilige Studie variabel eingesetzt werden können. Inzwischen wurde das Material auch auf deutsche Verhältnisse übertragen (Schneider et al., eingereicht a).

Auch Filmmaterial wird zur Induktion von Emotionen verwendet (Lane et al., 1997a). Seine Standardisierung gestaltet sich aufgrund der Komplexität (Anzahl, Art der Darsteller, Beleuchtung, Maß an verbaler Kommunikation, Musik, Lautstärke etc.) allerdings entsprechend schwierig. Seit einiger Zeit werden jedoch Versuche unternommen, ein zur Induktion vorhersehbarer Emotionen geeignetes Set an Filmmaterial zu standardisieren. So legten Gross und Levenson (1995) Filmmaterial vor, welches geeignet ist, bei den Betrachtern die Emotionen Vergnügen, Ärger, Zufriedenheit, Ekel, Trauer, Überraschung und Angst zu induzieren. Zu jeder Emotion wurden aus insgesamt 250 die jeweils geeignetsten 2 Filme ausgewählt. Darüber hinaus existieren im gleichen Set noch zwei neutrale Filme, welche als Kontrollbedingungen genutzt werden können.

Die verschiedenen Stimulationstechniken und Stimuli resultieren in unterschiedlichen emotionalen Zuständen und unterschiedlichen cerebralen Korrelaten, so dass die Forschungsergebnisse vergleichsweise heterogen sind.

1.1.1.2 Die Quantifizierung emotionaler Zustände

Jedes Verfahren zur Messung emotionaler Zustände muss die verschiedenen Komponenten einer Emotion (siehe Kapitel 1) berücksichtigen. Die vorliegenden Verfahren reichen von einfachen Papier-und-Bleistift-Rating-Skalen bis hin zu hochtechnisierten Methoden zur Bestimmung von Hirnströmen und Augenbewegungen und werden dem Anspruch einer vollständigen Erfassung der Komponenten in unterschiedlichem Maße gerecht.

Für die Emotionsinduktion ist zu beachten, dass eine angemessene Quantifizierung des emotionalen Erlebens einer bestimmten Person unabdinglicherweise eine Selbstbeurteilung durch den Probanden erfordert, da nur er selbst in der Lage ist, die Emotion subjektiv wahrzunehmen.

men. Die Beurteilung des emotionalen Zustandes darf demnach nicht allein auf einer Einschätzung durch einen Außenstehenden basieren, sondern kann durch eine Erhebung durch Dritte nur ergänzt werden. Dadurch wird die psychometrische Erfassung eines bestimmten emotionalen Vorgangs oder einer emotionalen Veränderung deutlich schwieriger als die Erfassung gut quantifizierbarer Aspekte menschlichen Verhaltens, wie beispielsweise kognitiver Fähigkeiten.

Es wurden vielfältige psychometrische Verfahren vorgelegt, welche das Vorhandensein, die Valenz und die Intensität subjektiv empfundener emotionaler Zustände nachweisen sollen. Diese Verfahren werden beispielsweise zur Überprüfung des Erfolges einer Stimmungsinduktion herangezogen. Es liegen unter anderem offene verbale Beschreibungstechniken, Fragebögen, Checklisten und standardisierte Rating-Skalen (z.B. PANAS, ESR) vor. Die Probanden geben etwa bei der PANAS (Watson et al., 1988) anhand einer fünf-Punkt-Skala den momentan bzw. während einer bestimmten Phase empfundenen emotionalen Zustand an wofür je zehn positive und zehn negative Items verwendet und zu einem positiven bzw. negativen Summenwert verrechnet werden. Bei der ESR (Schneider et al., 1994) werden hingegen die Basisemotionen (Ärger, Ekel, Furcht, Überraschung, Freude, Trauer) von der Versuchsperson auf einer fünf-Punkt-Skala (gar nicht vorhanden, ein wenig, mittel, ziemlich, extrem) gemäß ihres empfundenen Erlebens eingestuft.

Verbale Verfahren haben gegenüber nicht-verbale Verfahren den Vorteil, dass sie auch gemischte emotionale Zustände erfassen können, also wenn eine Person beispielsweise neben Trauer auch Ärger empfindet. Der große Nachteil dieser Verfahren besteht hingegen in der Sprachgebundenheit. Vergleiche zwischen verschiedenen Kulturen mit unterschiedlichen Sprachen gestalten sich somit schwierig. Um dieses Problem zu minimieren wurden u.a. nicht-verbale einfache Zeichnungen herangezogen, die die Probanden nutzen sollen, um ihren emotionalen Zustand zu beschreiben.

Ein weithin genutztes Beispiel hierfür ist der SAM (Self-Assessment-Manikin, Bradley & Lang, 1994) zur Erfassung der Dimensionen Valenz (bipolare 5-stufige Ratingskala), Erregung/Arousal/Nervosität (unipolare 5-stufige Skala) und Intensität (10-stufige Skala). Die Probanden werden aufgefordert, diejenige von gezeichneten Figuren zu benennen, die ihre erlebte Emotion, z.B. auf den Skalen Valenz oder Intensität am besten beschreibt. Da erlebte Emotionen mit Veränderungen des Gesichtsausdrucks einhergehen können, wird z.B. das Facial Action Coding System (FACS, Ekman & Friesen, 1978) als weiteres, nicht-verbales Ver-

fahren herangezogen, um emotionale Zustände zu beurteilen. Die Analyse des Gesichtsausdrucks erfolgt dabei anhand mimischer Einheiten.

Zugunsten der Objektivität wurde zunehmend versucht, emotionale Zustände mit Hilfe physiologischer Parameter zu spezifizieren. Eine emotional negativ getönte Stimmung führt, wie vielfach gezeigt wurde (Dichter et al., 2002; Yartz & Hawk, 2002) zu einer erhöhten Reflexamplitude des Startle-Reflexes. Gleiches konnte in einigen wenigen Studien auch für positive Emotionen nachgewiesen werden (Dichter et al., 2002). Beim Startle-Reflex handelt es sich um einen auf verschiedene Arten auslösbaren Schreckreflex, der sich u.a. im nicht willkürlich beeinflussbaren Lidschluss manifestiert, so dass eine physiologische Ableitung mittels Elektromyogramm (EMG) des Musculus orbicularis oculi erfolgen kann, um zusätzliche Hinweise auf den Erfolg einer Emotionsinduktion zu liefern. Beim Elektromyogramm geben zwei Elektroden, welche auf der Hautoberfläche platziert werden, Informationen über die Aktivität einer spezifizierten Muskelgruppe. Eine erlebte Emotion lässt sich unter anderem auch mittels Gesichtsmuskel-EMG abbilden, da die Corrugator-Muskelaktivität bei negativer emotionaler Valenz zunimmt, während dieselbe bei positiver Valenz begleitet von gleichzeitiger Zunahme der Zygomaticus-Aktivität abnimmt (Mattes et al., 1995; Lang et al., 1993). Meist sind jedoch nur valenzabhängige Unterschiede nachweisbar. Eine eindeutige Differenzierung der Aktivierungsmuster für die einzelnen Basisemotionen scheint bislang nicht möglich. Emotionen sind von physiologischen Reaktionen, beispielsweise einer veränderten Herzrate als Ausdruck einer veränderten Aktivität des autonomen Nervensystems begleitet (Posse et al., 2003; Lang et al., 1993). Als peripher-physiologische Variablen können ferner Blutdruck, Pupillenreflex oder elektrodermale Aktivität (Lang et al., 1993) als zusätzliche, allerdings unspezifische Nachweise des Umgangs mit emotionalem Material (z.B. einer gelungenen Emotionsinduktion) herangezogen und interpretiert werden. Die erlebte Basisemotion kann jedoch auch hier nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Als großer Vorteil der beschriebenen nicht-verbalen Verfahren muss angesehen werden, dass sie wegen ihrer Unabhängigkeit von einer bestimmten Sprache auch kulturübergreifend genutzt werden können. Emotionale Zustände, die aus mehr als einer reinen Basisemotion bestehen, so wie es in natura gehäuft auftritt, sind mit Hilfe solcher Verfahren jedoch kaum zu beschreiben.

1.1.1.3 Neurophysiologische Korrelate emotionaler Zustände

Die experimentelle Untersuchung emotionalen Erlebens wird, anders als beispielsweise bei der Verwendung von Paradigmen zur Emotionsdiskrimination, in der Regel für die Basisemotionen getrennt durchgeführt. So konnten vielfältige cerebrale Korrelate emotionaler Zustände beschrieben werden, welche sich z.B. valenzabhängig überschneiden. Es ist davon auszugehen, dass ein neuronales Netzwerk für die eher globale Verarbeitung von Emotionen besteht, wobei bestimmten Arealen emotionsspezifisch eine dominante Rolle zuzukommen scheint.

Besonders bei der Untersuchung emotionalen Erlebens werden zum Teil sehr unterschiedliche Verfahren und Stimuli verwendet, so dass vielfältige Ergebnisse vorliegen, die eine Interpretation häufig erschweren. Im Folgenden sollen nach Basisemotionen getrennt die beschriebenen cerebralen Befunde dargestellt werden.

Funktionell bildgebende Studien zur experimentellen Induktion von Trauer an gesunden Probanden unterstützen die Befunde aus Läsionsstudien und haben mehrfach gezeigt, dass sich bei experimentell induzierter trauriger Stimmungslage eine lateralisierte Aktivität im linken Amygdalakomplex einstellt, die mit der Stärke der empfundenen Trauer korreliert (Posse et al., 2003; Schneider et al., 2000a, 1998, 1997; Grodd et al., 1995). Via Biofeedback scheint die Amygdala-Aktivierung während Trauer darüber hinaus modifizierbar zu sein (Posse et al., 2003). Auch in temporalen (Posse et al., 2003; Lane et al., 1997a) und cingulären (Phan et al., 2003; Liotti et al., 2000; Mayberg et al., 1999) Regionen kam es wiederholt zu zunehmenden Aktivierungen während des Erlebens von Trauer. Es konnte ebenfalls belegt werden, dass die Insula (Liotti et al., 2000; Mayberg et al., 1999; Lane et al., 1997a) und der präfrontale Kortex (Liotti et al., 2000) in die Verarbeitung von Trauer involviert sind. Die empirische Forschung beschrieb in den letzten Jahren gehäuft auch eine entscheidende Rolle cerebellärer Strukturen beim Erleben von Trauer (Lane et al., 1997b; Liotti et al., 2000; Posse et al., 2003). Während des Erlebens von Furcht scheint frontalen Regionen eine besondere Rolle zuzukommen. So kam es zu Signalanstiegen im linken inferior frontalen Kortex sowie zu Signalabnahmen im Gyrus frontalis medialis und im Präfrontalkortex (Kimbrell et al., 1999; Wik & Wiesel, 1991). Auch orbitofrontale und temporale Regionen reagierten auf das Erleben von Furcht (Liotti et al., 2000), während Ergebnisse über eine Beteiligung von parietalen Areale selten sind. Aber auch der Amygdala kommt eine herausragende Bedeutung bei der Verarbeitung von Furcht zu, wie nicht zuletzt Metaanalysen zeigen (Phan et al., 2003).

Kortikal kam es während des Erlebens von Freude vor allem zu Aktivierungen temporaler Regionen (Lane et al., 1997a). Aber auch subkortikale Hirnregionen zeigten Signalveränderungen während des Erlebens von Freude. Die Ergebnisse bezüglich einer signifikanten Signalveränderung im Bereich der Mandelkerne sind noch vergleichsweise selten. Lane und Mitarbeiter wiesen während der Empfindung von Freude Aktivierungen thalamischer Regionen nach (Lane et al., 1997a). Auch die Aktivierungen der Basalganglien (Phan et al., 2003) und der Amygdala (Hamann et al., 2002) sind sehr stark mit dem Erleben von Freude assoziiert. Dies ist möglicherweise durch die Einbettung der Basalganglien in das dopaminerge Belohnungssystem zu erklären. Verschiedentlich wurden statt Freude den Autoren nach „positive“ Emotionen induziert, ohne diese näher zu spezifizieren.

Die Induktion von Ekel, Ärger und Überraschung erfolgt relativ selten. Dies ist möglicherweise dadurch bedingt, dass diese Emotionen nur schwierig zweifelsfrei und eindeutig induziert werden können. Ekel wird meist durch olfaktorische Stimuli hervorgerufen (vgl. Kapitel 2.5), seltener durch visuelle Reize. Anterior temporale (Lane et al., 1997a) und insuläre Regionen (Sprengelmeyer et al., 1998) konnten mit Ekel in Verbindung gebracht werden. Während des Erlebens von Ärger (Kimbrell et al., 1999) zeigten sich frontale Regionen aktiviert. Die Basisemotion „Überraschung“ wird sehr wahrscheinlich aufgrund der Schwierigkeit der Induktion und bestehender Habituation in der Forschung meist vernachlässigt.

Insbesondere sind somit frontale und temporale kortikale Areale, sowie subkortikal die Amygdala in das Erleben von Emotionen involviert.

1.1.2 Emotionsdiskrimination

Ähnlich den Studien zur Emotionsinduktion, werden auch bei der Untersuchung der Emotionsdiskriminationsfähigkeit unterschiedliche Aufgabenstellungen und Stimuli verwendet. Studien zur Emotionsdiskrimination erfordern in der Regel Entscheidungen über den emotionalen Gehalt von Stimuli, vor allem von Gesichtern. Verwendet werden meist explizite Verfahren, bei denen den Probanden die gestellte Aufgabe offenbar ist, zum Beispiel den emotionalen Gehalt des gezeigten Gesichtes einzuschätzen. Es wurden jedoch auch Ergebnisse von Studien mit impliziten (also dem Probanden nicht bewussten) Emotionsdiskriminationsaufgaben vorgelegt (Iidaka et al., 2001; Morris et al., 1996). Hierbei hatten die Personen z.B. vordergründig eine Geschlechtsdiskriminationsaufgabe zu lösen. Fraglich bleibt, ob dies tatsächlich einer Emotionsdiskrimination nahe kommt. Entsprechend unterschiedlich sind die Ergeb-

nisse der impliziten und expliziten Techniken. So wiesen Critchley und Mitarbeiter (2000) bei einer impliziten Diskrimination eine stärkere Amygdala-Aktivierung als bei der expliziten, also bewussten Diskrimination nach. Die Autoren interpretieren die vor allem bei der impliziten Methode auftretende Amygdala-Aktivierung als Ausdruck einer automatischen Verarbeitung der emotionalen Stimuli. Zu beachten ist, dass selbst die unbewusste Auseinandersetzung mit emotionalen Gesichtsausdrücken (unterschwellig präsentierte Stimuli) zu einer vergleichbaren Aktivierung führen kann: Schon eine sehr kurze Präsentationsdauer (30-40 ms) reicht aus, um eine Aktivierung der Amygdala zu provozieren (Whalen et al., 1998). Da den Probanden bei impliziten oder expliziten Aufgaben zur Diskrimination von Emotionen meist keine Instruktion gegeben wird, sich in die betrachtete Emotion hineinzusetzen, dies in der Regel aber auch nicht ausgeschlossen oder kontrolliert wird, ist eine eindeutige Trennung von Induktion und Diskrimination oft nicht vorzunehmen. Es bleibt unklar, ob beispielsweise das reine Betrachten emotionaler Gesichtsausdrücke als Induktion oder Diskrimination betrachtet werden soll. Möglicherweise führt auch die kognitive Auseinandersetzung mit Gesichtern ungewollt zu einer Emotionsinduktion. Sinnvoll erschien daher auch bei Untersuchungen zur Diskrimination die Quantifizierung des emotionalen Zustandes der Probanden, beispielsweise durch die Verwendung von Selbstbeurteilungsskalen.

Als experimentelles Design für Studien bieten sich zum Beispiel Aufgaben an, bei denen die Probanden Stimuli verschiedener Valenzen (z.B. Freude, Trauer, Ekel, Überraschung) innerhalb eines Durchgangs bearbeiten, so dass es möglicherweise nicht zu einer intern erlebten Emotion kommt. Schwerpunktmäßig kommen dabei zwei Arten der Präsentation der emotionalen Reize zum Einsatz. Bei der ersten werden den Probanden Stimuli (etwa Photographien von Gesichtern) mit der Aufgabe vorgelegt, aus zwei oder mehr Antwortalternativen (z.B. Freude vs. Trauer) diejenige auszuwählen, die das präsentierte Material am besten beschreibt. Andererseits werden auch Aufgaben verwendet, bei denen die Entscheidung erforderlich ist, ob eine Zielemotion (z.B. Angst) ausgedrückt wird oder nicht, und dies unabhängig davon, welche andere Emotion ausgedrückt wird. Es besteht auch die Möglichkeit, zeitgleich zwei emotionale Gesichtsausdrücke zu präsentieren, welche von den Probanden etwa hinsichtlich der Intensität der dargestellten Emotion verglichen werden sollen.

Nicht zuletzt Läsionsstudien haben gezeigt, dass es neben kortikalen auch subkortikale Areale gibt, die an der Erkennung des Affektes von visuellen Stimuli beteiligt sind. Morris und Mitarbeiter (2001) legten beispielsweise eine Fallstudie vor, in der ein Patient mit rechtsseitiger

Hemianopsie im blinden Gesichtsfeld den emotionalen Ausdruck von Gesichtern (Furcht) einschätzen konnte. Dies führt zu der Annahme, dass ein subkortikales, extrastriatales Netzwerk bestehen muss, welches für die vom Kortex unabhängige Verarbeitung von emotionalen Reizen von entscheidender Rolle ist. Ausgehend von der Tatsache, dass einige Hirnläsionen zu einer beeinträchtigten Erkennung des emotionalen Gehaltes eines Gesichtes, bei gleichzeitig intakter Fähigkeit zur Bestimmung des Geschlechts der gezeigten Person (Adolphs et al., 1994) führen können, stellt sich die Frage nach Hirnregionen und neuronalen Systemen, die auf das Wissen über emotionale Bedeutung von Gesichtern spezialisiert sind. Wie Adolphs und Mitarbeiter (1999a) zeigten, können die läsionsbedingten Probleme bei der Diskrimination des emotionalen Ausdrucks eines Gesichts emotionsspezifisch sein, so dass davon auszugehen ist, dass z.T. unterschiedliche cerebrale Strukturen angesprochen werden. Auch die Einschätzung von Personen anhand lexikalischer Beschreibungen kann bei beeinträchtigter Emotionsdiskrimination anhand visueller Stimuli unbeeinträchtigt bleiben (Adolphs et al., 1998).

Scheinbar spielt die rechte Hemisphäre bei der Unterscheidung emotionaler Gesichter eine tragendere Rolle als die linke Hemisphäre, was vor allem durch Läsionsstudien an Menschen (Adolphs et al., 2001), aber auch durch Experimente an gesunden Probanden (Nakamura et al., 1999) belegt werden konnte. Emotionsübergreifend wurden bei Aufgaben zur Emotionsdiskrimination vor allem Aktivitätszunahmen (inferior) frontaler Regionen beschrieben (Nakamura et al., 1999). Dem Gyrus fusiformis scheint ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von Gesichtern zuzukommen (Narumoto et al., 2000).

Die Amygdala ist, wie auch beim emotionalen Erleben, bei der Erkennung des emotionalen Gehalts von Gesichtern beteiligt. Verschiedene Arbeitsgruppen wiesen eine links lateralisierte Amygdala-Aktivierung gesunder Probanden während des Benennens von Gesichtsausdrücken solcher Gesichter nach, die Ekel ausdrückten (Gorno-Tempini et al., 2001; Schienle et al., 2002; Anderson et al., 2003). Bei Ekel wurden darüber hinaus Aktivierungen von Putamen und Insula beschrieben (Phillips et al., 1998a; Sprengelmeyer et al., 1998). Diskussionsstoff bietet diese Rolle der Basalganglien bei negativen Emotionen; wurden sie doch vornehmlich mit positiven Emotionen in Verbindung gebracht. Demnach repräsentierten die beschriebenen Aktivierungen der Basalganglien einen Mechanismus zur Vorbereitung auf eine Reaktion des Organismus. Bei positiven Stimuli (Freude) bereite sich der Proband eher auf eine Annäherung vor, während ekel-ausdrückende Reize einen Rückzug implizierten (Phan et al., 2003).

Während der Stimulation mit furchtausdrückenden Gesichtern konnte ebenfalls eine links lateralisierte Amygdala-Aktivierung gefunden werden (Killgore et al., 2001; Morris et al., 1998a; Thomas et al., 2001). Aktivierungen des Mandelkomplexes zeigten sich auch dann nach Stimulation mit furchtausdrückenden Gesichtern, wenn diese von den Probanden bewusst nicht wahrgenommen worden waren (Morris et al., 1998b; Whalen et al., 1998). Dabei scheint die Amygdala-Aktivierung positiv mit der Intensität der Furcht zu korrelieren (Morris et al., 1996). Auch Insula und Gyrus cinguli (Kimbrell et al., 1999; Morris et al., 1998a) sind in die Verarbeitung von furchtzeigenden Gesichtern involviert. Bei der Erkennung des emotionalen Gesichtsausdrucks von Ärger kam es auf der anderen Seite zu Aktivierungen cingulärer (Blair et al., 1999; Kimbrell et al., 1999; Sprengelmeyer et al., 1998) und orbitofrontaler (Blair et al., 1999) Regionen. Die Betrachtung freudiger Gesichter aktivierte ebenfalls cinguläre Areale (Phillips et al., 1998b), ferner orbitofrontale Regionen (Gorno-Tempini et al., 2001) sowie Strukturen der Basalganglien (Morris et al., 1998a).

Neben der Amygdala und den Basalganglien zeigten sich also bei der Diskrimination emotionaler Gesichtsausdrücke vor allem kortikale Hirnareale aktiviert, was durch eine primär kognitive Charakteristik der Aufgaben zu erklären ist. Wie Adolphs und Mitarbeiter (2000a) in einer Studie mit Patienten mit fokalen Hirnläsionen zeigen konnten, bedarf es zur akkuraten Erkennung des emotionalen Gehaltes von Gesichtern auch der Integrität somatosensorischer Hirnareale. Dies wird von den Autoren als Folge des Sich-Hineinversetzens in das Gefühl interpretiert, welches die gezeigte Person möglicherweise empfindet.

Zu beachten ist, dass es gegebenenfalls einen Unterschied machen kann, ob die Probanden das Stimulusmaterial zuvor gesehen haben, oder ob es für sie neu ist. Wie Schwartz und Mitarbeiter (2003) nachwiesen, kommt es bei der Betrachtung zuvor nicht gesehener Gesichter zu einer stärkeren Aktivierung der Amygdala als bei bekannten Gesichtern. Die Autoren geben hierfür zwei denkbare Gründe an. Zunächst bestünde die Möglichkeit, dass die gesteigerte neuronale Antwort ein Spiegelbild der größeren Anzahl distinkter Muster der neuen gegenüber den bekannten Gesichtern darstelle. Es sei vorstellbar, dass neue Reize eine stärkere kognitive Beachtung erforderten als bekannte Reize. Als weiterer, von den Autoren favorisierter Erklärungsansatz wird angegeben, dass eine Amygdala-Aktivierung per se die Stimulation mit neuen Reizen begleitet. In der Untersuchung von Schwartz und Mitarbeiter war es über die Zeit hinweg bei der Betrachtung neuer Gesichter zu einer Abnahme der Signalstärke ge-

kommen, was nicht durch die Habituationstendenzen der Mandelkerne zu erklären ist. Es bedarf also noch der Klärung der Rolle der Amygdala bei der Stimulation mit neuen Reizen.

Zusammenfassend zeigen sich während der Bearbeitung von Aufgaben zur Emotionsdiskrimination vor allem solcher Hirnregionen aktiviert, die auch während des subjektiven Erlebens von Emotionen eine Beteiligung erkennen ließen. In diesem Zusammenhang sind vor allem Amygdala, Insula, prä- und orbitofrontale sowie cinguläre Hirnregionen zu nennen.

1.1.3 Das emotionale Gedächtnis

Bereits früh wurde der Einfluss von Emotionen auf Gedächtnisfunktionen beschrieben. So geht man davon aus, dass emotionale Inhalte besser gelernt und behalten werden als neutrale. Auch der Abruf von gelernten Informationen ist durch Emotionen modifizierbar, denn scheinbar ist das subjektiv eingeschätzte Ausmaß der emotionalen Intensität des zu behaltenden Materials von Relevanz (Canli et al., 2000). Bislang liegen jedoch recht wenige funktionell bildgebende Studien zum emotionalen Gedächtnis vor. Meist wurde dabei die Enkodierung, seltener der Abruf von Informationen untersucht. Insbesondere für das emotionale Gedächtnis ist der Hippocampus relevant (Maratos et al., 2001; Killgore et al., 2000). Jedoch ist er nicht alleine für die Verarbeitung von emotionalen Gedächtnisinhalten entscheidend. Darüber hinaus scheint der orbitofrontale Kortex für den Abruf emotionaler, insbesondere positiv emotionaler Informationen aus dem Gedächtnis wichtig zu sein (Maratos et al., 2001; George et al., 1995; Pardo et al., 1993). Auch die Amygdala verarbeitet nicht nur das aktuelle emotionale Erleben, sondern ist auch maßgeblich an der Gedächtnisbildung bzw. an der Enkodierung (Maratos et al., 2001; Killgore et al., 2000; Taylor et al., 1998) und den Abruf emotionaler Gedächtnisinhalte (Dolan et al., 2000) beteiligt. Die emotionale Valenz des abzurufenden Materials scheint dabei keine Rolle zu spielen (Maratos et al., 2001; Dolan et al., 2000). Bestätigung bringen Läsionsstudien, denn wie gezeigt werden konnte, kann eine Zerstörung der Amygdala die Bildung von Gedächtnisinhalten für emotionale Stimuli beeinträchtigen (Adolphs et al., 2000b; Cahill et al., 1995). Zu bedenken ist, dass sich der Vergleich verschiedener Läsionsstudien meist aufgrund der Heterogenität der Läsionen der Probanden schwierig gestaltet, so dass die sich widersprechenden Ergebnisse nur bedingt interpretierbar sind.

Zusätzlich zu Aktivierungen von Hippocampus und Amygdala wurden vor allem (rechtsseitige) anterior temporale Strukturen mit dem Abruf zuvor gelernter Materials in Verbindung gebracht (Dolan et al., 2000). Ferner führt die Erinnerung (negativ) emotionaler Informatio-

nen aus dem Gedächtnis zu Aktivierungen anterior insulärer bzw. posterior cingulärer Regionen (Maratos et al., 2001). So wie in den vergangenen Jahren vermehrt eine Beteiligung cerebellärer Strukturen bei aktuell erlebten Emotionen nachgewiesen werden konnte, so belegen auch neuerdings Studien eine Rolle des Kleinhirns für das emotionale Gedächtnis (Andreasen et al., 1999). Hirnregionen, die eine Bedeutung für die Enkodierung bzw. den Abruf emotionaler Gedächtnisinhalte von Relevanz sind, zeigen demnach Überschneidungen mit solchen Arealen, die für das subjektive Empfinden einer Emotion bzw. die Diskrimination emotionaler Stimuli relevant sind (Amygdala, Insula, Cingulum).

1.1.4 Konditionierung emotionaler Reaktionen

Die klassische Konditionierung emotionaler Reaktionen erfordert das schnelle assoziative Lernen durch eine Paarung eines zuvor unbedeutenden Stimulus (konditionierter Reiz, CS) mit einem unkodierten Reiz. Meist wird in bildgebenden Studien die Konditionierung von Furcht untersucht, so dass als unkodierter Reiz (US) aversive bzw. bedrohliche Stimuli, beispielsweise ein extrem lautes Geräusch oder ein milder elektrischer Schock eingesetzt werden. Durch die Paarung von CS und US bekommt der CS eine prädiktive Bedeutung und provoziert in Folge Reaktionen z.B. auf der autonomen und motorischen Ebene, die denen ähneln, die der US alleine hervorgerufen hätte.

Wie gezeigt werden konnte, kann eine Läsion der Mandelkerne die Konditionierung von Reaktionen erschweren (Bechara et al., 1995; LaBar et al., 1995). Funktionell bildgebende Studien zeigten in den vergangenen Jahren während der Akquisitions- und Extinktionsphasen einer klassischen Konditionierung von Angst einen Signalanstieg in der Amygdala. Vor allem dem basolateralen Teil der Amygdala scheint hier eine tragende Rolle zuzukommen (Cheng et al., 2003; Dolan et al., 2000). Häufig wird eine Amygdala-Aktivierung nur während der Akquisitionsphase beschrieben (Schneider et al., 2000b, 1999a), was durch die Tendenz des Mandelkerns zu einer schnellen Habituation (Fischer et al., 2003; Phillips et al., 2001) zu erklären ist. Interessanterweise zeigen rechte und linke Amygdala unterschiedliche schnelle Habituationen. So scheint die rechte Amygdala schneller als die linke an Signalintensität abzunehmen (Wright et al., 2001; Phillips et al., 2001), was unter Umständen die häufiger berichteten linksseitigen Aktivierungen der Mandelkerne erklären könnte. Aber auch kortikale Regionen spielen eine Rolle für die Konditionierung, so u.a. die Insula bei der Konditionierung von Furcht (Büchel et al., 1999).

1.2 Variablen, die das emotionale Erleben und Verhalten sowie die cerebralen Korrelate beeinflussen können

1.2.1 Geschlecht

Frauen und Männer unterscheiden sich in ihrer subjektiv erlebten Emotionalität und zeigen desweiteren ein geschlechtsspezifisches emotionales Verhalten, so dass sich die Frage nach unterschiedlichen cerebralen Korrelaten während der Bearbeitung emotionaler Aufgaben stellt. Bereits 1996 hatten George und Mitarbeiter darauf hingewiesen, dass es bei Männern und Frauen als Folge einer selbst-induzierten Trauer bzw. Freude zu geschlechtsspezifischen Hirnaktivierungen kommen kann (George et al., 1996). Trotz eines vergleichbaren subjektiv erlebten Zustands von Trauer kam es in dieser Untersuchung bei Frauen zu einer insgesamt stärkeren Aktivierung limbischer und paralimbischer Areale als bei Männern. Auch während Freude zeigten Frauen stärkere Aktivierungen. Hier waren insbesondere inferior frontale, präzentrale und cerebelläre Areale betroffen.

Während der Wahrnehmung emotionaler Gesichtsausdrücke wurde andererseits bei Männern eine stärkere Lateralisierung der Amygdala-Aktivierung als bei Frauen beschrieben (Killgore et al., 2001a). Auch eine umgekehrte Lateralisierung wurde beobachtet. Die Betrachtung speziell trauriger Gesichtsausdrücke führt beispielsweise bei Männern zu einer linksdominanten, bei Frauen jedoch zu einer rechtsdominanten Aktivierung (Lee et al., 2002). Diese Lateralisierungstendenzen konnte jedoch nicht konsistent während der Bearbeitung verschiedener emotionaler Aufgaben gezeigt werden, scheinen also kein generelles cerebrales Muster zu repräsentieren. Canli und Mitarbeiter (2002) wiesen zum Beispiel während der Wiedererkennung emotionalen Materials eine rechtsseitige Aktivierung des Mandelkerns bei Männern, jedoch eine linksseitige Aktivierung bei Frauen nach. Die weiblichen Probanden aktivierten in der gleichen Untersuchung signifikant mehr Cluster der linken als der rechten Hemisphäre, während dies bei Männern nahezu gleichverteilt war.

Auch bei der Bearbeitung von Aufgaben zur Induktion von Emotionen konnten geschlechtsspezifische Aktivierungsmuster beobachtet werden. So wurde bei Männern während subjektiv erlebter Trauer als cerebrales Korrelat eine im Vergleich zu Frauen trotz vergleichbarer Volumina stärkere Amygdala-Aktivierung beschrieben (Schneider et al., 2000a). Für das emotionale Gedächtnis wurden ebenfalls Geschlechtsunterschiede nachgewiesen: Cahill und Mitarbeiter (2001) fanden einen korrelativen Zusammenhang zwischen einer rechtsseitigen Akti-

vierung der Amygdala und der Behaltensleistung für emotionale Filminhalte bei Männern. Bei Frauen hingegen ging eine linksseitige Aktivierung des Mandelkerns mit einer verbesserten Behaltensleistung einher.

Die Gründe für die beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschiede sind bislang noch nicht eindeutig verstanden. Es wird jedoch angenommen, dass in der Zeit der Geschlechtsreife hirnfunktionelle Veränderungen zu einer Neuorganisation führen und dass diese durch geschlechtsspezifische hormonelle Veränderungen bedingt sind. Funktionelle MRT-Untersuchungen stützen diese Hypothese. Bei Mädchen verschob sich das Verhältnis von linkshemisphärischer subkortikaler Amygdala-Aktivierung und präfrontaler Beteiligung bei der Betrachtung angstvoller Gesichter zu einer mit zunehmendem Alter stärker werdenden präfrontalen Aktivierung (Killgore et al., 2001). Bei Jungen hingegen waren solche altersabhängigen Veränderungen nicht nachweisbar. Auch zeigten Mädchen im Gegensatz zu Jungen keine Abnahme der Amygdala-Aktivierung als infolge wiederholter Stimulation mit angstausdrückenden Gesichtern (Thomas et al., 2001).

Zu beachten bleibt allerdings, dass, wenn verbale Methoden zur Quantifizierung der emotionalen Zustände herangezogen werden, die beobachteten Geschlechtsunterschiede möglicherweise auf geschlechtsspezifische Leistungen in eben diesen Methoden zurückführbar sind, und nicht primär durch cerebrale Unterschiede bedingt sein müssen. Es empfiehlt sich daher, insbesondere für die Untersuchung emotionaler Zustände die (zusätzliche) Verwendung einer nicht-verbalen Methode.

1.2.2 Alter

Der Einfluss zunehmenden Alters auf die cerebralen Aktivierungen während emotionaler Aufgaben wurde bislang nur in unzureichendem Masse erforscht, obwohl bekannt ist, dass ältere Probanden beispielsweise den emotionalen Ausdruck von Gesichtern schlechter erkennen als jüngere Probanden. Gunning-Dixon und Mitarbeiter (2003) legten unlängst eine fMRT-Studie zu dieser Fragestellung vor. Sie verglichen die Hirnaktivierungen einer jüngeren und einer älteren (leider jeweils gemischt-geschlechtlichen) Stichprobe. Die Gruppe der Älteren zeigte eine signifikant schlechtere Leistung während der Diskrimination emotionaler Gesichtsausdrücke. Bei dem Vergleich mit einer kognitiven Aufgabe unter Verwendung des gleichen Stimulusmaterials (Altersdiskrimination) zeigten die direkten Gruppenvergleiche Aktivierungen temporo-limbischer Areale, insbesondere der Amygdala bei jüngeren Proban-

den, präfrontaler Hirnstrukturen hingegen bei älteren Probanden. Zu Abnahmen der subkortikalen Aktivierung im Alter kommt es auch bei der Verarbeitung emotionaler Gesichtsausdrücke (Idaka et al., 2002). Dies betrifft sowohl Amygdala, als auch Hippocampus und Gyrus parahippocampalis. Hyperaktivierungen älterer Probanden gegenüber jüngeren Probanden wurden vor allem in frontalen und parietalen Arealen beschrieben und stellen möglicherweise einen Kompensationsmechanismus dar. Zu bedenken bleibt, dass solche veränderten Aktivierungsmuster Ausdruck einer veränderten Hirnmorphologie sein könnten.

1.2.3 Relevanz der Emotionen

Es kommt unter Umständen nur dann zu einer signifikanten cerebralen Aktivierung als Folge einer Stimulation mit emotionalem Material, wenn dieses von Relevanz für die zu lösende Aufgabe ist. In einer funktionell kernspintomographischen Studie wurden 14 gesunden Probanden Photographien von Gesichtsausdrücken vorgelegt (Gur et al., 2002b). Die Probanden hatten bei der Stimulation mit Gesichtern unterschiedlichen emotionalen Ausdrucks (Freude, Trauer, Ekel, Angst) zwei Aufgaben zu lösen (Emotionsdiskrimination, Altersdiskrimination). Die Aktivierung limbischer Areale war während der Emotionsdiskrimination deutlich stärker ausgeprägt als während einer kognitiven Aufgabe mit gleichem Stimulusmaterial (Altersdiskrimination). Vor allem in der Amygdala kam es zu vermehrten Aktivierungen. Ferner waren aber auch Hippocampus und angrenzende limbische Areale aktiviert. Diese Studie belegt, dass emotionales Stimulusmaterial nur dann eine Aktivierung limbischer Areale nach sich zieht, wenn die ausgedrückte Emotion von Relevanz für die Lösung der Aufgabe ist. Für die kognitive Lösung der Altersdiskrimination war der emotionale Gehalt des Gesichts nicht relevant, was sich in einem differenzierten Aktivierungsmuster widerspiegelte. Es ist aber auch denkbar, dass die limbischen Areale auch bei impliziten Aufgaben, oder solchen, bei denen die Emotion nicht im Vordergrund steht, reagieren, dann aber schneller habituieren als die kortikalen Areale.

1.3 Zusammenfassung: Emotionen

Das emotionale Erleben und Verhalten beeinflusst nahezu alle Aspekte des menschlichen Lebens. Die Erforschung emotionaler Zustände und Reaktionen hat sich in den letzten Jahren zu einem wichtigen Forschungsschwerpunkt entwickelt. Während zu Beginn Einzelbefunde zusammenhanglos vorgelegt wurden, wird inzwischen versucht, ein einheitlicheres Bild des

emotionalen Systems zu generieren. Zunächst waren noch neben tierexperimentellen Studien überwiegend Läsionsstudien herangezogen worden. Inzwischen ermöglichen die weit verbreiteten bildgebenden Verfahren darüber hinaus einen nicht-invasiven Zugang zu emotionalen Prozessen gesunder Probanden und verschiedener psychiatrischer Patientengruppen. Von entscheidender Bedeutung für das emotionale Erleben sowie für emotional-pathologisches Verhalten scheint ein neuronales Netzwerk zu spielen, welches vor allem das limbische System, hier insbesondere die Amygdala, sowie frontale und temporale Strukturen, mit einschließt.

Problematisch für eine übergreifende Analyse und Interpretation vorgelegter Befunde ist die Vielschichtigkeit der experimentell verwendeten Paradigmen und Aufgaben. Metaanalysen haben gegenüber einzeln vorgelegten Befunden den Vorteil, dass eine Integration der Befunde angestrebt wird. Die von Phan und Mitarbeitern (2003) vorgelegte Studie etwa versuchte, die Ergebnisse aus 55 PET- und fMRT-Studien zu integrieren. Schwerpunkt dieser Untersuchung sollte die Identifizierung von Strukturen sein, die emotionsübergreifend bzw. emotionsspezifisch relevant sind. Ferner sollte die verwendete Methode (z.B. emotionales Gedächtnis, implizite Diskrimination) beachtet werden. Es wurde also analysiert, wie sensitiv und spezifisch einzelne Hirnregionen an emotionalen Prozessen beteiligt sind. Interessanterweise konnte in dieser Metaanalyse keine Hirnregion identifiziert werden, die bei allen emotionalen Aufgaben über alle untersuchten Studien hinweg Aktivierungen zeigte. Der mediale Präfrontalkortex (PFK) war diejenige Struktur, die über viele Emotionen und Methoden hinweg am häufigsten Signalzunahmen zeigte. Dies spricht für eine generelle, übergreifende Relevanz des medialen PFK für emotionale Prozesse und hängt möglicherweise mit methodenübergreifenden Komponenten emotionaler Verarbeitung (Entscheidungsfindung, Emotionsregulation o.ä.) zusammen. Da sowohl Filme als auch Erinnerungen an autobiographische Erlebnisse Aktivierungen im PFK hervorrufen konnten, ist davon auszugehen, dass er an exterozeptiv und interozeptiv induzierten Emotionen beteiligt ist.

Über viele Untersuchungstechniken und Emotionen hinweg hat sich aber auch die subkortikale Amygdala als cerebrales Korrelat emotionaler Zustände hervorgetan. Doch auch sie ermöglichen kein emotionales Erleben oder Verhalten an sich, sondern scheinen in ein neuronales Netzwerk, u.a. bestehend aus Cingulum, Hippocampus, Insula und frontalem und temporalem Kortex integriert zu sein. Abhängig von den spezifischen Aufgabenanforderungen zeigen sich die genannten Strukturen in unterschiedlich starkem Maße aktiviert. Wie funktionelle Studien und Tier- und Läsionsstudien (Adolphs et al., 1999a, 1999b) zeigen konnten, kommt der A-

mygdala vor allem für die Verarbeitung negativ emotionaler Zustände eine grundlegende Bedeutung zu. Andererseits konnte eine Beteiligung der Amygdala auch bei dem Erleben positiver Emotionen wie Freude (Schneider et al., 1996) und der Betrachtung positiver Stimuli (Garavan et al., 2001) nachgewiesen werden. Auch wenn also eine dominierende Korrelation von Amygdala-Aktivierungen mit negativ emotionalem Erleben gezeigt werden konnte, so kann dies nicht als Ausschluss für positive Emotionen gelten.

Als weiteres Beispiel einer nicht valenzabhängigen Beteiligung gelten die Basalganglien. Wenn auch ihre Beteiligung am positiv emotionalen Erleben durch das dopaminerge Belohnungssystem vorrangig ist, wurden auch Studien vorgelegt, bei denen sich eine Aktivierung der Basalganglien während des Erlebens negativ emotionaler Zustände (z.B. Ekel) zeigte. Es ist also eher von einer ausgeprägteren Rolle für das positive Erleben auszugehen. Negative Emotionen finden jedoch hier ebenfalls eine neuronale Entsprechung. Diese beiden Beispiele sollen stellvertretend für diverse kortikale und subkortikale Hirnregionen gelten, welche emotionsspezifische Funktionen erfüllen, jedoch an der Verarbeitung anderer Emotionen ebenfalls beteiligt sind. Eine funktionale Unterteilung umschriebener Hirnregionen für spezifische Emotionen kann es nicht geben, wie sowohl Läsions- als auch funktionelle Studien zeigen konnten. Die einzelnen Hirnregionen, deren Beteiligung am emotionalen Erleben beschrieben wurde, gelten eher als Netzwerk und interagieren in unterschiedlichen Ausprägungen bei der cerebralen Repräsentation der verschiedenen Emotionen.

Neben visuellem Material können auch Gerüche das emotionale Erleben und Verhalten beeinflussen, so dass sich die folgenden Kapitel mit dem peripheren und zentralen olfaktorischen System sowie den Möglichkeiten der Induktion von Emotionen anhand olfaktorischer Reize eingegangen werden soll. Ferner werden wichtige Variablen beschrieben, die olfaktorische Prozesse beeinflussen können.

2 Das olfaktorische System

2.1 Das olfaktorische System

Das Riechepithel (Regio olfactoria) des Menschen nimmt einen kleinen Bereich in beiden Nasenhöhlen und auf der Nasenscheidewand ein. Die Regio olfactoria enthält neben mehrreihig aufgebauten Stütz- und Versorgungszellen sowie den etwa 10^7 geruchsempfindlichen Sinneszellen zahlreiche kleine Schleimdrüsen, die so genannten Bowmannschen Drüsen, deren Sekret die Riechschleimhaut als dünner terminaler Film bedeckt. Die primären Sinneszellen sind bipolar, ihr Dendrit trägt an seinem Ende 5-20 Zilien, die in die Schleimschicht hinein reichen. Proximal geht der ovale Zellkörper in einen dünnen Fortsatz über, der mit mehreren anderen Fortsätzen von Schwann-Zellen eingehüllt ist. Diese Fortsätze werden zu den Nervi olfactorii gebündelt und ziehen durch die Öffnungen der Lamina cribrosa zum Riechkolben, dem Bulbus olfactorius. Im Bulbus enden die Fortsätze in den Glomeruli olfactori, in denen sie synaptische Kontakte mit den Dendriten von Mitralzellen eingehen.

Duftstoffe gelangen mit der Luft zur Regio olfactoria. Sie müssen wasserlöslich sein, so dass sie in der oberflächlichen Schleimschicht gelöst werden können und an die Rezeptorproteine der Zilienmembran gelangen. Über ein G_s -Protein wird die Adenylzyklase aktiviert. Das dadurch gebildete zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) scheint Ionenkanäle in der Membran zu öffnen, was über einen Einstrom von Na^+ und eventuell von Ca^{2+} zur Depolarisation der Sinneszelle führt. Eine alternative Hypothese besagt, dass der Duftstoff Kationenkanäle direkt öffnet, während das cAMP sie durch Phosphorylierung wieder schließt. Für einige Duftstoffe werden anstelle des cAMP andere Transduktoren diskutiert.

Obwohl es schwer ist, olfaktorische Eindrücke objektiv zu klassifizieren, erfassen sieben verschiedene Geruchsklassen die Bandbreite olfaktorischer Reize: Kampfer, Moschus, blumig, Pfefferminz, ätherisch, faulig, stechend. Die Grundlage dieser Geruchsklassen ist in der unterschiedlichen Gestalt und Größe der entsprechenden Duftmoleküle zu sehen, die nur an jeweils spezifische Rezeptormoleküle in der Membran der Sinneszellen binden können. Entsprechend den zahlreichen Geruchsqualitäten wird die Anzahl der Rezeptortypen auf mehrere Dutzend bis mehrere Tausend geschätzt. Eine Sinneszelle ist für viele, nicht jedoch für alle Duftstoffe empfindlich. Jede Zelle besitzt dabei ihr spezifisches Spektrum, welches mit dem der benachbarten Zelle nur teilweise überlappt. Ein Duftstoff reizt daher nur ganz bestimmte Rezeptor-

populationen. In ausreichend hoher Konzentration bewirken die Geruchsstoffe eine Veränderung der Membranleitfähigkeit, die als Aktionspotential im Axon der Zelle weitergeleitet wird.

Die Gesamtheit der Axone bildet den ersten Hirnnerv (Nervus olfactorius). Die Axone der Mitral- und Büschelzellen des Bulbus olfactorius bilden den Tractus olfactorius und erreichen höhergeschaltete Gebiete des olfaktorischen Systems. Der olfaktorische Nerv ist der einzige craniale Nerv, der ipsilateral zu den primären Assoziationskortex zieht. Es wurde jedoch mittels bildgebender Verfahren gezeigt, dass neben einem Übergewicht zur ipsilateralen Verschaltung auch kontralaterale Projektionsfelder erreicht werden (Savic & Gulyas, 2000). Noch im Verlauf des Tractus olfactorius liegt hinter dem Bulbus olfactorius die Regio retrobulbaris. Über die Commissura rostralis ist die Regio retrobulbaris mit dem kontralateralen Bulbus olfactorius verbunden. Der Tractus olfactorius teilt sich in einen lateralen und einen medialen Teil und erreicht über die Regio praepiriformis sowohl Hippocampus als auch Thalamus und den orbitofrontalen Kortex. Über die Regio periamygdalaris des Mandelkerns ziehen Teile des Tractus olfactorius pars lateralis in das basale Vorderhirn und weiter in den orbitofrontalen Kortex. Der mediale Anteil des Tractus olfactorius zieht über das Tuberculum olfactorium weiter zum Septum, welches Afferenzen aus dem praepiriformen Kortex und der Amygdala erhält. Das Einzigartige am olfaktorischen System ist seine Verschaltung: Es wird nur eine Synapse zwischen Außenwelt und primären Projektionsfeldern benötigt, so dass sich im olfaktorischen System eine der direktesten Verbindungen zwischen Kortex und Außenwelt findet. Die Olfaktorik ist zudem die einzige exterozeptive Modalität, bei der es eine direkte Verschaltung zwischen Amygdala (Emotionen) und primärem sensorischen Kortex gibt. Diese Anatomie suggeriert ein hohes Maß an funktioneller Konnektivität zwischen olfaktorischem und limbischem System.

Die Qualität eines Geruches ist von komplexer Natur, jedoch sind hauptsächlich die hedonische Valenz (angenehm vs. unangenehm) und die trigeminale Komponente (trigeminal reizend vs. nicht trigeminal-reizend) für die Forschung von besonderer Relevanz. Das trigeminale System koexistiert neben dem olfaktorischen System. Es vermittelt insbesondere afferente sensorische Informationen aus dem Kopfbereich und projiziert bilateral. Bestimmte Gerüche können also beide Systeme aktivieren. Besonders im Rahmen der Lateralitätsforschung sollten daher rein olfaktorisch-reizende (also nicht trigeminal-reizende) Gerüche verwendet werden.

Zur olfaktorischen Stimulation werden beispielsweise Vanille (Crespo-Facorro et al., 2001; Sobel et al., 2000) oder Isoamylazetat (Brand & Jacquot, 2001) als Gerüche mit positiv emotionaler Valenz und IVA (Isovaleriansäure; Fulbright et al., 1998) oder Triethylamin (Brand & Jacquot, 2001) als Gerüche mit negativ emotionaler Valenz verwendet. Sie werden konsistent als angenehm bzw. unangenehm bewertet. Desweiteren fanden in der Forschung vielfach auch 4-Methylvaleriansäure (Crespo-Facorro et al., 2001) und Hydrogensulfat (Kettenmann et al., 1996; Becker et al., 1993) Verwendung. Vergorene Hefe kann ebenfalls als Stimulus mit eindeutig negativer Valenz verwendet werden. Für vergorene Hefe wurde nachgewiesen, dass keine konfundierenden Einflüsse auf das trigeminale System bestehen (Zucco et al., 1989). Dies wurde u.a. auch für Vanille nachgewiesen (Doty et al., 1978).

Spezifische Gerüche können eine Vielzahl von Funktionen beeinflussen, wie beispielsweise die Wahrnehmung, Motorik oder Kognitionen. So zeigte sich etwa ein Einfluss von Pfefferminz auf visuelle Aufmerksamkeitsaufgaben, wohingegen Liliengeruch keinerlei Veränderung bewirkte (Warm et al., 1991). Lavendelgeruch kann zu reduziertem Stresserleben führen (Motomura et al., 2001). Desweiteren können bestimmte Gerüche auch die Leistung in visuellen Suchaufgaben (Lorig et al., 1991), kognitive Funktionen (Moss et al., 2003; Schneider et al., eingereicht) oder auch das Konsumverhalten (Spangenberg et al., 1996; Mitchell et al., 1995) und die Bewertung von Personen (Baron & Bronfen, 1994) modulieren. Auch körpereigene Reflexe, wie beispielsweise der Startle-Reflex (Ehrlichman et al., 1997, 1995), die elektrodermale Aktivität (Brand et al., 2000), die Schmerzwahrnehmung (Villemure et al., 2003) und die Herzrate (Bensafi et al. 2002; Alaoui-Ismaili et al., 1997) sind durch spezifische Gerüche beeinflussbar. Gerüche können sich auf die Reaktionszeit auswirken (Bensafi et al., 2001), denn Probanden reagierten als Folge der Stimulation mit einem negativen Geruch signifikant schneller als nach einem positiven oder neutralen Geruch.

2.2 Die Rolle kortikaler Areale am olfaktorischen Erleben

Eine große Reihe neuroanatomischer, insbesondere dorsolateraler, orbitofrontaler und temporaler Strukturen konnte in Läsionsstudien mit Beeinträchtigungen olfaktorischen Erlebens in Verbindung gebracht werden. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit fokalen Hirnschädigungen orbitofrontaler Hirnregionen eingeschränkte Fähigkeiten zur Geruchsidentifikation aufweisen, wohingegen Patienten mit Läsionen der medialen Anteile der Temporalkortizes eher Defizite in der Geruchsdiskrimination zeigten (Jones-Gotman & Zatorre, 1993, 1988). Typischerweise

kommt es bei Patienten mit hirnganischen Läsionen bei Stimulation des Nasenlochs ipsilateral zur Läsion zu deutlich stärkeren Leistungseinbussen als bei kontralateraler Stimulation (Jones-Gotman et al., 1997), was durch die primär ipsilaterale Verschaltung zu erklären ist.

Mittels funktionell bildgebender Verfahren wie fMRT und PET konnte bei gesunden Probanden eine bilaterale Zunahme der Aktivierung bzw. des Blutflusses als Antwort auf eine Stimulation mit angenehmen oder unangenehmen Gerüchen der medialen und posterioren temporalen Lappen (Levy et al., 1997) und in den Bereichen des rechten orbitofrontalen Kortex (Qureshy et al., 2000; Royet et al., 2000; Savic & Gulyas, 2000; Sobel et al., 2000) aufgezeigt werden. Aktivierungen des linken orbitofrontalen Kortex traten ebenfalls als Folge olfaktorischer Stimulation auf (Sobel et al., 2000; Zald & Pardo, 1997). Konsistent wurden auch Aktivierungen des insulären Kortex (Savic et al., 2000; Savic & Gulyas, 2000; Kettenmann et al., 1997) und des superior temporalen Gyrus während olfaktorischer Stimulation beschrieben (Sobel et al., 2000; Kettenmann et al., 1997). Signalzunahmen des entorhinalen (Levy et al., 1997), piriformen (Sobel et al., 2000; Levy et al., 1997) und cingulären Kortex (Savic & Gulyas, 2000; Sobel et al., 2000; Fulbright et al., 1998; Levy et al., 1997) zeigten sich ebenfalls gehäuft. Auch in inferior frontalen Regionen (Sobel et al., 2000, 1999; Levy et al., 1997) und im Cerebellum (Sobel et al., 1998a, 1997; Yousem et al., 1997) kam es während olfaktorischer Stimulation zu Aktivierungen.

Über die reine Stimulation mit olfaktorischen Reizen hinaus werden inzwischen gehäuft auch spezifische olfaktorische Funktionen untersucht. So wurden beispielsweise während olfaktorischer Diskrimination Aktivierungen des lateroposterioren Anteils des orbitofrontalen Kortex beschrieben (Schoenbaum et al., 1998). Für die Wiedererkennung olfaktorischer Stimuli hingegen spielen rechts orbitofrontale und temporale, sowie bilateral piriforme Regionen eine tragende Rolle (Dade et al., 2002, 1998; Jones-Gotman & Zatorre, 1993). Auch der Hippocampus scheint in Gedächtnisprozesse für olfaktorische Stimuli involviert zu sein. Im Vergleich von Wiedererkennung und verzögertem Abruf zeigten sich während letzterer Bedingung stärkere Aktivierungen des piriformen Kortex (Dade et al., 2002). Für die Enkodierung des präsentierten Stimulusmaterials wurden präfrontale Ressourcen rekrutiert (Dade et al., 2002). Das Benennen olfaktorischer Stimuli führte zu Aktivierungszunahmen im linken Cuneus, rechten anterior cingulären Kortex, in der linken Inselregion sowie im posteromedialen Cerebellum (Qureshy et al., 2000), während eine Aufgabe zum olfaktorischen Matching mit

Aktivierungen des linken Cuneus, des linken antero-lateralen Cerebellum und des rechten posteromedialen Cerebellums einherging (Qureshy et al., 2000).

Verschiedene Untersuchungen konnten als Folge olfaktorischer Stimulationen erstaunlicherweise nur sehr schwache Aktivierungen des primären olfaktorischen Kortex nachweisen (Sobel et al., 1999; 1998a; Yousem et al., 1997). Dies könnte auf bekannte technische Komplikationen bei der Erfassung des BOLD (Blood-Oxygenation-Level-Dependent)-Signals in ventralen temporalen Regionen (Yang et al., 1997) oder aber auf den spezifischen Zeitverlauf olfaktorisch-induzierter Aktivierungen des primären olfaktorischen Kortex, also des piriformen Kortex zurückzuführen sein (Sobel et al., 2000). Sobel und Mitarbeiter (2000) legten Befunden vor, denen zufolge im primären olfaktorischen Kortex eine Habituation bereits nach 30 bis 40 Sekunden auftritt (Sobel et al., 2000). Als weitere Komplikation für die Darstellung olfaktorisch induzierter Signalveränderungen im piriformen Kortex muss angesehen werden, dass hier Neurone vorliegen, die entweder ausschließlich mit einer Zunahme der Aktivität, ausschließlich mit einer Abnahme der Aktivität oder mit einer Kombination aus beidem reagieren (Wilson, 1998). Die räumliche Analyse des fMRT-Signals mag so dazu führen, dass irrtümlicherweise keine Signalveränderung messbar wird. Auch ist befindet sich der olfaktorische Kortex in Bereichen, die durch starke Suszeptibilitätsartefakte beeinträchtigt sind, so dass es zu Signalverlusten kommen kann.

2.3 Die Rolle subkortikaler Areale am olfaktorischen Erleben

Subkortikal scheinen insbesondere Hippocampus (Sobel et al., 2000; Levy et al., 1997), Thalamus (Savic & Gulyas, 2000; Sobel et al., 2000, 1999), Hypothalamus (Royet et al., 2000) und Amygdala (Royet et al., 2000; Savic & Gulyas, 2000; Sobel et al., 2000; Levy et al., 1997; Zatorre et al., 1992) am olfaktorischen Erleben beteiligt zu sein. Die Aktivierung der Amygdala als Folge der olfaktorischen Stimulation scheint lateralisiert aufzutreten (Zald & Pardo, 1997).

Wie Anderson und Mitarbeiter (2003b) kürzlich gezeigt haben, kann die Aktivierung kortikaler und vor allem subkortikaler Strukturen von den Probanden nicht nur mit der Intensität des dargebotenen Geruchs, sondern auch mit der empfundenen Valenz korrelieren. So kam es in verschiedenen Hirnregionen bei dem äußerst intensiven, positiven Geruch zu einer stärkeren Aktivierung als bei dem weniger intensiven aber unangenehmen Geruch. Eine Korrelation mit der Intensität des Geruchs konnte nicht nachgewiesen werden. Es empfiehlt sich also neben

einer quantifizierenden Bestimmung des Geruchs (Intensität) auch eine Valenz-Einschätzung durch die Probanden zu erheben, da nicht auszuschließen ist, dass Probanden spezifische Gerüche unterschiedlich beurteilen.

2.4 Variablen, die das olfaktorische Erleben und Verhalten sowie die cerebralen Korrelate beeinflussen können

2.4.1 Geschlecht

In den letzten Jahren wurde vermehrt diskutiert, ob olfaktorische Leistungen wie Geruchswahrnehmungsschwelle und -identifizierung auch geschlechtsabhängig sein könnten. So zeigten Frauen im Allgemeinen bessere olfaktorische Fähigkeiten als Männer (Segal et al., 1995). In einem von Brand und Millot (2001) vorgelegten Übersichts-Artikel wurden bei Männern und Frauen unterschiedliche olfaktorisch gute Fähigkeiten beschrieben: Die Intensitätseinschätzung bestimmter Gerüche von Frauen lag deutlich höher als bei Männern. Bei Männern und Frauen wurden hier unter anderem unterschiedliche Einschätzungen der hedonischen Qualität verschiedener Gerüche demonstriert. Die Frage nach geschlechtsabhängigen Gedächtnisleistungen für olfaktorische Stimuli konnte in dieser Übersichtsarbeit nicht geklärt werden. Die im Vergleich zu Männern besseren olfaktorischen Leistungen von weiblichen Probanden traten in den verschiedensten Kulturen auf und bilden somit scheinbar einen basalen Mechanismus ab.

Möglicherweise ist die geschlechtsspezifische Leistungsfähigkeit auf unterschiedlich ausgebildete nasale anatomische Strukturen zurückzuführen, die am olfaktorischen Erleben beteiligt sind, wie Hornung und Leopold zeigten (1999). Auch scheint bei Männern eine stärkere cerebrale Asymmetrie bezüglich olfaktorischer Verarbeitung vorzuliegen, da sie im Gegensatz zu Frauen scheinbar das rechte Nasenloch und somit die rechte Hemisphäre zur Geruchsidentifizierung und -wiedererkennung präferieren (Millot & Brand, 2000). Die Tatsache, dass geschlechtsspezifische Unterschiede in der Fähigkeit zur olfaktorischen Identifizierung schon sehr früh (im Alter von 4 bis 5 Jahren; Richman, 1992) bestehen, spricht gegen eine auf Umwelteinflüssen (wie beispielsweise den vermehrten Kontakt mit bestimmten Gerüchen) basierenden unterschiedliche Entwicklung. Die Frage nach einer insgesamt stärkeren neuronalen Aktivierung bei Männern oder Frauen während olfaktorischen Erlebens ist bislang nicht ein-

deutig geklärt. Levy und Mitarbeiter (1997) hatten nachgewiesen, dass bei Rekrutierung der gleichen Hirnstrukturen Frauen eine insgesamt niedrigere cerebrale Aktivierung aufwiesen.

Es muss jedoch auch berücksichtigt werden, dass auch Untersuchungen vorliegen, in denen bei bestimmten Aufgaben keine Unterschiede in der olfaktorischen Leistungsfähigkeit bzw. Verarbeitung zwischen Männern und Frauen auftraten (Bensafi et al., 2002; Hummel et al., 1998). In einer neueren PET-Studie der Arbeitsgruppe um Bengtsson (2001) erlebten Männer und Frauen die präsentierten Gerüche subjektiv in einer vergleichbaren Art. Auch zeigten beide Gruppen während der olfaktorischen Stimulation Aktivierungen der Amygdalae sowie der piriformen und insulären Kortizes. Geschlechtsabhängige Unterschiede der cerebralen Aktivierungsmuster konnten nicht nachgewiesen werden. Die an anderer Stelle beschriebenen Verschiedenheiten könnten demnach beispielsweise auf kognitive Unterschiede zurückzuführen sein, da die Probandinnen und Probanden in der Untersuchung von Bengtsson und Mitarbeitern die Gerüche nur passiv wahrnehmen sollten, ohne dabei eine bestimmte Aufgabe zu lösen. Eine kognitive Komponente lag hier somit nicht vor.

2.4.2 Alter

Das olfaktorische Erleben ist durch verschiedene Variablen modifizierbar. So wurde gehäuft berichtet, dass ein altersbedingter, konsistenter und nahezu gleichmäßiger Abbau olfaktorischer Fähigkeiten vorliegt (Larsson et al., 2000; Lehrner et al., 1999; Ship et al., 1996), wovon insbesondere das olfaktorische Gedächtnis und die Geruchsidentifikationsfähigkeit betroffen seien. In einer von Barber (1997) publizierten Untersuchung, an welcher 19.219 Amerikaner und 3.204 Afrikaner teilnahmen, waren jedoch nur bestimmte Fähigkeiten durch das Alter negativ beeinflusst, während sich andere im Alter sogar verbesserten. Einen allumfassenden, konsistenten Abbau der olfaktorischen Leistungsfähigkeit konnte der Autor nicht nachweisen. Es wurde jedoch eine gleichmäßig mit dem Alter fortschreitende Erhöhung der Wahrnehmungsschwelle beschrieben. Während die Geruchsidentifizierungsfähigkeit bei US-Amerikanern nahezu linear abnahm, kam es bei Afrikanern nach einem Abbau der Fähigkeit zwischen der ersten und dritten Dekade dann zu einer Verbesserung, um nach der vierten Dekade wieder in einen Abbau der Fähigkeiten überzugehen. Die Einschätzung der Intensität zeigte sich bei Frauen über die Zeit stabil, nahm bei Männern allerdings bis zur siebten Dekade stetig ab. Für die Beurteilung der Angenehmheit von Gerüchen konnte ein umgekehrter Effekt demonstriert werden: Eine Zunahme der Ratings mit dem Alter.

Ältere Personen weisen häufig eine verminderte Fähigkeit auf, Gerüche zu benennen. So zeigten sie im Vergleich zu jüngeren Probanden weniger richtige Treffer bei der Benennung olfaktorischer Reize (Lehrner et al., 1999). Hier kam es verglichen mit jüngeren Probanden zu signifikant mehr falsch-positiven Antworten. Die Älteren hatten in dieser Untersuchung somit häufiger neue Gerüche irrtümlicherweise als bekannt klassifiziert (Lehrner et al., 1999).

Möglicherweise korreliert diese im Alter schlechter werdende olfaktorische Leistungsfähigkeit mit dem Abbau anatomischer Strukturen, die zum olfaktorischen System gehören, so der Glomeruli und Mitralzellen von welchem in jeder Dekade ca. 10% der Zellen betroffen sind (Meisami et al., 1998).

Es besteht die Möglichkeit, dass eine Interaktion zwischen Geschlecht und Alter existiert, da beispielsweise Segal und Mitarbeiter nur bei männlichen Probanden einen Zusammenhang zwischen Alter und Leistung im University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT, Doty et al., 1984) nachweisen konnten (Segal et al., 1995).

2.4.3 Lateralität und Händigkeit

Bereits im neunzehnten Jahrhundert begann die Erforschung der Lateralität olfaktorischer Prozesse. So zeigten Toulouse und Vaschide (1899), dass sich rechtshändige von linkshändigen Probanden bezüglich der Sensitivität der Nasenlöcher unterschieden. Dies wurde auch in neuerer Zeit bestätigt (Frye et al., 1992). Es wurde andererseits aber auch eine Überlegenheit von linkshändigen Probanden beschrieben (Youngentoub et al., 1992), ebenso wie die Tatsache, dass keinerlei Unterschiede in Abhängigkeit der Händigkeit auftraten (Zatorre & Jones-Gotman, 1990). Hummel und Mitarbeiter (1998) berichteten über eine Interaktion zwischen Händigkeit und unirhinaler Stimulation: Linkshänder konnten Gerüche signifikant besser diskriminieren als Rechtshänder, wenn die Gerüche linksseitig präsentiert worden waren, obwohl es für die Wahrnehmungsschwelle keinen Haupteffekt der Händigkeit gab. Für rechtsseitige Stimulation zeigte sich für die Diskrimination kein Effekt der Händigkeit. Rechts- und Linkshänder scheinen sich demnach in der Wahrnehmungsschwelle olfaktorischer Reize nicht zu unterscheiden, wohingegen für die Diskrimination händigkeitsabhängige Unterschiede bestanden. Obwohl häufig eine rechtshemispärische cerebrale Dominanz bei der Verarbeitung olfaktorischer Stimuli nachgewiesen wurde (Brand & Jacquot, 2001; Savic & Berglund, 2000; Sobel et al., 1999), liegen andererseits auch Studien mit linksdominanter Aktivierung während olfaktorischer Verarbeitung vor (Royet et al., 2000). Möglicherweise spielt in diesem

Zusammenhang auch die Vertrautheit der verwendeten Gerüche eine entscheidende Rolle, da Probanden in der Untersuchung von Savic und Berglund (2000) nur bei wenig vertrauten Gerüchen eine cerebrale Asymmetrie zeigten. Wahrnehmung und Diskrimination stellen demnach möglicherweise unterschiedliche Stufen der Verarbeitung olfaktorischer Reize dar. Die Wahrnehmungsschwelle könnte dabei eher eine Funktion peripherer Strukturen reflektieren, während die Diskrimination oder Identifikation eines Geruchs eine zentral repräsentierte Funktion sein könnte und somit einer Intaktheit und funktionellen Integrität des gesamten olfaktorischen Systems bedarf. Für eine Dissoziation der genannten Funktionen spricht beispielsweise das wenig beeinträchtigte Vermögen schizophrener Patienten, Gerüche wahrzunehmen (Wahrnehmungsschwelle), während sich wiederholt Probleme mit der Identifikation und Diskrimination olfaktorischer Reize zeigten (siehe Kapitel 3.5.1).

2.4.4 Rauchverhalten

Es besteht nach wie vor Uneinigkeit darüber, ob und in welchem Maße das Rauchverhalten eines Probanden seine olfaktorische Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. So wurden einerseits Forschungsergebnisse publiziert, die die reduzierte olfaktorische Sensitivität bei Rauchern belegen (Ahlström et al., 1987), während andererseits auch solche Befunde existieren, die keine Beeinträchtigung bei Rauchern nachwiesen (Segal et al., 1995), wohl aber bei einer Wahrnehmung trigeminal reizender Stoffe (Cometto-Muniz & Cain, 1982). Die olfaktorische Leistungsfähigkeit inzwischen abstinenter Raucher zeigt einen signifikanten Zusammenhang mit der Dauer des Nicht-Rauchens (Frye et al., 1990).

Es besteht also die Möglichkeit, dass diejenigen Studien, die keine signifikanten Unterschiede zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern aufzeigen konnten, die möglicherweise bestehende Rauch-Vorgeschichte von als Nicht-Raucher klassifizierten Probanden vernachlässigt haben.

2.4.5 Zeitliche Bedingungen

Olfaktorische Prozesse unterliegen einer verhältnismäßig schnellen Adaptation. So wurde u.a. über eine Adaptation der Amygdala während olfaktorischer Stimulation berichtet (Hudry et al., 2001; Poellinger et al., 2001). Poellinger und Mitarbeiter (2001) verwendeten zur Untersuchung der Habituation zwei unterschiedlich lange Präsentationszeiten (9 bzw. 60 Sekunden) olfaktorischer Stimuli, um die Habituationstendenzen verschiedener Hirnareale zu untersuchen. Als Reaktion auf beide Präsentationszeiten kam es zu einer Aktivierungszunahme im

primären olfaktorischen Kortex (POK). Während der langandauernden Stimulation zeigte sich zusätzlich eine Aktivierung des Hippocampus, der anterioren Inselregion und des orbitofrontalen Kortex. Während POK, Hippocampus und Insula im Anschluss an eine kurze, phasische Zunahme der Aktivierung eine langdauernde Abnahme derselben unterhalb des Baselinewertes aufwiesen, zeigte sich im orbitofrontalen Kortex eine überdauernde Aktivierung (60 Sekunden), die erst nach Reizbeendigung abnahm. Anteile des Thalamus und des Caudatus habituierten bereits nach 15 bis 30 Sekunden. Eine Kontrolle der Habituation scheint somit im olfaktorischen Netzwerk über eine Interaktion der verschiedenen Strukturen zu erfolgen.

2.4.6 Der Riechvorgang

Die Arbeitsgruppe um Sobel konnte in verschiedenen Arbeiten nachweisen, dass der Vorgang des Riechens an sich Aktivierungen kortikaler olfaktorischer Areale hervorrufen kann. So führte die somatosensorische Stimulation über einen Luftzufluss zur Nase eines Probanden, unabhängig von dem Vorhandensein eines olfaktorischen Stimulus zu Aktivierungen des piriformen, entorhinalen und parahippocampalen Kortex (Sobel et al., 1998a). Durch verschiedene verwendete Verfahren konnten die Autoren zeigen, dass die Zunahme der Aktivität im piriformen Kortex nicht nur eine Folge des Luftzuflusses durch die Nase war, sondern durch den aktiven Vorgang des Schnüpperns hervorgerufen worden war. Andererseits kam es in gleicher Untersuchung als Folge einer tatsächlichen olfaktorischen Stimulation unabhängig von dem Vorgang des aktiven Schnüpperns zu Aktivierungen lateraler und anteriorer Gyri des orbitofrontalen Kortex (Sobel et al., 1998b). In einer weiteren fMRT-Untersuchung konnten Sobel und Mitarbeiter ebenfalls Aktivierungen spezifischer cerebellärer Regionen als Folge des aktiven Schnüpperns nachweisen (Sobel et al., 1998a).

Hieraus ergibt sich die Frage nach einer geeigneten Kontrollbedingung für funktionell bildgebende Untersuchungen. Die Tatsache, dass der Vorgang des Riechens an sich, bedingt durch den Luftstrom in der Nase, zu Aktivierungen führen kann, fordert den statistischen Vergleich mit einer neutralen Kontrollbedingung, in der es ebenfalls zu einem vergleichbaren Luftstrom innerhalb der Nase kommt (z.B. Stimulation mit Luft).

2.5 Emotionsinduktion anhand olfaktorischer Stimulation

Die Arbeitsgruppe um Vernet-Maury konnte nachweisen, dass die Stimulation mit Gerüchen emotionale Zustände hervorrufen kann (Vernet-Maury et al., 1999). 15 gesunden Probanden

wurden hierzu fünf verschiedene, angenehme oder unangenehme Gerüche dargeboten, darunter Lavendel und Ethylessigsäure. In Anschluss an jede Stimulationsphase schätzten die Probanden ihre selbst wahrgenommene Emotionalität ein. Die Probanden gaben unterschiedliche emotionale Zustände in Abhängigkeit von der vorangegangenen olfaktorischen Stimulation an. So führte beispielsweise die Darbietung von Lavendel und Ethylessigsäure zu einer stärkeren Empfindung von Freude, während die Stimulation mit Essigsäure und Buttersäure in einem Erleben von Ekel und Ärger resultierte (Vernet-Maury et al., 1999).

Auch Marchand und Arsenault (2002) beschrieben signifikante Effekte von Gerüchen auf das emotionale Erleben von Probanden. Angenehme Gerüche führten erwartungsgemäß zu einer positiven Stimmung, während unangenehme Gerüche eine negativ getönte Emotionalität bewirkten. Die spezifischen Effekte von Lavendel und Rosmarin untersuchten Moss und Mitarbeiter in einer groß angelegten und kürzlich publizierten Studie (Moss et al., 2003). Die 144 Probanden wurden per Zufallsprinzip auf eine von drei Gruppen (kein Geruch, Lavendel, Rosmarin) aufgeteilt und bearbeiteten kognitive Aufgaben. Den Autoren zufolge kam es in der Lavendel-Gruppe zu einem Abfall der Leistung verglichen mit der Kontrollgruppe. Rosmarin hingegen führte zu einer Verbesserung der Leistung. Die Probanden der Rosmarin-Gruppe waren zudem signifikant aufmerksamer. Interessanterweise gaben beide Gruppen, die olfaktorisch stimuliert worden waren an, weniger zufrieden gewesen zu sein.

2.6 Zusammenfassung: Olfaktorik

Die Forschung der letzten Jahre konnte nachweisen, dass verschiedene Gerüche über eine enge anatomische und funktionale Verbindung zum emotionalen System die Gefühlszustände von Probanden beeinflussen können. Für die experimentelle Untersuchung olfaktorischer Prozesse bzw. olfaktorisch induzierter Emotionen sind jedoch verschiedene modifizierende Variablen zu berücksichtigen, wobei vor allem das Alter, das Geschlecht und die Händigkeit der Probanden zu nennen sind. Teile des olfaktorischen Systems habituieren schnell, so dass eine genaue Planung des experimentellen Designs für bildgebende Studien unabdingbar ist. Aktivierungen in primär olfaktorischen Arealen werden durch die Problematik von Suszeptibilität-artefakten nur selten berichtet. Jedoch konnten konsistent Signalzunahmen in Amygdala, Hippocampus und frontalen Areale beschrieben werden, also solcher Hirnregionen, die auch maßgeblich in emotionale Prozesse involviert sind.

Nachdem das emotionale und olfaktorische System, die verwendeten Paradigmen zu ihrer wissenschaftlichen Untersuchung sowie die beteiligten cerebralen Korrelate vorgestellt wurden, sollen in Folge die relevanten Auffälligkeiten schizophrener Patienten und ihrer Angehörigen beschrieben werden, da für den experimentellen Teil der Dissertation die Rekrutierung u.a. von männlichen Patienten und ihren Brüdern erfolgte.

3 Schizophrene Patienten und ihre nicht-affizierten Angehörigen

3.1 Die Schizophrenie und ihre Symptome

Der Begriff der Schizophrenie geht auf Bleuler (1911) zurück. Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis sind im ICD-10 (International Classification of Diseases, Dilling et al., 1993) in die Kategorie F2x eingegliedert. Es handelt sich hierbei um eine heterogene Gruppe von Störungen mit unterschiedlichen Prognosen, welchen früh eine endogene, also vorrangig von innen heraus entstehende Ursache zugeschrieben wurde. Inzwischen sind jedoch vielfältige neurobiologische Korrelate wie hirnfunktionale und neuroanatomische Auffälligkeiten schizophrener Patienten beschrieben worden, so dass der heutige Kenntnisstand die Annahme einer alleinig endogenen Ätiopathogenese nicht länger rechtfertigt.

Die Erstmanifestation der Erkrankung tritt meist zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr auf, wobei etwa 60 % der Patienten vor dem 30. Lebensjahr erkranken. Während früher davon ausgegangen wurde, dass Männer und Frauen nahezu gleich häufig betroffen sind, zeigen neuere Analysen ein höheres Erkrankungsrisiko (Aleman et al., 2003) und schlechtere Verläufe (Usall et al., 2003) bei Männern. Frauen erkranken in der Regel kulturübergreifend zudem drei bis vier Jahre später als Männer. Zusammengefasst werfen die geschlechtsspezifischen Unterschiede die Frage nach der hormonellen Beeinflussung auf.

Die heutigen Vorstellungen über die Ätiopathogenese schizophrener Erkrankungen orientieren sich an einem multifaktoriellen Vulnerabilitäts-Streß-Coping-Modell. Demnach liegt bei betroffenen Patienten eine Disposition für die Entwicklung einer Schizophrenie vor, welche einerseits genetischer Natur sein kann, andererseits jedoch auch auf nicht genetischen Faktoren (z.B. perinatale Komplikationen) beruhen kann. Dem Modell zufolge können basierend auf dieser Vulnerabilität Streßfaktoren zur Manifestation einer schizophrenen Psychose führen.

Ein hoher Anteil von schizophrenen Patienten weist psychiatrische (Suchterkrankungen, affektive Erkrankungen) und/oder somatische (Hypothyreose, Lungenerkrankungen) Komorbiditäten auf, was insbesondere für die moderne Forschung mit bildgebenden Verfahren von Relevanz ist. Denn einige dieser Störungen können an sich cerebrale Parameter beeinflussen. Somit sollte nicht zuletzt für funktionell kernspintomographische Untersuchungen besonderer Wert auf die Auswahl der Stichprobe gelegt werden, um konfundierende Effekte und Variablen möglichst zu minimieren. Sofern nicht Gegenstand des spezifischen Forschungsinteresses sollten Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten möglichst ausgeschlossen werden und im Idealfall die Gruppe auf eine Subgruppe der Schizophrenen mit einer dominanten Symptomatik beschränkt sein.

Das psychopathologische Erscheinungsbild schizophrener Patienten zeichnet sich einerseits durch episodisch auftretende Schübe akuter psychotischer Phasen, sowie andererseits durch typische, chronisch residuale Zustände aus. Das Störungsmuster umfasst im Allgemeinen die Bereiche des Affektes, der Wahrnehmung, des Denkens, des Antriebs, der Psychomotorik sowie Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen. Schizophrene Patienten sind demnach durch eine Vielzahl psychopathologischer Symptome und multimodaler Beeinträchtigungen charakterisiert. Störungen im emotionalen Erleben und Verhalten sind zentrale, klinisch unmittelbar ins Auge fallende Symptome schizophrener Erkrankungen, doch stellen sie, da nosologisch unspezifisch, keine hinreichende Bedingung zur Diagnose einer Schizophrenie dar. Bereits Bleuler (1911) sah in der Affektivität einen der durch die Erkrankung primär gestörten Funktionsbereiche, eine Störung der Affektivität als eines der Grundsymptome der Schizophrenien und auch Kraepelin (1919) beschrieb die affektiven Auffälligkeiten als charakteristisch für die "Dementia praecox". Nach heute gängigen Klassifikationssystemen ist das emotionale Erleben schizophrener Patienten hauptsächlich durch verflachte oder inadäquate Affekte charakterisiert. Die besondere Bedeutung negativer Emotionen wie Trauer, Angst und Furcht im Erleben schizophrener Patienten ergibt sich vor allem aus dem psychopathologischen Befund. Schizophrene Patienten zeigten zusätzlich im Umgang mit emotionalem Material wiederholt Schwierigkeiten. So traten Dekodierungsdefizite, also Schwierigkeiten in der Diskriminierung bzw. Identifizierung affektiver Reize auf, etwa des emotionalen Ausdrucks von Gesichtern (Kohler et al., 2000; Schneider et al., 1995a) und zwar unabhängig davon, ob oder welche Art von Medikation bei den Patienten vorlag.

Diese Defizite erwiesen sich in Längsschnittstudien als relativ stabil (Addington & Addington, 1998; Wölwer et al., 1996) und scheinen daher keinen Nebeneffekt, z.B. einer Neuroleptikamedikation, darzustellen. Es ist somit anzunehmen, dass das emotionale Dekodierungsdefizit basale pathophysiologische Mechanismen der Krankheit reflektiert und somit ein Trait-Merkmal der Erkrankung darstellen könnte. Unklar ist jedoch weiterhin, ob die emotionalen Auffälligkeiten mit der Dauer der schizophrenen Erkrankung korrelieren. So konnten Silver und Mitarbeiter (2002) bei schizophrenen Patienten eine negative Korrelation zwischen der Fähigkeit, Emotionen anhand von Gesichtsausdrücken zu erkennen und dem Alter bzw. der Erkrankungsdauer aufzeigen.

Der Frage, ob bei schizophrenen Patienten ein spezifisches Defizit der Emotionsdiskrimination vorliegt, ging unter anderem die Arbeitsgruppe um Kohler nach (2000). Patienten und Kontrollen hatten sowohl eine Emotionsdiskriminationsaufgabe als auch eine kognitive Aufgabe zur Altersdiskrimination zu bearbeiten. Patienten zeigten in den emotionalen und kognitiven Aufgaben im Gruppenvergleich Leistungseinbußen. Korrelationen mit der Intensität der positiven bzw. negativen Symptomatik, der Aufmerksamkeit, dem verbalen und räumlichen Gedächtnis sowie der sprachlichen Fähigkeiten der Patienten konnten nur für die emotionale Aufgabe, nicht jedoch für die kognitive Aufgabe aufgezeigt werden. Das mit der Schizophrenie verbundene emotionale Dekodierungsdefizit scheint demnach u.a. mit der Intensität der Symptomatik verbunden zu sein. Es wurde ferner vermutet, dass schizophrene Patienten bereits ein Defizit in der Betrachtung emotionaler Gesichtsausdrücke aufweisen. So wurden Studien vorgelegt, die eine Tendenz der Patienten belegen, die Blickrichtung der fotografierten Personen falsch einzuschätzen (Rosse et al., 1994), was jedoch von anderer Stelle widerlegt wurde (Franck et al., 1998). Im Vergleich zu Gesunden zeigten Patienten veränderte Betrachtungsmodi wie eine veränderte Fixationszeit (Phillips & David, 1997a, 1997b; Streit et al., 1997). Obwohl meist eine beeinträchtigte Fähigkeit zur Erkennung und ein verändertes visuelles Betrachten vorliegt, muss dies nicht kausal zusammenhängen bzw. korrelieren.

Schizophrene Patienten weisen auch Enkodierungsdefizite auf. Schon Bleuler (1911) hatte die Beziehung zwischen dem mimischen Ausdruck und dem emotionalen Erleben der Patienten beschrieben. Der reduzierte mimische Ausdruck lässt sich u.a. mit Mimik-Punkt-Analysen nachweisen. Schneider und Mitarbeiter (1990) verglichen mit Hilfe dieser Technik schizophrene Patienten mit gesunden Kontrollpersonen und depressiven Patienten, indem sie die Probanden während des Betrachtens eines emotionalen Filmes und eines anschließenden emo-

tional gefärbten Interviews auf Videos aufnahmen. Schizophrene Patienten zeigten sich bezüglich der Bewegungen im Obergesicht invariant gegenüber der Valenz (positiv/negativ) und den Bedingungen (Film/Interview), was den reduzierten mimischen Ausdruck widerspiegelt. Auch die Differenzierung Schizophrener vs. Nicht-Schizophrener anhand nicht-verbaler Kommunikationsmechanismen wie Augenkontakt und Lächeln gelang (Davison et al., 1996). Dabei scheinen die Patienten trotz dem Gesunden vergleichbaren subjektiv emotionalen Erleben im Gesicht weniger Emotionen auszudrücken (Aghevli et al., 2003).

Doch nicht alle schizophrenen Patienten sind durch vergleichbare emotionale Auffälligkeiten auf charakterisiert. In Abhängigkeit von ihrer primären Symptomatik treten etwa unterschiedliche Defizite bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli auf. So zeigten schizophrene Patienten mit primär positiver Symptomatik eher Defizite in der Erkennung von traurigen Gesichtern und wiesen bei der Benennung der Kategorien des Gesichtsausdrucks ein Übergewicht zu „freudig“ auf. Bei Patienten mit primär negativer Symptomatik kam es hingegen zu einem eher generalisierten Defizit bei der Erkennung von Emotionen. Sie wählten emotionale Kategorien bei der Benennung zufällig (Mandal et al., 1999). Auch die Einteilung in paranoide und nicht-paranoide Patienten zeigte gruppenspezifische emotionale Auffälligkeiten (Davis & Gibson, 2000). So konnten bei paranoid-schizophrenen Patienten, verglichen mit nicht-paranoiden Patienten, signifikant bessere Leistungen bei der Verarbeitung von emotionalen Gesichtern belegt werden.

Angehörige schizophrener Patienten erkranken im Durchschnitt signifikant häufiger an einer Schizophrenie als die Normalbevölkerung (Berger, 1999) und gelten daher als Hoch-Risiko-Probanden, deren Untersuchungen Aufschluss über prämorbid existierende Merkmale sowie Kompensationsmechanismen geben können. Phänomenologisch lassen sich die für schizophrene Patienten charakteristischen affektiven Beeinträchtigungen in abgeschwächter Form bereits bei Verwandten ersten Grades finden. Hier besteht eine höhere Prävalenz für schizotype Persönlichkeitszüge. Aber auch negative Symptome wie unangemessener Affekt, Auffälligkeiten in Verhalten und Sprache sowie soziale Angst sind bei Verwandten häufiger zu finden, während positive Symptome eher bei Verwandten von Patienten mit affektiven Störungen auftreten (Torgersen et al., 1993).

Die affektiven Auffälligkeiten von Angehörigen, die hauptsächlich von negativen Symptomen wie Affektverflachung und sozialen Rückzugstendenzen geprägt sind, aber auch die Affekterkennung anhand von Stimuli verschiedener Modalitäten betreffen mögen (Kee et al., 2004),

könnten als Indikator für eine familiär auftretende Vulnerabilität der Schizophrenie gelten. Für die Tatsache, dass die beobachtbaren Symptome Zeichen einer drohenden Erkrankung sein könnten, spricht auch die Feststellung, dass sich bei nahen Angehörigen schizophrener Patienten nachfolgende Psychosen mit Hilfe von Symptomen wie affektiver Verflachung oder inadäquatem Affekt am besten vorhersagen ließen (Cardno et al., 1997; van Os et al., 1997). Die neurobiologischen Grundlagen dieser emotionalen Auffälligkeiten bei Angehörigen schizophrener Patienten sind jedoch bislang nicht näher untersucht worden.

3.2 Neuroanatomische Auffälligkeiten

3.2.1 Neuroanatomische Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten

Neuroanatomische Auffälligkeiten schizophrener Patienten sind in den letzten Jahren *post mortem* und *in vivo* mit Hilfe bildgebender Verfahren vermehrt beschrieben worden. So scheinen sich verschiedene kortikale und subkortikale Strukturen schizophrener Patienten in morphometrischer Hinsicht von denen gesunder Kontrollprobanden signifikant zu unterscheiden. Zu beachten ist jedoch, dass nicht alle schizophrenen Patienten strukturelle neuroanatomische Auffälligkeiten zeigten, so dass fraglich bleibt, ob die Symptome schizophrener Erkrankungen eindeutig auf die Neuroanatomie zurückführbar sind.

Schizophrene Patienten wiesen im Allgemeinen kleinere Gehirnvolumina auf als gesunde Kontrollpersonen (Sharma et al., 1998; Keshavan et al., 1997). Begleitet wird diese Abnahme der grauen Substanz häufig von einer Erweiterung der Ventrikel, insbesondere der Seitenventrikel (Fannon et al., 2000; Staal et al., 2000; Cannon et al., 1998). Über eine Zunahme der Volumina der ventrikulären bzw. sulcalen Cerebrospinalflüssigkeit schizophrener Patienten wurde in diesem Zusammenhang ebenfalls berichtet (Cannon et al., 1998). Die cerebralen Volumenminderungen betreffen bestimmte Hirnregionen besonders stark, während andere Bereiche eher weniger betroffen sind. Regional am deutlichsten ausgeprägt zeigten sich Volumenabnahmen in frontalen (Gur et al., 2000b; Staal et al., 2000) und temporalen Regionen. Bezüglich temporaler Regionen scheinen dabei vor allem die Inselregion (Crespo-Facorro et al., 2000) und entorhinale Areale (Joyal et al. 2002; Falkai et al., 2000) betroffen zu sein. Subkortikal ließen sich bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen vor allem Auffälligkeiten des Thalamus bei langjährig erkrankten Patienten (Staal et al., 1998; Andreasen et al., 1994) ebenso wie bei Patienten mit erster Manifestation (Ettinger et

al., 2001) nachweisen. Im Vergleich zu gesunden Probanden wurden bei schizophrenen Patienten wiederholt auch Volumenminderungen des Amygdala-Hippocampus-Komplexes belegt (Szeszko et al., 2003; Gur et al., 2000a), für welche sich keine Korrelation mit der Dauer der Erkrankung oder der Schwere der Symptomatik zeigen ließ (Joyal et al., 2003). Dies scheint demnach ein zeitlich stabiles Charakteristikum darzustellen.

Über die cerebrale Symmetrie bzw. Asymmetrie betroffener Patienten besteht nach wie vor Uneinigkeit. Während gesunde Personen gängigerweise eine Asymmetrie bezüglich ihrer präfrontalen, sensomotorischen und okzipitoparietalen Hirnregionen aufweisen, ließ sich diese bei Index-Patienten in einigen Studien nicht finden (Bilder et al., 1999; Sharma et al., 1999). Allerdings wurde verschiedentlich auch über eine normale, asymmetrische Morphometrie berichtet (Chapple et al., 2004; Guerguerian & Lewine, 1998), so dass sich die Frage nach der Aussagekraft gefundener Symmetrien stellt.

Neuerdings wird zur morphometrischen Analyse der Gehirne schizophrener Patienten auch der Gyrfizierungsindex nach Zilles (Zilles et al., 1988), ermittelt aus einem Vergleich der inneren und äußeren Oberflächenkonturen eines Gehirns, herangezogen. Der Gyrfizierungsindex bei männlichen schizophrenen Patienten zeigte sich dabei post mortem rechts lateral signifikant höher war als bei männlichen Kontrollprobanden (Vogeley et al., 2000). Bei weiblichen Patienten trat keine Abweichung von gesunden Frauen auf. Ein Folge-MRT-Untersuchung der gleichen Arbeitsgruppe (Vogeley et al., 2001) belegte in vivo den erhöhten Index bei schizophrenen und schizoaffektiven Patienten im Vergleich zu ihren nicht-erkrankten Angehörigen, wobei keine Gruppenunterschiede bezüglich des totalen intrakraniellen Volumens oder des Alters der Probanden vorlagen. Wiederum konnten links lateral keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Somit scheint möglicherweise vor allem die rechte Hemisphäre von morphometrischen Auffälligkeiten betroffen zu sein.

Verschiedene strukturelle Auffälligkeiten wurden bei Patienten mit unterschiedlicher Erkrankungsdauer nachgewiesen. So zeigten etwa chronische (Bryant et al., 1999), akute und neu erkrankte (Whitworth et al., 1998) sowie unmedizierte Patienten (Gur et al., 1999; Flaum et al., 1995) Volumenminderungen der Amygdala, des Hippocampus und des Gyrus parahippocampalis. Bei gesunden Kontrollpersonen waren die größten Volumina zu finden, während ersterkrankte Patienten die kleinsten Volumina des Amygdala-Hippocampus-Komplexes aufwiesen. Risiko-Personen nahmen dabei eine Mittelstellung ein (Lawrie et al., 1999). Eine Reduktion der grauen Substanz (Lim et al., 1996) und eine Volumenreduktion der Inselregion

(Crespo-Facorro, 2000) traten ebenfalls bei ersterkrankten Patienten auf. Das Vorliegen dieser morphometrischen Befunde zu Beginn der Erkrankung mag dafür sprechen, dass es sich eher um eine Entwicklungsstörung als um eine degenerative Erkrankung handelt. Es liegen aber auch Untersuchungen von ersterkrankten schizophrenen Patienten vor, in denen neuroanatomische Auffälligkeiten wie eine frontale Atrophie nach einem längeren Intervall mit der Dauer der Erkrankung korrelierten (Madsen et al., 1999), was eher für eine das zentrale Nervensystem betreffende, degenerative Erkrankung spricht. Hier besteht in der modernen Forschung nach wie vor keine Einigkeit, so dass sich Verlaufsstudien anbieten würden, um die Progredienz morphometrischer Auffälligkeiten an einer festen Stichprobe zu untersuchen. In den letzten Jahren wurden daher vermehrt Längsschnittuntersuchungen vorgelegt, welche vor allem die Progredienz der anatomischen Defizite beleuchten sollten (Ho et al., 2003; Pantelis et al., 2003). Dies gestaltet sich jedoch aufgrund hoher Abbruchraten oft schwierig. Die Arbeitsgruppe um Davis (1998) verglich etwa in einer Langzeitstudie zwei Subgruppen schizophrener Patienten (solche mit Kraepelin-Symptomen wie „Abhängigkeit von anderen“ und „Arbeitslosigkeit“ und Patienten ohne Kraepelin-Symptome) mit gesunden Kontrollprobanden zweimalig in einem Abstand von ca. 4 Jahren. Nur die Gruppe schizophrener Patienten mit Kraepelin-Symptomen zeigte eine (bilaterale) Zunahme ventrikulärer Volumina. Es stellt sich demnach die Frage, ob im Allgemeinen bestimmte Symptomkomplexe mit neuroanatomischen Auffälligkeiten korrelieren. Doch hierzu bedarf es sicherlich noch umfangreicherer Untersuchungen.

Zahlreiche Einflussfaktoren, die im Folgenden diskutiert werden sollen, müssen bei der morphometrischen Analyse bedacht werden. So scheinen Geburtskomplikationen die postnatale neuronale Entwicklung negativ zu beeinflussen (Cannon et al., 1994; Cantor-Graae et al., 1994). Möglicherweise manifestiert sich die Störung demnach frühzeitig und ist nimmt dann einen progredienten Verlauf. Berücksichtigen CT- oder MRT-morphometrische Untersuchungen ferner das Geschlecht der Patienten, finden sich bei männlichen Patienten meist stärkere Unterschiede zur Kontrollgruppe als bei weiblichen Patienten. So lag etwa nur bei männlichen Patienten eine im Vergleich zur Kontrollgruppe kleinere linke Hippocampusformation vor, nicht aber bei Patientinnen (Bogerts et al., 1990). Gur und Mitarbeiter (2000a) demonstrierten in einer Gruppe von 100 schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden reduzierte Volumina in der grauen Substanz temporo-limbischer Regionen, welche in der Subgruppe der männlichen Patienten alle untersuchten Regionen (Hippocampus, Amygdala, superior temporaler Gyrus und Temporalpol) betrafen. Bei den weiblichen Patienten wurden

ebenfalls Hippocampusvolumen-Reduktionen sowie Volumenminderungen des Temporalpols berichtet, nicht aber in Bereichen des Gyrus temporalis superior. Volumen-Zunahmen der Amygdala konnten bei weiblichen Patienten belegt werden. Auch bezüglich frontaler Regionen wurden geschlechtsspezifische strukturelle Auffälligkeiten aufgezeigt (Gur et al., 2000b). Während bei beiden Geschlechtern signifikante Volumenreduktionen in dorsolateralen frontalen Kortexregionen vorlagen, zeigten sich signifikante Volumenreduktionen in dorsomedialen frontalen Bereichen nur bei Männern, in orbitalen Regionen hingegen nur bei Frauen.

Als weiteren möglichen Einflussfaktor wurde der familiäre Hintergrund schizophrener Patienten näher untersucht (DeQuardo et al. 1996; Vita et al., 1994). Dabei zeigte sich keine Interaktion der Familien-Krankengeschichte (multipel affiziert vs. nicht multipel affiziert) mit dem Maß der kortikalen Atrophie der Patienten. Eine an dieser Stelle ebenfalls durchgeführte Metaanalyse fand jedoch eine Interaktion der Familiengeschichte mit dem Ventrikelvolumen: Patienten aus nicht-multipel-affizierten Familien wiesen paradoxerweise 20% größere Ventrikel auf als Patienten aus multipel-affizierten Familien. Allerdings bedarf es weiterer Studien zur eindeutigen Klärung der Frage nach der Bedeutung genetischer Faktoren für morphometrische Auffälligkeiten.

Auch die längerfristige Medikation der Patienten kann einen modifizierenden Einfluss auf die Hirnatrophie haben. So fand sich eine von der Art der Neuroleptika abhängige Veränderung der Basalganglien (Corson et al., 1999). Bei einer Gruppe von Patienten, die über einen Zeitraum von zwei Jahren mittels typischer Neuroleptika mediziert wurden, lag eine Zunahme der Basalganglien-Volumina vor, während sich bei den Patienten mit atypischer Neuroleptikamedikation der entgegengesetzte Effekt zeigte. Möglicherweise besteht aber auch in Bereichen der Basalganglien-Volumina eine geschlechtsabhängige Veränderung: Bei schizophrenen Frauen konnte eine negative, bei schizophrenen Männern hingegen eine positive Korrelation zwischen der Neuroleptika-Medikation und Volumenveränderungen nachgewiesen werden (Heitmiller et al., 2004). Um den Einfluss der Medikation weiter zu beleuchten, wurden neuroleptika-naive Patienten mit Gesunden, ehemals medizierten Patienten sowie aktuell medizierten Patienten verglichen (Gur et al., 1998). Bei neuroleptika-naiven Patienten waren mit Ausnahme thalamischer Strukturen im Vergleich zu Gesunden keine subkortikalen Volumenreduktionen nachweisbar. In der Gruppe ehemals medizierter Patienten zeigten sich hingegen im Vergleich zu Gesunden und neuroleptika-naiven Patienten erhöhte Volumina des Putamens und des Pallidums. In der neuroleptika-medizierten Gruppe ließen sich Volumenverän-

derungen in Abhängigkeit des verabreichten Medikamententypus nachweisen: Hohe Dosierungen typischer Neuroleptika korrelierten mit erhöhten Volumina von Nucleus Caudatus, Putamen und Thalamus, während hohe Dosierungen atypischer Neuroleptika mit erhöhten Thalamus-Volumina assoziiert waren. Eine Betrachtung der neuroleptika-naiven Patientengruppe zeigte positive Korrelationen zwischen Thalamus- bzw. Putamenvolumen und der Intensität negativer Symptome. Demnach ist es für eine spezifische Untersuchung einer Gruppe von Vorteil, möglichst homogen medizierte Patienten auszuwählen.

Treten in vielen vorgelegten Studien signifikante Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen auf, so bleibt zu bedenken, dass sich zwar teilweise eine Korrelation zwischen Anatomie und psychopathologischen Symptomen aufzeigen lässt, ein Kausalzusammenhang damit aber nicht bewiesen ist. Zwischen den gedachten Endpunkten einer Kausalkette – Hirnstruktur einerseits und psychopathologischen Krankheitsmanifestationen andererseits – wirken, wie gezeigt, vielfältige Faktoren modulierend ein. Bei Ergebnissen aus strukturell bildgebenden Studien chronischer Patienten bleibt immer zu bedenken, dass sich nicht nachweisen lässt, ob es sich bei den anatomischen Auffälligkeiten um Krankheitsmanifestationen (State-Merkmale) handelt, oder ob diese Auffälligkeiten der Krankheit vorausgingen, also Trait-Merkmale darstellen. In jüngster Zeit versuchen deshalb verschiedene Arbeitsgruppen, nicht mehr nur chronische Patienten zu untersuchen, sondern legen einen besonderen Wert auf die Untersuchung ersterkrankter Patienten, um Einflüsse von langjährigem Medikamentenkonsum, Therapie oder anderen Variablen minimieren zu können. Auch morphometrische Verlaufsstudien könnten zumindest teilweise Klarheit bringen. Letztere gestalten sich jedoch äußerst schwierig, was vor allem durch hohe Abbruchraten bedingt ist. Auch die Untersuchung von Risiko-Probanden wie nicht-affizierter Angehöriger bietet sich an, um bereits prämorbid bestehende Faktoren zu identifizieren.

3.2.2 Neuroanatomische Auffälligkeiten bei nicht-affizierten Angehörigen

Bislang konnte von den neuroanatomischen Auffälligkeiten schizophrener Index-Patienten nicht darauf geschlossen werden, ob diese bereits vor Ausbruch der Erkrankung existierten, oder sich erst im Verlauf und als Folge der Krankheit entwickelten. Untersuchungen an gesunden Angehörigen von Index-Patienten könnten aufgrund des in dieser Subpopulation erhöhten Erkrankungsrisikos einen Aufschluss über evtl. vorliegende Trait-Merkmale der Erkrankung liefern. Morphometrische cerebrale Auffälligkeiten von Familienangehörigen schizophrener Patienten waren jedoch lange Zeit kaum Gegenstand der Forschung. In neuerer

zophrener Patienten waren jedoch lange Zeit kaum Gegenstand der Forschung. In neuerer Zeit konnten mit Hilfe bildgebender Verfahren neuroanatomische Besonderheiten auch bei Angehörigen schizophrener Patienten nachgewiesen werden. Nicht-erkrankte Angehörige Schizophrener wiesen dabei Auffälligkeiten auf, die denen der Index-Patienten ähnelten. Die anatomischen Gegebenheiten könnten demnach auf eine möglicherweise vorliegende Prädisposition für die Entwicklung einer Schizophrenie hinweisen. Die Möglichkeit, dass sowohl Patienten als auch ihre nicht-erkrankten Angehörigen eventuell vergleichbare (Umgebungs-) Erfahrungen gemacht haben und ähnlichen Umweltfaktoren wie Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen ausgesetzt waren, die ursächlich für die bestehenden Auffälligkeiten seien könnten, ist dabei jedoch nicht außer Acht zu lassen. Leider ist die Anzahl von publizierten Adoptionsstudien äußerst gering, so dass neuerdings nicht zuletzt die Methoden der Molekulargenetik in zunehmendem Maße verwendet werden, um die Trait- und Statecharakteristika der Auffälligkeiten schizophrener Patienten zu verifizieren.

Neben schizophrenen Patienten wiesen auch ihre nicht-affizierten Angehörigen Volumenreduktionen der grauen Substanz (Cannon et al., 1998) sowie Erweiterungen der Ventrikel (Staal et al., 2000; Orlova et al., 1999; Seidman et al., 1999) auf. Reduzierte Volumina der thalamischen Kerne bei Angehörigen schizophrener Patienten wurden mehrfach dokumentiert (Lawrie et al., 2001, 1999; Staal et al., 1998; Seidman et al., 1997). Desweiteren wurden vielfältige andere subkortikale Volumenreduktionen bei nicht-erkrankten Angehörigen berichtet, die unter anderem Hippocampus, Amygdala, Putamen, Cerebellum und Hirnstamm betrafen (Cannon et al., 1998; Seidman et al., 1999; Davies et al., 1998; Keshavan et al., 1997; Sharma et al., 1997). Zusätzlich zu den genannten Auffälligkeiten wurde auch über Erweiterungen der Sylvischen Fissur und der Sulci des Temporallappens bei Angehörigen schizophrener Patienten berichtet (Honer et al., 1995). Vereinzelt fanden sich im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen auch erweiterte subkortikale Strukturen bei nicht-affizierten Angehörigen, so beispielsweise der Amygdala-Hippocampusformationen (Lawrie et al., 2001). Inzwischen scheint es sogar möglich, die Verwandten Schizophrener anhand ihrer cerebralen Anatomie in Subgruppen zu unterteilen: So gelang eine Differenzierung von Angehörigen schizophrener Patienten anhand des Volumens ihrer Seitenventrikel. In einer Hoch-Risiko-Gruppe von Angehörigen traten im Vergleich zu gesunden Kontrollen und einer Gruppe von Angehörigen ohne ein besonders erhöhtes Risiko signifikant erweiterte Ventrikel auf (Sharma et al., 1998). Auch die cerebrale Asymmetrie betreffend unterschieden sich zwei Gruppen von nicht-affizierten Verwandten ersten Grades mit unterschiedlich hohem Erkrankungsrisiko: Während

gesunde Kontrollpersonen eine Asymmetrie bezüglich ihrer präfrontalen kortikalen Regionen (rechts > links) und ihrer sensomotorischen und okzipitoparietalen Regionen (beide links > rechts) zeigten, fanden sich diese Asymmetrien nicht bei den Risiko-Verwandten und bei den Index-Patienten, während die Verwandten mit niedrigerem Risiko nur in den okzipitoparietalen Regionen keinerlei Asymmetrie zeigten (Sharma et al., 1999). Eine fehlende Asymmetrie frontaler Regionen mag somit ein Traitmerkmal schizophrener Erkrankungen darstellen.

Es liegen allerdings auch Studien vor, in denen zumindest für bestimmte Hirnstrukturen keine morphometrischen Auffälligkeiten bei Angehörigen beschrieben wurden (Staal et al., 2000). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Teil der neuroanatomischen Auffälligkeiten von Angehörigen schizophrener Patienten den Auffälligkeiten der Index-Patienten ähneln, was möglicherweise für bereits prämorbid bestehende (Trait-) Merkmale einer Schizophrenie spricht. Andere, bei Index-Patienten vorliegende Auffälligkeiten ließen sich jedoch nicht bei ihren Angehörigen nachweisen, könnten also State-Merkmale schizophrener Erkrankungen reflektieren, so beispielsweise die bei Angehörigen nicht nachweisbaren Reduktionen der Corpus callosum Volumina (Chua et al., 2000).

3.3 Hirnfunktionelle Auffälligkeiten

3.3.1 Hirnfunktionelle Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten

In den letzten Jahren ließen sich mit Hilfe bildgebender Verfahren gehäuft hirnfunktionelle Auffälligkeiten schizophrener Patienten aufzeigen. Im Allgemeinen wiesen Schizophrene insbesondere in frontalen und temporalen Regionen Hypoaktivierungen bzw. verminderte cerebrale Blutflussraten auf. Aber auch Hyperaktivierungen werden in jüngerer Zeit vermehrt publiziert, so dass davon auszugehen ist, dass sich wie bei den neuroanatomischen Befunden Subgruppen von Patienten bilden lassen, die ein bestimmtes Muster erfüllen, während andere Patienten über andere spezifische Auffälligkeiten verfügen. Denkbar ist hier, dass auch die bei Aktivierungsstudien gestellte Aufgabe einen entscheidenden Einfluss auf die Hirnfunktion im Vergleich zu gesunden Probanden hat.

Vielfach wurde eine Hypofrontalität schizophrener Patienten beschrieben (Hazlett et al., 2000; Higashima et al., 2000; Parellada et al., 1998), es wurde jedoch auch eine Hyperfrontalität nachgewiesen (Zemishlany et al., 1996). Die im Gegensatz zu Gesunden veränderte Aktivierung tritt dabei teilweise sowohl in einer Ruhebedingung als auch unter Stimulationsbe-

dingungen auf. So konnte eine Hypoaktivierung etwa des dorsolateralen präfrontalen Kortex sowohl im Ruhezustand als auch während der Bearbeitung frontallhirnspezifischer Tests nachgewiesen werden (Kindermann et al., 1997; Weinberger & Berman, 1996). In funktionell bildgebenden Untersuchungen zeigten Patienten bei der Bearbeitung kognitiver Aufgaben wiederholt Auffälligkeiten in frontalen Hirnregionen. Ein reduzierter frontaler Blutfluss tritt dabei möglicherweise in Abhängigkeit der Aufgabenanforderung auf. Während schizophrene Patienten bei der Bearbeitung einfacher kognitiver Aufgaben keine signifikanten Defizite aufwiesen, zeigten sie im Gegensatz zu gesunden Kontrollprobanden bei erhöhter Aufgabenschwierigkeit reduzierte Blutflussraten in frontalen Regionen (Curtis et al., 1999; Fletcher et al., 1998). Manoach (2000) postulierte in diesem Zusammenhang, dass Patienten bei einfachen Aufgaben eine Hyperfunktion zeigen, während schwierigere Anforderungen (an das Arbeitsgedächtnis etwa) zu Hypoaktivierungen führen können. Bei Schizophrenen scheint die Systemkapazität schneller überfordert zu sein, als dies bei Gesunden der Fall ist. Die Autoren führten dies auf eine verschobene, jedoch von der Anlage her vergleichbare U-Funktion zwischen Aufgabenschwierigkeit und der Aktivierung dorsolateral präfrontaler Areale zurück.

Neben frontalen Bereichen scheinen vor allem temporale Areale, insbesondere hippocampale Regionen, von hirnfunktionellen Auffälligkeiten betroffen zu sein (Nordahl et al., 1996). Bei schizophrenen Patienten treten ähnlich wie in kortikalen auch in subkortikalen Arealen neben reduzierten auch gesteigerte Aktivitäten auf, und zwar insbesondere in cerebellären und thalamischen Regionen. Beides konnte bei ersterkrankten und neuroleptika-freien, chronisch erkrankten Patienten beobachtet werden (Kim et al., 2000; Andreasen et al., 1997), was gegen eine fortschreitende, möglicherweise auf die Medikation zurückgehende Veränderung des zentralen Nervensystems Schizophrener spricht. Es wurde vermutet, dass diese neuronale Dysfunktion, die sowohl von ersterkrankten, als auch von chronischen Patienten gezeigt wird, für das überdauernde kognitive Defizit Schizophrener verantwortlich ist (Kim et al., 2000).

Neben umschriebenen Leistungen konnten auch verschiedene psychopathologische Symptome mit spezifischen hirnfunktionellen Auffälligkeiten schizophrener Patienten korreliert werden, so etwa cerebelläre Überaktivierungen neuroleptika-freier, chronischer Patienten mit der Stärke der psychotischen, negativen und desorganisierten Symptome (Kim et al., 2000). Desweiteren korrelieren akustische Halluzinationen mit einer Überaktivität des Temporallappens, des inferior frontalen Kortex sowie des anterioren Cingulums, des rechten Thalamus, der Colliculi inferior sowie hippocampaler Strukturen (Shergill et al., 2000; Dierks et al., 1999). Ak-

tivierungen des orbitofrontalen Kortex standen dabei mit psychotischen Symptomen, anterior cinguläre Aktivierungen hingegen mit desorganisierten und postzentralen Aktivierungen mit negativen Symptomen im Zusammenhang.

Bei der Untersuchung hirnfunktioneller Auffälligkeiten schizophrener Patienten sind mögliche Einflüsseffekte der Medikation besonders zu berücksichtigen. Die Effizienz der neuroleptischen Medikation für die Behandlung positiver Symptome wird auf ihre Affinität zu postsynaptischen Dopaminrezeptoren (D2) zurückgeführt. Hochpotente Neuroleptika resultieren bei anhaltender Gabe in einer reduzierten Dopaminfreisetzung und einer Blockade postsynaptischer D2-Rezeptoren. Mögliche funktionelle Folgen sind somit eine verringerte bzw. veränderte Aktivierbarkeit nachgeschalteter Projektionsgebiete, vor allem präfrontaler und limbischer Areale. Bei Fragestellungen, die die Funktionen dieser Hirnbereiche betreffen (z.B. emotionales Erleben, Kognition), kann dies demnach von Bedeutung sein. Die Gabe niedrigerer oder atypischer Neuroleptika hingegen kann außerdem über eine Blockade noradrenerger und serotonerger Rezeptoren über die Veränderung der Gefäßweite Einfluss auf den cerebralen Blutfluss nehmen. Mittels fMRT konnte gezeigt werden, dass die Gabe von atypischen Neuroleptika zu einer Aktivierungszunahme präfrontaler, supplementär motorischer und posterior parietaler Regionen führen kann (Honey et al., 1999). Es scheint daher sinnvoll, Patienten zu rekrutieren, die Präparate nur einer Klasse erhalten oder das Wirkprofil beider Klassen auf die cerebralen Korrelate zu untersuchen, so wie es von der Arbeitsgruppe um Schneider gerade in einer groß angelegten Verlaufsstudie an ersterkrankten Patienten gemacht wird, um die prädiktive Valenz der zu Beginn der Erkrankung bestehenden cerebralen Auffälligkeiten von Patienten zu bestimmen (Schneider et al., eingereicht b). Allerdings ließen sich hirnfunktionelle Auffälligkeiten auch bei unmedizierten Patienten z.B. während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben zeigen (Hypofrontalität bzw. Hyperaktivität des temporalen Kortex), die also nicht auf einen Medikamenten-Einfluss zurückzuführen sind (Hazlett et al., 2000). Aber auch bei ersterkrankten, neuroleptika-naiven Patienten konnte ein veränderter Ruhemetabolismus nachgewiesen werden, der chronisch erkrankten Patienten ähnelte (Kim et al., 2000; Andreasen et al., 1997), und dessen Abweichung von gesunden Kontrollpersonen nicht auf die Medikation oder die Dauer der Erkrankung zurückzuführen sein konnte.

Somit sollte der Einfluss der Medikation in funktionell bildgebenden Studien kontrolliert werden, aber nicht als alleinig ursächlich für hirnfunktionelle Auffälligkeiten angesehen werden. Auch während der Bearbeitung spezifischer Aufgaben konnten Medikationseffekte be-

legt werden. Neuroleptika-medizierte Patienten zeigten nach einer Korrektur für die Leistung im Scanner keine cerebralen Aktivierungsunterschiede zu gesunden Kontrollen, wohingegen bei neuroleptika-naiven Patienten nach Korrektur signifikant abweichende Aktivierungsmuster nachweisbar waren (Ramsey et al., 2002). Möglicherweise besteht demnach eine neuroleptika-induzierte Normalisierung der Hirnfunktion. Sollen in einem funktionell kernspintomographischen Experiment die Effekte der Medikation nicht Fokus des Interesses sein, empfiehlt sich zusammenfassend der Einschluss möglichst homogener Patienten, welche beispielsweise über einen umgrenzten Zeitraum mit Präparaten einer Klasse mediziert worden sind.

Die neurobiologischen Grundlagen der beschriebenen affektiven Auffälligkeiten schizophrener Patienten (vgl. Kapitel 3.1) werden seit einigen Jahren mit zunehmender Häufigkeit untersucht. Morphometrische Auffälligkeiten in Hirnstrukturen, die an der emotionalen Verarbeitung beteiligt sind, insbesondere in subkortikal-limbischen Strukturen, treten bei schizophrenen Patienten häufig auf. Dennoch besteht weiterhin Unklarheit darüber, wie eng der Zusammenhang zwischen nachgewiesenen hirnstrukturellen bzw. hirnfunktionellen Auffälligkeiten der Patienten und den beobachteten Symptomen im emotionalen Erleben und Verhalten ist.

Während des Erlebens bestimmter Basisemotionen unterschieden sich schizophrene Patienten von gesunden Kontrollpersonen in Hinblick auf den regionalen Glukosemetabolismus. So korrelierte beispielsweise der Metabolismus des rechten mediofrontalen Kortex sowie des Thalamus schizophrener Patienten negativ mit der Ausprägung der erlebten Angst (Wik & Wiesel, 1991). Eine unabhängig von morphometrischen Parametern veränderte cerebrale Dysfunktion während der Induktion von Emotionen belegten etwa Schneider und Mitarbeiter. Sie evaluierten ihre Stimmungsinduktionsmethode an 40 schizophrenen Patienten und zeigten, dass dieser Test als Aktivierungsmethode für Studien mit funktioneller Bildgebung geeignet ist und für die Patienten keine zu große Abstraktion vom wirklichen Leben darstellt (Schneider et al., 1995a). In Folge untersuchten sie daher schizophrene Patienten im Vergleich zu gesunden, hinsichtlich Geschlecht, Alter und Bildung der Eltern parallelisierten Kontrollpersonen im 1,5 Tesla-Kernspintomographen (Schneider et al., 1998). Trotz der Tatsache, dass Patienten wie Kontrollen während Trauer ihre empfundene Emotion als negativer und während der Induktion von Freude als positiver einstufen, zeigten die Patienten im Gegensatz zu den gesunden Kontrollen während der Induktion von Trauer keinen Signalanstieg in der Amygdala. Dieser Effekt korrelierte nicht mit einer typischen oder atypischen Neuroleptikame-

dikation der Patienten und ließ sich nicht auf morphometrische Parameter zurückführen, da die Gruppen der Patienten und Kontrollen vergleichbare Amygdala-Volumina vorwiesen. Die Induktion von Freude führte in beiden Gruppen nicht zu einem umschriebenen Signalanstieg in der Amygdala. Eine Analyse der Seiteneffekte ergab für Kontrollpersonen einen (nicht-signifikanten) Seiteneffekt: eine stärkere Aktivierung der rechten Amygdala, welcher sich jedoch bei Patienten nicht nachweisen ließ. Minderaktivierungen des Amygdala-Hippocampus-Komplexes traten darüber hinaus auch während der Benennung emotionaler Stimuli auf (Hempel et al., 2003), so dass dieses Defizit nicht auf die Induktion von Emotionen beschränkt ist.

Auch Emotionsdiskriminationsaufgaben werde herangezogen, um schizophrene Patienten bildgebend zu untersuchen. So wurden im Vergleich zu Gesunden abgeschwächte Aktivierungen in anterior cingulären (Hempel et al., 2003), im Gyrus fusiformis (Quintana et al., 2003), in medio und inferior frontalen Regionen der linken Hemisphäre (Russel et al., 2000) während der Diskrimination von Emotionen beschrieben. Im Vergleich zu Gesunden kam es außerdem bei zwei Gruppen schizophrener Patienten (paranoid vs. nicht-paranoid) zu signifikant schlechteren Leistungen in der Emotionsdiskrimination. Interessanterweise zeigten sich in Abhängigkeit der Symptomatik (paranoid vs. nicht-paranoid) emotionsspezifische Unterschiede der hirnfunktionellen Aktivierungsmuster (Phillips et al., 1999). Bei nicht-paranoiden Patienten traten, verglichen mit Patienten mit paranoider Symptomatik stärkere Aktivierungen von Cerebellum, Thalamus und inferior temporalem Gyrus (Ärger), medio und superior frontalen Regionen (Furcht), superior temporalem Gyrus, Thalamus und Amygdala (Ekel) auf. Paranoide Patienten hingegen wiesen im Kontrast zu nicht-paranoiden Patienten in Cerebellum, Insel und Gyrus lingualis (Furcht) und anteriorer Insel, superior temporalem Gyrus, Cerebellum und Hippocampus (Ekel) stärkere Aktivierungen auf. Für die Verarbeitung ärgerlicher Gesichtsausdrücke konnten keine Gruppenunterschiede belegt werden. Somit erscheint es sinnvoll, Subgruppen von Patienten zu bilden, oder bei größeren Stichproben den Einfluss der primären Symptomatik als mögliche Variable zu quantifizieren.

3.3.2 Hirnfunktionelle Auffälligkeiten bei nicht-affizierten Angehörigen

Da ersterkrankte und langjährig erkrankte Patienten hirnfunktionelle Auffälligkeiten zeigten, kann die Untersuchung von Hoch-Risiko-Probanden Aufschluss über etwaig prämorbid bestehende, genetisch determinierte Dysfunktionen geben. Über hirnfunktionelle Auffälligkeiten

bei Angehörigen schizophrener Patienten ist allerdings bislang wenig bekannt. Am häufigsten wurden in diesem Zusammenhang elektrophysiologische Maße als Indikator für die möglicherweise bestehende hirnfunktionelle Ähnlichkeit schizophrener Patienten und ihrer Angehörigen herangezogen, so etwa ereigniskorrelierte Potentiale. Dabei zeigten beide Versuchsgruppen vergleichbare und damit niedrigere Amplituden der P300 als eine Kontrollgruppe gesunder Probanden (Kimble et al., 2000; Blackwood et al., 1999; Weisbrod et al., 1999). Als Reaktion auf ein akustisches Signal wurde ferner bei Angehörigen von schizophrenen Patienten eine Unterdrückung der P50 gefunden, welche zwischen denen der Kontrollen und der Index-Patienten lag (Clementz et al., 1998).

Angehörige von Index-Patienten aktivieren wie die Patienten bei der Bearbeitung kognitiver Aufgaben signifikant inferior präfrontale (links) sowie im anterior cinguläre Regionen weniger stark als Gesunde. Die Aktivierungen der Angehörigen lagen dabei zwischen denjenigen von Index-Patienten und gesunden Kontrollpersonen (Blackwood et al., 1999). Vergleichbar mit den verwandten Index-Patienten zeigten sich bei den gesunden Angehörigen signifikante Reduktionen von N-Azetyl-Aspartat (NAA) und CRE (Creatine plus Phosphocreatine) in hippocampalen Arealen (Callicott et al., 1998). Untersuchungen zu hirnfunktionellen Auffälligkeiten von Angehörigen schizophrener Patienten während emotionalen Erlebens liegen bislang nicht vor, obschon sie Aufschlüsse über die State-Trait-Charakteristik geben könnten, da Angehörige als Hoch-Risiko-Population gelten. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bestimmte hirnfunktionelle Auffälligkeiten, wie beispielsweise eine Hypofrontalität sowohl bei Index-Patienten als auch bei ihren nicht-erkrankten Angehörigen nachgewiesen werden konnten. Es zeigt sich also möglicherweise eine genetische Prädisposition.

3.4 Olfaktorische Auffälligkeiten

In den letzten Jahren stieg das Forschungsinteresse an der olfaktorischen Leistungsfähigkeit bei neuropsychiatrischen Erkrankungen enorm an. Der Schwerpunkt lag hier insbesondere auf schizophrenen Patienten, da temporale, präfrontale und orbitofrontale Hirnstrukturen sowohl für das olfaktorische Erleben und Verhalten einerseits, als auch für die Pathophysiologie der Schizophrenie andererseits von entscheidender Bedeutung sind. Das olfaktorische Leistungsvermögen mag demnach ein Spiegelbild der funktionellen Integrität subkortikal-limbischer und frontaler Hirnregionen schizophrener Patienten darstellen. Die olfaktorische Sensitivität (Wahrnehmungsschwelle) wurde bislang wenig beachtet, da davon ausgegangen werden

kann, dass sie insbesondere mit Struktur und Funktion peripherer olfaktorischer Strukturen korreliert ist. Es besteht in der Schizophrenieforschung jedoch ein gesteigertes Interesse an höheren olfaktorischen Funktionen.

3.4.1 Olfaktorische Auffälligkeiten bei Index-Patienten

Viele Studien beschrieben spezifische olfaktorische Defizite schizophrener Patienten, beispielsweise der Geruchsidentifikationsfähigkeit (Brewer et al., 2001, 1996; Kohler et al., 2001; Purdon & Flor-Henry, 2000; Striebel et al., 1999; Good et al., 1998). Diese Beeinträchtigung konnte für beide Nasenlöcher isoliert gezeigt werden (Kohler et al., 2001), was darauf hindeutet, dass nicht eine Dysfunktion nur einer Hemisphäre grundlegend ist. Die Geruchswahrnehmungsschwelle schizophrener Patienten scheint im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eher nicht beeinträchtigt zu sein (Kohler et al., 2001). Es liegen jedoch auch einige wenige Studien vor, die Beeinträchtigungen der Wahrnehmungsschwelle bei Patienten nachwiesen (Sirota et al., 1999), und so besteht in diesem Punkt nach wie vor keine Einigkeit in der Literatur.

Da schizophrene Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant kleinere Bulbi olfactorii aufweisen (Turetsky et al., 2000), könnten die Beeinträchtigungen der Patienten anatomisch basiert sein. Die durchschnittliche Volumenreduktion beträgt etwa 20%, also deutlich mehr als die gängigerweise berichtete durchschnittliche Reduktion der gesamten grauen Substanz schizophrener Patienten (2-10%). Da aber die Geruchsschwelle Schizophrener nicht mit dem Volumen der Riechkolben korrelierte (Turetsky et al., 2000), scheinen die anatomischen Veränderungen nicht alleinig für die schlechteren Leistungen verantwortlich zu sein. Das Volumen der Bulbi olfactorii von Index-Patienten korreliert ferner nicht mit der Dauer der Erkrankung, dem Alter bei Erkrankungsbeginn, der Medikation oder positiver bzw. negativer Symptomatik (Turetsky et al., 2000), so dass es möglicherweise ein Traitmerkmal der Erkrankung darstellt. Signifikante Volumenreduktionen des entorhinalen Kortex, also eines Teils des primären olfaktorischen Kortex wurden ebenfalls nachgewiesen (Joyal et al., 2002).

Möglicherweise stehen einige hirnfunktionelle Auffälligkeiten während olfaktorischer Prozesse mit spezifischen Symptomen schizophrener Patienten im Zusammenhang. So waren schlechte Leistungen im UPSIT mit dem Ausmaß negativer Symptome korreliert (Brewer et al., 1996).

Die Art der gestellten Aufgabe mag zum Teil widersprüchliche Ergebnisse bei der Untersuchung olfaktorischer Fähigkeiten hervorrufen: So zeigten sich Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden in einer spontanen Identifikation (Benennen des dargebotenen Geruchs) signifikant beeinträchtigt, während in einer geleiteten Aufgabe (Auswahl aus vier möglichen Alternativen) keine Gruppenunterschiede auftraten (Saoud et al., 1998). Hier bleibt jedoch zu bedenken, dass aufgetretene Gruppenunterschiede für das spontane Benennen auf beeinträchtigte verbale Fähigkeit zurückzuführen sein könnten.

Ein Hinweis darauf, dass nicht alleine die Aufgabenschwierigkeit relevant ist, besteht in der Tatsache, dass im UPSIT beeinträchtigte Patienten in einer nicht-olfaktorischen Aufgabe mit vergleichbaren Anforderungen (CIT, Colour Identification Test) keine Defizite zeigten (Kopala et al., 1995). Die olfaktorischen Defizite scheinen demnach auf Auffälligkeiten solcher Hirnareale zurückzuführen sein, die direkt an der olfaktorischen Verarbeitung beteiligt sind, und nicht auf solche Regionen, in denen generalisierte kognitive Funktionen wie Reizerkennung lokalisiert sind.

3.4.1.1 Der Zusammenhang olfaktorischer und neuropsychologischer Beeinträchtigungen und Psychopathologie

Inzwischen wurde begonnen, Korrelationen zwischen olfaktorischen Auffälligkeiten schizophrener Patienten und der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit zu untersuchen. Insbesondere Tests zur Funktion frontaler Hirnregionen wiesen Zusammenhänge mit olfaktorischen Auffälligkeiten schizophrener Patienten auf (Brewer et al., 1996, Pantelis & Brewer, 1995). Vielfach wurde der Wisconsin Card Sorting Test (WCST) verwendet, ein Test welcher frontale Funktionen wie die kognitive Flexibilität testet. Während einige Parameter des WCSTs mit olfaktorischen Fähigkeiten korrelierten (z.B. der Failure to maintain set-Score, Stedman & Clair, 1998), war für andere Komponenten (Perseverationsfehler, Saoud et al., 1998) kein Zusammenhang nachzuweisen. Korrelative Zusammenhänge finden sich auch mit Leistungen im STROOP-Test, einem Test, welcher (orbito-) frontale Funktionen überprüft. Andere exekutive (frontale) Hirnfunktionen (Design Fluency) korrelierten hingegen nicht mit der Leistung im UPSIT (Good et al., 2002). Die berichteten Zusammenhänge mit frontalen Funktionen werden durch die Anatomie des olfaktorischen Systems verständlich.

Aber auch andere, nicht-frontale Funktionen korrelieren mit olfaktorischen Fähigkeiten, so etwa das nicht-verbale Gedächtnis (Good et al., 2002), eine eher temporal lokalisierte Funkti-

on. Sowohl diejenigen Patienten die nach rechts- als auch die Patienten, die nach linksseitiger Stimulation im UPSIT schlechtere Leistungen gezeigt hatten, wiesen im visuellen Gedächtnis im Vergleich zu einer unbeeinträchtigten Gruppe von Patienten Leistungseinbußen auf (Good et al., 2002). Die Ergebnisse waren nicht auf das Alter oder die Erkrankungsdauer der Patienten zurückzuführen. Das Ausmaß psychotischer Symptome scheint negativ mit der Einschätzung des negativen Geruchs zu korrelieren, so dass stärker psychotische Patienten einen negativen Geruch subjektiv aversiver einschätzten (Crespo-Facorro et al., 2001). Verlaufsstudien belegten, dass olfaktorische Auffälligkeiten auch nach einer Verbesserung der positiven Symptomatik der Patienten konstant bestehen bleiben (Brewer et al., 2001). Die untersuchten Patienten waren nach einem Intervall von sechs Monaten wiederholt mit Hilfe des UPSITs untersucht worden und wiesen im Vergleich zu parallelisierten Gesunden ähnliche Defizite auf wie zum ersten Messzeitpunkt, an dem sie sich durch eine stärkere positive Symptomatik ausgezeichnet hatten. Zwischen beiden Messzeitpunkten hatte es keine Verbesserung der negativen Symptomatik gegeben, so dass olfaktorische Defizite möglicherweise mit negativen Symptomen korrelieren.

3.4.1.2 Der Einfluss antipsychotischer Medikation

Antipsychotische Medikamente haben vermutlich wenig Einfluss auf die olfaktorische Leistungsfähigkeit schizophrener Patienten, wie mehrfach gezeigt werden konnte (Good et al., 2002; Brewer et al., 2001; Moberg et al., 1999; Saoud et al., 1998). So wurden olfaktorische Auffälligkeiten einerseits bei medizierten Patienten nachgewiesen (Good et al., 1998; Moberg et al., 1997; Seidman et al., 1997), andererseits aber auch bei unmedizierten (Purdon & Flor-Henry, 2000) und neuroleptika-naiven Patienten (Kopala et al., 1993; Wu et al., 1993). Die olfaktorischen Beeinträchtigungen scheinen demnach nicht ausschließlich auf eine Medikation zurückzuführen zu sein, wie auch die Meta-Analyse von Moberg und Mitarbeitern (1999) belegte. Hierfür spricht ferner die Tatsache, dass bei Gesunden die akute Gabe von Haloperidol nicht zu einer veränderten Geruchsidentifizierung führt (Swanson et al., 1997).

Purdon und Flor-Henry (2000) untersuchten zum Einfluss der Medikation 10 Schizophrene *vor* und *nach* einer achtwöchigen Neuroleptika-Therapie (typische bzw. atypische Neuroleptika). Erwartungsgemäß zeigten sich im Vergleich zu Gesunden vor Medikationsbeginn Defizite im UPSIT. Zum zweiten Messzeitpunkt konnte eine signifikante Leistungsverbesserung bei linkslateralisierter Stimulation demonstriert werden. Rechtsseitig kam es zu einem nicht-signifikanten Leistungsabbau in der Gruppe der Schizophrenen. Durch die Medikation war es

zu einer Verschiebung des Vorteils eines Nasenlochs bzw. einer Hemisphäre (Wechsel von rechts nach links) gekommen. Bei sechs Patienten konnte dies beobachtet werden, bei vieren kam es nicht zu einem Wechsel der Präferenz. Keiner der Patienten zeigte einen gegenteiligen Verlauf. Auch Sirota und Mitarbeiter (1999) analysierten die Einflüsse antipsychotischer Medikation auf die olfaktorische Leistungsfähigkeit schizophrener Patienten. Die Wahrnehmungsschwelle für verschiedene Gerüche, welche insbesondere die Funktion olfaktorischer Rezeptoren widerspiegelt, wurde bei schizophrenen Patienten nach einem medikationsfreien Intervall (T1) und nach einer anschließenden (2-3 wöchigen) Neuroleptikamedikation (T2) erhoben. Zu beiden Zeitpunkten zeigten sich die Wahrnehmungsschwellen der Patienten beeinträchtigt, wobei jedoch ein signifikanter Effekt des Zeitpunktes auftrat: Zum Zeitpunkt T2 lagen die Wahrnehmungsschwellen der Patienten signifikant höher als zu T1, was für eine verschlechternde Wirkung der Neuroleptika spricht. Bedenklich erscheint jedoch die kurze Zeitspanne zwischen beiden Messzeitpunkten. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann demnach noch keine abschließende Stellungnahme zum Einfluss der neuroleptischen Medikation auf die olfaktorische Leistungsfähigkeit getroffen werden.

3.4.1.3 Der Einfluss des Geschlechts

Über das Vorhandensein geschlechtsspezifischer olfaktorischer Defizite Schizophrener konnte bislang noch keine Einigkeit erzielt werden. Es wurde vielfach gezeigt, dass keine Unterschiede zwischen schizophrenen Männern und Frauen hinsichtlich olfaktorischer Fähigkeiten bestehen (Kohler et al., 2001; Moberg et al., 1996, 1997; Houlihan et al., 1994). Moberg und Mitarbeitern (1999) kamen jedoch in einer Meta-Analyse zu dem Schluss, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Fähigkeit zur olfaktorischen Identifizierung und zur Wahrnehmungsschwelle zwischen schizophrenen Männern und Frauen bestehen. Die Arbeitsgruppe um Kopala hatte bereits früh Unterschiede zwischen schizophrenen Männern und Frauen nachgewiesen (Kopala et al., 1989), jedoch keinen Unterschied zwischen schizophrenen Frauen und gesunden Frauen und Männern. Seidman und Mitarbeiter (1997) wiesen einen nahezu signifikanten Geschlechtsunterschied in der Leitung im UPSIT nach, jedoch keine Interaktion zwischen Geschlecht und Gruppe (schizophrene Patienten vs. gesunde Kontrollprobanden). Mögliche Einflussfaktoren solch widersprüchlicher Befunde könnten hormonelle Unterschiede darstellen. Einige Studien geben Hinweise hierauf: So wurden schizophrene Patientinnen vor und nach der Menopause mit Hilfe des UPSITs untersucht. Beide Gruppen zeigten Beeinträchtigungen der olfaktorischen Identifikationsfähigkeit, die in der Gruppe der

Frauen nach der Menopause stärker ausgeprägt waren (Kopala et al., 1995). Diskutiert wird die Rolle des Östrogens für die Unterschiede zwischen den Patientinnen (Park & Schoppe, 1997). Für einen tragenden Beitrag des Östrogens zur olfaktorischen Leistungsfähigkeit schizophrener Patientinnen spricht auch die Tatsache, dass die betroffenen Frauen nach der Menopause, wenn also die Einflüsse des Östrogens rapide abnehmen, aufgrund sich verstärkender Symptome deutlich mehr antipsychotische Medikation benötigen (Seeman & Lang, 1990). Östrogen-Rezeptoren weisen zudem eine hohe Dichte insbesondere in cerebralen Regionen auf, die am olfaktorischen Erleben beteiligt sind: Amygdala, Hippocampus, orbitofrontaler Kortex.

3.4.1.4 Der Einfluss des Rauchverhaltens

Wie bei gesunden Probanden ist die Frage nach dem Einfluss des Rauchverhaltens bei schizophrenen Patienten nach wie vor nicht eindeutig geklärt. Jedoch ist davon auszugehen, dass das Rauchverhalten eher wenig Einfluss auf die olfaktorische Leistung schizophrener Patienten hat (Kopala et al., 2001; Purdon & Flor-Henry, 2000; Striebel et al., 1999; Saoud et al., 1998; Brewer et al., 1996). So konnte beispielsweise die Gruppe um Moberg (2003) nachweisen, dass schizophrene Männer Defizite mit der Valenzeinschätzung von Gerüchen haben, die nicht durch das Rauchverhalten zu erklären waren. Aber auch die Beeinträchtigungen der Geruchsidentifikation, der Wahrnehmungsschwelle, der Geruchsdiskrimination sowie des Gedächtnisses für Gerüche sind nicht durch das Rauchverhalten zu erklären (Moberg & Turetsky, 2003; Moberg et al., 1999).

3.4.1.5 Der Einfluss des Alters und der Erkrankungsdauer

Obwohl die olfaktorischen Defizite bei Schizophrenen häufig schon in jungen Jahren erkennbar sind (Wu et al., 1993), stellt sich die Frage nach dem modulierenden Einfluss der Erkrankungsdauer bzw. des Alters der Patienten. Findet sich in manchen Studien kein Zusammenhang zwischen Alter oder Dauer der Erkrankung und der Leistung im UPSIT (Good et al., 2002), konnte an anderer Stelle (Moberg et al., 1997) die schlechte Identifikationsfähigkeit olfaktorischer Reize mit der Dauer der Erkrankung in Verbindung gebracht werden. Unter Umständen korrelieren nur bestimmte olfaktorische Fähigkeiten (olfaktorische Wahrnehmungsschwelle) mit dem Alter bzw. der Erkrankungsdauer, während andere Parameter (Leistung im UPSIT) konsistent betroffen sind (Striebel et al., 1999). Es war zudem kein Zusammenhang mit der Länge der zuvor unbehandelten Psychose oder der Prodromalphase nachzu-

weisen (Brewer et al., 2001). Trotz einer Medikation und Stabilisierung der Patienten ergab sich keine Veränderung in dem Ausmaß der olfaktorischen Defizite, was wiederum für das Vorliegen eines Trait-abhängigen Defizits spricht.

Geprüft werden sollte in Studien zu den Effekten der Erkrankungsdauer bzw. des Alters in jedem Falle, ob die Leistung unabhängig von normalen Alterseffekten, vom Geschlecht und von der kognitiven Beeinträchtigung der Patienten sind, was wiederholt gezeigt werden konnte (Moberg et al., 1999, 1997). Zu beachten ist zudem, dass die in Querschnittsexperimenten untersuchten älteren Patienten meist längere Zeit möglicherweise modulierenden Variablen ausgesetzt sind, so dass kein eindeutiger Kausalzusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und olfaktorischer Leistung gezogen werden kann. Längsschnittuntersuchungen, die diese Variablen kontrollieren könnten, gestalten sich jedoch eher schwierig, nicht zuletzt aufgrund der zu erwartenden Abbruchrate.

3.4.1.6 Bildgebende Verfahren olfaktorischer Prozesse schizophrener Patienten

Bislang liegen nur wenige funktionell bildgebende Studien zum olfaktorischen Erleben schizophrener Patienten vor. Bei gemischt-geschlechtlichen schizophrenen Patienten traten bei vergleichbarer subjektiver Einschätzung der Intensität und der hedonischen Valenz eines negativen Geruchs relative Abnahmen des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) in Bereichen der anterioren Insula (links), des Nucleus accumbens (rechts), des superior temporalen Gyrus (links), des Gyrus parahippocampalis (links), des Gyrus lingualis (bilateral) sowie der cerebellären Vermis (links) auf (Crespo-Facorro et al., 2001). Es zeigten sich aber (möglicherweise kompensatorisch) relative Zunahmen des rCBFs in eher diffus lokalisierbaren, frontalen Regionen (bilateral orbitofrontal, bilateral dorsolateral, lateraler Kortex), sowie im rechten Gyrus parahippocampalis und im posterioren Anteil des cingulären Kortex (links). In der Gruppe der Patienten kam es in gleicher Studie allerdings zu einer weniger starken positiven Einschätzung des positiven Geruchs (Vanille), was darauf zurückzuführen war, dass fünf der Patienten Vanille als negativ empfanden, während alle Gesunden sie als positive wahrnahmen. So sind die unterschiedlichen Aktivierungen nur bedingt interpretierbar. Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass bei schizophrenen Patienten frontale Hirnregionen nicht rekrutiert würden, um positive Gerüche als angenehm wahrzunehmen, sondern dass es während der Stimulation mit negativen Gerüchen stattdessen zu einer Überaktivierung präfrontaler Regionen komme. Für die cerebralen Auffälligkeiten während (positiver bzw. negativer) olfaktorischer Stimulation konnte keine Korrelation mit negativen, positiven oder desorgani-

sierten Symptomen nachgewiesen werden (Crespo-Facorro et al., 2001). Alle beobachteten Unterschiede traten geschlechtsunabhängig auf.

Funktionell bildgebende PET-Studien mit schizophrenen Patienten konnten in Regionen, die hauptsächlich durch ipsilaterale Projektionen des Bulbus olfaktorius via piriformen und entorhinalen Kortex erreicht werden (lateroposteriorer Anteil des orbitofrontalen Kortex) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen einen Hypometabolismus belegen (Bertollo et al., 1996). Einen im Verhältnis zur linken Seite deutlich stärkeren Hypometabolismus wies dabei der rechte lateroposteriorer Teil des orbitofrontalen Kortex auf. Betrachtet wurde zudem der Metabolismus der medial-anterioren Anteile des orbitofrontalen Kortex, welcher ipsi- und kontralaterale Projektionen der Nuclei thalami erhält (Bertollo et al., 1996). In diesen thalamischen Kernen werden u.a. olfaktorische Signale aus dem entorhinalen Kortex sowie aus anderen limbischen Strukturen umgeschaltet. Die im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen reduzierten Metabolismus-Raten der schizophrenen Patienten wiesen für die MAOFs keine Seitenunterschiede auf. Der Befund eines rechtslateralisierten Hypometabolismus frontaler Regionen während olfaktorischer Identifikationsaufgaben konnte repliziert werden (Malaspina et al., 1998).

Hypoaktivierungen der untersuchten Patienten wurden für den Hippocampus, den superior temporalen Kortex sowie die Gyri supramarginalis und angularis beschrieben (Malaspina et al., 1998). Aktivierungen in diesen Arealen waren bei den gesunden Probanden während der olfaktorischen Aufgabe – verglichen mit einer visuellen Aufgabe – beobachtet worden. Zu beachten ist, dass die Patienten und Probanden dieser Studie während einer Baseline-Aufgabe keine Unterschiede bezüglich der regionalen cerebralen Blutflussraten aufgewiesen hatten, so dass die Unterschiede nicht auf generelle hirnfunktionellen Parameter zurückzuführen sind, sondern durch die olfaktorische Aufgabe bedingt zu sein schienen.

3.4.1.7 Olfaktorische Auffälligkeiten im Spektrum schizophrener Erkrankungen

Es ist fraglich, ob die beschriebenen olfaktorischen Defizite schizophrener Patienten auf eben diese Gruppe von Patienten beschränkt sind oder ob Patienten mit Schizophrenie-Spektrumsstörungen vergleichbare Defizite aufweisen. Bereits ersterkrankte psychotische Patienten wiesen im UPSIT im Vergleich zu parallelisierten gesunden Kontrollpersonen olfaktorische Auffälligkeiten auf (Brewer et al., 2001). Beeinträchtigte olfaktorische Fähigkeiten traten zudem auch bei Patienten mit schizophrenieformen Störungen, schizoaffektiven Störungen, und

auch bei Patienten mit andersartigen Psychosen auf (Brewer et al., 2001), was gegen eine Annahme spricht, die olfaktorischen Defizite seien nosologisch spezifisch.

Bei Männern, die sich durch das Vorliegen leichter schizotyper Symptome auszeichneten, konnten nach linksseitiger Stimulation olfaktorische Auffälligkeiten, insbesondere die Wahrnehmungsschwelle betreffend, nachgewiesen werden (Mohr et al., 2001). In einer größeren Stichprobe von schizotypen Männern und Frauen korrelierte der Gesamtscore einer Schizotypie-Skala (SPQ, Schizotypal Personality Questionnaire) nicht mit der Leistung im UPSIT, wohl aber die Subskala Negative Symptome (Park & Schoppe, 1997). Wurden Leistungen geschlechtsspezifisch analysiert, konnte beobachtet werden, dass nur bei männlichen Probanden ein korrelativer Zusammenhang zwischen schizotypen Symptomen und der Identifikation olfaktorischer Reize oder der Wahrnehmungsschwelle vorlag. Entgegen den Erwartungen zeigten die Frauen mit durchschnittlicher Leistung im UPSIT im Trend eine stärkere Ausprägung schizotyper Symptome als die im UPSIT beeinträchtigten Frauen. Ein umgekehrtes Muster lag bei männlichen Probanden vor, so dass sich die Frage nach der hormonellen Beeinflussung erneut stellt und einer Klärung bedarf.

3.4.2 Olfaktorische Auffälligkeiten bei nicht-affizierten Angehörigen

Das olfaktorische Erleben von Familienangehörigen schizophrener Patienten war bislang kaum Gegenstand der Forschung, obschon sie eine Risiko-Population darstellen und die Ergebnisse Aufschlüsse über die Traitcharakteristik der Auffälligkeiten geben könnten. Bei nicht-affizierten Angehörigen schizophrener Patienten kam es wiederholt zu Auffälligkeiten olfaktorischen Verhaltens und während olfaktorischen Erlebens, wobei sowohl psychotische, aber auch nicht-psychotische Angehörige betroffen sind (Kopala et al., 2001). Während nur maximal 10% der parallelisierten Kontrollen in ihrer olfaktorischen Leistungsfähigkeit beeinträchtigt sind, kam es bei 85% der psychotischen und 34% der nicht-psychotischen Familienmitglieder zu Defiziten (Kopala et al., 2001). Etwas kleinere Prozentränge hatte die gleiche Arbeitsgruppe zuvor berichtet (50% bei affizierten Zwillingen, 25% bei nicht-affizierten, 0% bei Gesunden; Kopala et al., 1998). Bei nicht-psychotischen Familienmitgliedern konnten allerdings signifikant bessere Leistungen im UPSIT nachgewiesen werden als bei psychotischen Familienmitgliedern. Familienangehörige Schizophrener, die selbst die Kriterien einer schizotypen Persönlichkeitsstörung erfüllen, unterscheiden sich von Angehörigen ohne diese Symptome deutlich in Hinblick auf die Fähigkeit zur olfaktorischen Identifikation (Moberg et

al., 1996). In der Leistungsfähigkeit bei unilateraler, linksseitiger Stimulation konnten zwischen Patienten, Angehörigen und Gesunden keine Gruppenunterschiede gefunden werden, wohingegen Patienten signifikant schlechtere Leistungen zeigten, wenn unilateral rechts stimuliert wurde. Die Angehörigen nahmen bei rechtsseitiger Stimulation eine Mittelstellung zwischen beiden Gruppen ein, so dass es möglich scheint, dass ein rechtsseitiges Defizit ein Traitmerkmal schizophrener Erkrankungen darstellt. Ein Einfluss des Geschlechts (Moberg et al., 1996), des Alters oder der Rauchgewohnheiten (Kopala et al., 2001) konnten bei Angehörigen schizophrener Patienten nicht nachgewiesen werden.

Olfaktorische Defizite scheinen also in Familien mit schizophrenen Mitgliedern gehäuft aufzutreten und stellen möglicherweise einen Indikator cerebraler Dysfunktionen oder genetischer Vulnerabilität dar. Die Tatsache, dass Hirnfunktionen wie die olfaktorische Identifizierung wichtige Einblicke in den neurobiologischen Phänotyp familiärer Schizophrenie liefern könnten, sollte dazu führen, das olfaktorische Erleben schizophrener Patienten und ihrer Familien umfangreicher und detaillierter zu untersuchen als es bislang der Fall war. Insbesondere funktionell bildgebende Verfahren stellen eine Möglichkeit dar, die beteiligten cerebralen Korrelate abzubilden. Neben neuer Erkenntnisse über die genetische Komponente der olfaktorischen Auffälligkeiten, erscheint es sinnvoll, die olfaktorischen Auffälligkeiten Schizophrener detaillierter zu analysieren, denn die Entwicklung einer Psychose (Kwapil et al., 1996) bzw. einer Schizophrenie-Spektrums-Störung (Brewer et al., 2003) kann durch ein abweichendes olfaktorisches Erleben vorausgesagt werden, so dass das die olfaktorische Leistungsfähigkeit zur Früherkennung herangezogen werden könnte.

4 Funktionelle Kernspintomographie

Die Methode der Magnetresonanztomographie wurde 1973 unabhängig voneinander von Paul C. Lauterbur und Peter Mansfield entdeckt, die im Jahre 2003 hierfür den Physiologie- bzw. Medizinnobelpreis erhielten. Lauterbur beschrieb dabei die Möglichkeit der Erzeugung von zweidimensionalen Bildern durch die Einführung so genannter Gradienten, welche die Stärke eines Magnetfeldes verändern. Mittels Analysen der Eigenschaften der zurückgesendeten Radiowellen kann heute der Ursprung des Signals genau lokalisiert werden. Mansfield war hingegen maßgeblich an der weiteren Entwicklung beteiligt: Er zeigte, wie die Signale mathematisch weiterverarbeitet werden können, so dass eine Abbildungstechnik entwickelt werden konnte.

Doch erst etwa zehn Jahre nach den Entdeckungen der beiden Forscher konnten die extrem schnellen Methoden praktisch für die *funktionelle* Bildgebung verwendet werden. Die funktionelle Kernspintomographie, deren Nutzung sich gegen Ende des zwanzigsten Jahrhunderts stark verbreitete, hat wesentlich dazu beigetragen, ein detaillierteres Verständnis der kortikalen und subkortikalen funktionellen Neuroanatomie und cerebraler Netzwerke zu erlangen. Bei dieser Methode wird die durch standardisierte Aufgaben hervorgerufene Änderung von lokalisierten Hirnaktivierungen erfasst und statistisch ausgewertet.

Im Vergleich zur Positronenemissionstomographie (PET) ist es mit der fMRT möglich, eine höhere zeitliche und räumliche Auflösung zu erzielen. Die modernen Tomographen sind inzwischen so empfindlich, dass bereits Änderungen der Hirnaktivität, die innerhalb von wenigen Sekunden auftreten, gut messbar sind. Andererseits können bei geringerer zeitlicher Auflösung auch Aktivierungen in einzelnen Kolumnen von 1mm Durchmesser (z.B. im visuellen Kortex) abgebildet werden. Als großer Vorteil etwa gegenüber der Positronenemissionstomographie wird angesehen, dass es sich bei der fMRT um ein nicht-invasives Verfahren handelt, welches es ermöglicht, Aussagen über die Gehirnaktivierung aufgrund der intrinsischen Kontrasteigenschaften des Blutes und damit ohne die Gabe von radioaktiven Tracersubstanzen zu treffen.

4.1 Grundlagen und Methodik

4.1.1 Magnetfelder

Basierend auf der Häufigkeit des Vorkommens ist das Wasserstoffproton für wissenschaftliche Untersuchungen des Menschen von besonderem Interesse. Der Spin (Eigendrehimpuls eines Protons) erzeugt ein magnetisches Feld. Durch ein äußeres Magnetfeld sind die Spins in einem Körper nicht länger zufällig im Raum verteilt. Wird ein Proband in einen MR-Tomographen gebracht, so richten sich alle magnetischen Momente parallel oder antiparallel zur Feldrichtung aus. Mehr Spins richten sich dabei parallel aus, da die parallele Richtung (magnetisches Moment und äußeres Magnetfeld zeigen in die gleiche Richtung) energetisch günstiger ist. Mit einem elektromagnetischen Hochfrequenzpuls (HF-Puls) einer spezifischen Frequenz und Richtung kann erreicht werden, dass die Spins aus ihrer Gleichgewichtslage ausgelenkt werden und sich senkrecht zu ihrer ursprünglichen Lage ausrichten. Nach Abschalten des HF-Pulses werden die Spins in ihre zum Ausgangslage zurückgelenkt. Die bei den Vorgängen bestehende elektromagnetische Strahlung kann über eine Kopfspule (vgl. Abb. 3) gemessen werden.



Abb. 3: Beispiel einer Kopfspule zur Verwendung im MR-Tomographen, hier mit System zur Analyse der gemischten Bewegungen

Der zeitliche Verlauf des Signals ist dabei für unterschiedliche Gewebe spezifisch und kann über verschiedene Messparameter variiert werden. Die wichtigsten Parameter des Gewebes stellen dabei die Protonendichte (Maß für die Anzahl der im Gewebe vorhandenen Wasserstoffkerne), die Längsrelaxationszeit T_1 und die Querrelaxationszeiten T_2 und T_2^* dar, wobei die Relaxationszeiten die Beweglichkeit der Moleküle im Gewebe beschreiben. T_1 gibt die Zeit nach einem HF-Puls wieder, bis sich ein definierter Anteil der Längsmagnetisierung erneut gebildet hat. So erfährt alle Magnetisierung, die nicht parallel zur Hauptachse ausgerichtet ist, eine T_1 -Relaxation. Da graue und weiße Hirnsubstanz deutliche Unterschiede hinsichtlich der T_1 -Relaxation zeigen, sind T_1 -gewichtete Bilder vor allem für die Untersuchung anatomischer Fragestellungen von großem Interesse. Eine erneute Anregung des HF-Pulses mit einer Latenz TR (Repetitionszeit) zur vorherigen Anregung kann erst dann erfolgen, wenn alle

Spins in die Ausgangslage zurückgelenkt wurden. Somit darf die TR nicht zu kurz sein, denn das aus den noch nicht vollständig zurückgelenkten Spins generierte neue Signal würde schwächer werden. T_1 -gewichtete Messungen machen sich jedoch genau diesen Effekt zunutze: Bei kurzen TRs unterscheiden sich Gewebe mit hoher und niedriger Sättigung (Rücklenkung der Spins) und werden daher im MR-Bild in unterschiedlicher Helligkeit abgebildet.

T_2 hingegen beschreibt die Zeit nach Anregung durch den HF-Puls, bis ein bestimmter Anteil der transversalen Magnetisierung zerfallen ist. T_2^* -gewichtete Bilder sind sehr sensitiv für Änderungen in den magnetischen Eigenschaften eines untersuchten Gewebes, also etwa an Gewebekontaktflächen.

4.1.2 Cerebrale Aktivität

Cerebrale Aktivität ist, wie in Abbildung 4 dargestellt, mit einem Anstieg des Glukoseverbrauchs, des Sauerstoffverbrauchs und einer überproportional starken Erhöhung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) verbunden (Fox & Raichle, 1986).

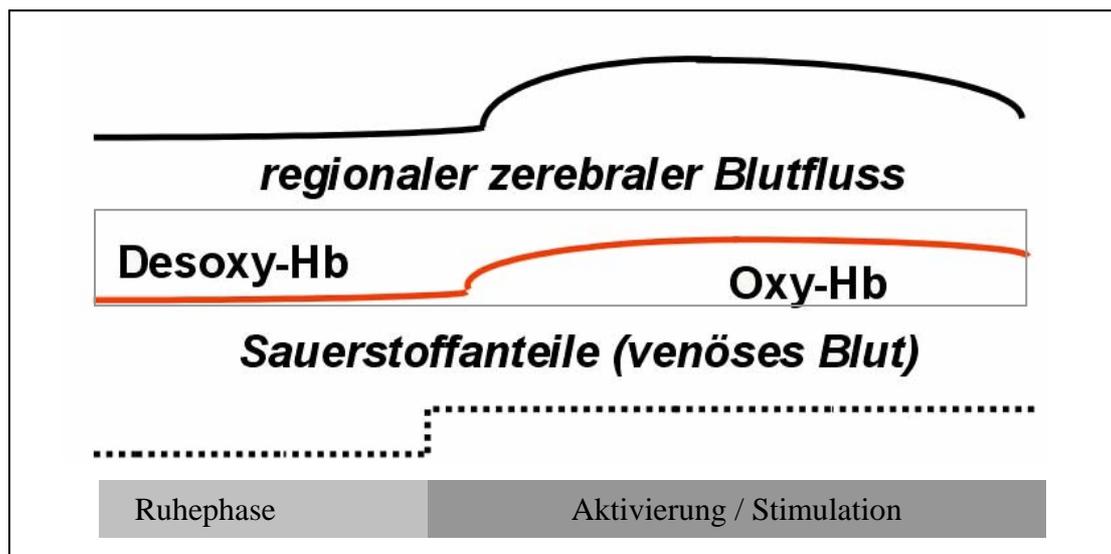


Abb. 4: Prinzip des BOLD-Effektes

Die rCBF-Erhöhung führt zu einer Hyperoxygenierung, die die Sauerstoffdiffusion zu den Neuronen erleichtert. Studien mittels Infrarotabsorptionsspektroskopie zeigten, dass innerhalb der ersten zwei Sekunden nach cerebraler Aktivierung die Sauerstoffextraktion aus dem Blut bei zunächst unverändertem rCBF ansteigt (Malonek & Grinvalds, 1998). Danach erfolgt die rasche Erhöhung des rCBFs, die nach 4 bis 6 Sekunden eine Sättigungsphase erreicht und bei

fortgesetzter cerebraler Erregung konstant bleibt. Nach Beendigung der cerebralen Erregung erfolgt mit einer Latenz dann eine Verringerung des rCBFs auf den ursprünglichen Wert.

Diese Änderungen der Blutsauerstoffsättigung während cerebraler Erregung führen zu lokalen Änderungen der Magnetfeldhomogenität, die mit so genannten Gradientenechomethoden, wie sie bei der fMRT verwendet werden, erfasst werden können. So beruht der BOLD-Kontrastmechanismus auf dem Paramagnetismus des Desoxyhämoglobins, welches in der Ruhephase die Magnetfeldhomogenität in der Umgebung der Blutgefäße stört. Oxyhämoglobin hingegen ist diamagnetisch. Während der Aktivierungsphase strömt sauerstoffreiches und damit weniger paramagnetisches Blut in den aktivierten Bereich ein, da aber ein Überschuss an Sauerstoff vorhanden ist, kommt es zu einer Zunahme der Oxygenierung bzw. zu einer Abnahme der Desoxygenierung des Hämoglobins im venösen Blut des aktivierten Areals. Die deutliche Erhöhung der Magnetfeldhomogenität führt zu einer Verringerung der Spindephasierung. Im Gradientenechobild drückt sich dies in einer Signalerhöhung aus.

Der Zeitverlauf der Signaldephasierung nach Anregung kann beispielsweise bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla (T) innerhalb eines Zeitfensters von 100-200ms beobachtet werden. Danach kann die Messung wiederholt werden, um Änderungen der Dephasierung und damit der Änderung der Signalintensität als Maß einer Änderung der Hirnaktivität zu beobachten (TR-Intervall).

Der BOLD-Kontrast verlangt einen Vergleich zwischen einer neutralen Ruhephase (Baseline) und einer Stimulationsphase, um anschließend den Effekt in Form einer Signalveränderung von Ruhe zu Aktivierung feststellen zu können. Es handelt sich bei der fMRT also nicht um ein direktes Messinstrument. Stattdessen werden in der Regel die Aktivierungen zweier Phasen in Relation zueinander gesetzt. Um valide Aktivierungsmuster zu extrahieren, bedarf es einer Mess-Sequenz aus mehreren Messwiederholungen. Neuerdings ist es jedoch mit speziellen Verfahren möglich, durch die Stimulation mit einzelnen Reizen (single trials) Aktivierungen nachzuweisen.

Der Betrag der Signalveränderung ist gering, steigt aber proportional zur verwendeten Feldstärke des Tomographen an. Die meisten Untersuchungen werden deshalb heute mit Feldstärken von 2 T und höher durchgeführt. Jedoch können auch bei den gängigen Ganzkörpertomographen von 1,5 T Bildgebungen funktionell aktivierter Hirnregionen erfolgreich durchgeführt werden.

4.2 Experimentelle Designs: Box-Car- vs. „event-related“-Design

Da sehr viele Variablen die Hirnaktivierung beeinflussen und die fMRT-Messungen relative, nicht aber absolute Signaländerungen erfassen, ist es wesentlich, kontrastierende Bedingungen bei der Messung einander gegenüberzustellen. Bei der optimalen Gestaltung der Paradigmen ist daher einerseits anzustreben, die Empfindlichkeit der fMRT-Messung durch möglichst starke und häufige Änderungen der Aktivierung unter Beachtung der zeitlichen Verzögerung des Signals aufgrund der hämodynamischen Antwortfunktion zu optimieren. Andererseits ist der Einfluss konfundierender Variablen (z.B. Habituationseffekte) so gut wie möglich zu reduzieren.

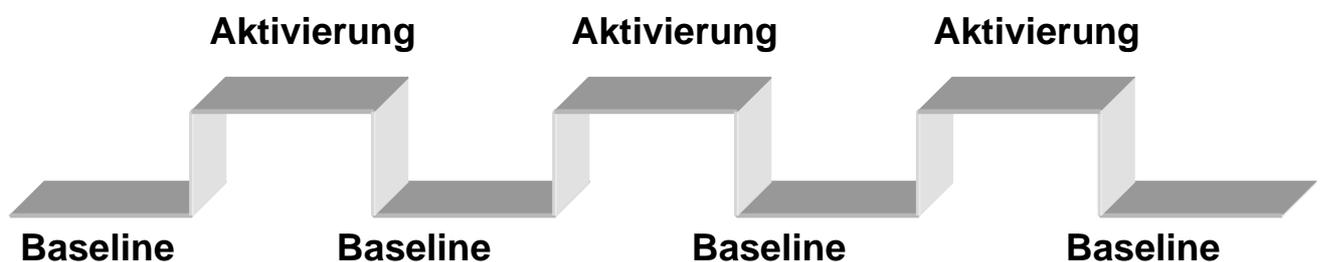


Abb. 5: Box-Car-Design zur Stimulation während fMRT, bestehend aus Aktivierungs- und Baselinephasen, die für die Auswertung verrechnet werden.

Das häufig verwendete so genannte *Box-Car-* (oder: *Block-*) *Design* (vgl. Abb. 5) besteht aus einer festen Abfolge von Ruhe- und Stimulationsperioden mit mehreren Messwiederholungen. Diese Blöcke des interessierenden psychologischen Vorgangs (beispielsweise Emotionsinduktion) sind jeweils deutlich länger als die Zeitkonstanten der hämodynamischen Antwortfunktion, das heißt, die gemessene neurale Aktivität kann nicht bezogen auf ein einzelnes Stimulationsereignis zeitlich aufgelöst werden.

Das Box-Car-Design beruht auf der theoretischen Überlegung, dass sich die stimulusgebundene neuronale Aktivität linear aufsummiert und dass ein stabiler kognitiver Zustand erreicht werden kann, während welchem keine Wechselwirkungen mit anderen Aufgaben oder Einflüssen stattfinden.

Im Gegensatz zum Box-Car-Design bietet ein „*event-related-Design*“ eine flexiblere Gestaltung des Stimulationsablaufs, was vor allem für eine ereignis-korrelierte Analyse der Reizantwort von Bedeutung ist. Das Design besteht aus einer Serie von kurzen Einzelaktivierungen, deren BOLD-Antwort nachträglich aufsummiert wird. Durch die Einführung des event-related Paradigmas konnte die zeitliche Auflösung der fMRT beträchtlich gesteigert werden.

Das Signal kann gut erfasst werden, wenn die Akquisitionszeit etwa im Bereich einer TR von 2s liegt. Die Abtastrate und damit die genaue Erfassung der Form der Einzelaktivierung kann jedoch noch gesteigert werden, wenn die Reize mit variablem Intervall bezüglich der Messzeitpunkte, d.h. nicht parallel zur Akquisitionszeit vorgegeben werden (*jittern*). Es ist jedoch darauf zu achten, dass die Inter-Stimulus-Intervalle nicht zu kurz gewählt werden, da es sonst zu einer Sättigung im Signal kommen kann. Auf diese Weise lassen sich verschiedene Zeitpunkte des Signalverlaufs in verschiedenen Einzelaktivierungen erfassen. Wählt man eine ausreichend hohe Anzahl, lässt sich der Signalverlauf der einzelnen Aktivierungen durch Sortieren der Messwerte rekonstruieren. Allerdings setzt dies voraus, dass die Einzelereignisse während der gesamten Messung identisch reproduzierbar sind. Inzwischen wurde die Messempfindlichkeit so weit gesteigert, dass sich kurze motorische und sensorische Aktivierungen auch direkt ohne Mittelung messen lassen. Dies ist sogar „online“, d.h. in „Echtzeit“ möglich. Das event-related Design besitzt damit eine höhere zeitliche Auflösung als das Box-Car-Design und hat den Vorteil der randomisierbaren Vorgabe von Stimuli und Bedingungen. Das heißt, analog zu den normalen Alltagsbedingungen wird nicht ein bestimmter dauerhafter Zustand induziert. Allerdings ist die Sensitivität des event-related Paradigmas geringer als die eines Box-Car-Designs und sowohl der Aufbau als auch die Analyse solcher Experimente sind schwieriger und zeitaufwändiger.

Die Wahl des geeigneten Paradigmas richtet sich nach der Fragestellung und den Untersuchungshypothesen, d.h. nach der Charakteristik der zu erhebenden kognitiven oder emotionalen Funktion. So ist z.B. das Box-Car-Design eher für die Abbildung längerdauernder, mehr gleichförmiger, nicht-zeitkritischer Prozesse geeignet (z.B. Emotionsinduktion), event-related Paradigmen dagegen für randomisiert vorzugebende, abgrenzbare Einzelereignisse (z.B. Emotionsdiskrimination anhand einzelner Gesichter) sowie bei Versuchsanordnungen, die vom Probanden gesteuert werden. Die Vorteile des Box-Car Designs sind seine Einfachheit in der Handhabung und Analyse (t-Test, Subtraktion, Korrelation) sowie bei der Interpretation. Ferner besitzt es eine hohe statistische „Power“. Nachteile des Box-Car Designs sind die Möglichkeit der Erwartungs- und Antizipationsbildung, der Habituation von Aktivierungen (Bandettini et al., 1997) und der Schwierigkeit der Randomisierung von Stimuli. Ferner können Wiederholungseffekte nur bedingt kontrolliert werden und die relativen Ereignishäufigkeiten der Stimuli können nicht verändert werden.

4.3 Arten der Reizapplikation

Bei fMRT-Messungen sind grundsätzlich alle Arten der Stimulation denkbar, wobei die technischen Gegebenheiten der Kernspintomographie bedacht werden müssen. So können etwa keine metallischen Leiter, wohl aber Glasfaserleitungen oder Ähnliches verwendet werden. Besonders häufig wird die visuelle Stimulation eingesetzt, da sie am leichtesten im MR-Tomographen durchführbar ist. Dabei wird von einem Computer außerhalb des Scanners das Bildmaterial über einen LCD-Projektor auf eine Leinwand projiziert, die im Scannerraum entweder an der Öffnung des Tomographen oder besser direkt an der Kopfspule befestigt ist. Der Proband kann die Stimuli dann über einen an der Kopfspule befestigten Spiegel sehen. Neuerdings werden auch audiovisuelle Stimulationstools verwendet wie z.B. so genannte „goggles“. Damit ist eine qualitativ hochwertige dreidimensionale stereoskopische digitale visuelle Präsentation möglich, die zusätzliche Vorteile hat, wie z.B. bei Personen mit Sehhilfe verwendbar zu sein, ein weites visuelles Feld darbieten zu können oder eine binokulare Stimulation zuzulassen. Die akustische Stimulation ist über spezielle Kopfhörer möglich. Allerdings bleibt zu beachten, dass die lauten fMRT-Messgeräusche mit der Übertragungsqualität interferieren können.

Olfaktorische Stimuli werden im Idealfalle über ein standardisiertes Olfaktometer an die Nase des Probanden gebracht. Diese Geräte können eine bestimmte Anzahl olfaktorischer Stimuli mit konstantem Druck und gleicher Temperatur mono- oder birhinal sowie computergesteuert applizieren, müssen jedoch in der Regel aufgrund der enthaltenen magnetischen Bestandteile außerhalb des Scannerraumes stehen, so dass die Gerüche den Probanden über einen langen Teflonschlauch erreichen. Teflon wird dabei verwendet, da es im Gegensatz zu den meisten anderen Stoffen die Gerüche auch auf Dauer nicht annimmt. Es ist darauf zu achten, dass die Düfte angewärmt und angefeuchtet werden, um eine Austrocknung der Nasenschleimhaut und Irritationen des Probanden zu vermeiden.

Die somatosensorische Reizapplikation, meist im Rahmen von Schmerzstudien verwendet, setzt unterschiedliche Reize ein, so Druck, Temperatur-, Mechanoreizung oder elektrische Reizung. Dabei können Schmerzreize auch mittels Laser appliziert werden.

4.3.1 Die Reaktionserfassung

Den vielen Möglichkeiten der Stimulation stehen vergleichsweise wenige Möglichkeiten der Reaktionserfassung gegenüber. Im Wesentlichen werden die Reaktionen der Probanden bzw.

Patienten über motorische Antworten erfasst. Dazu wird meist ein selbst konstruiertes oder aber auch ein standardisiertes und im Verkauf erhältliches Tastatursystem verwendet, mit dem der Proband seine Antworten eingibt. Diese Systeme beruhen meist auf elektrischen oder fiberoptischen Systemen. Möglichkeiten für eine analoge Steuerung bieten *Joysticks* oder *Trackballs*. Grundsätzlich ist es auch möglich, Sprache im fMRT aufzuzeichnen: Die MR-Geräte sind standardmäßig mit einer Gegensprechanlage ausgestattet, die den Kontakt zwischen Proband und Untersucher gewährleistet. Stattdessen kann auch ein in den Kopfhörer integriertes Mikrofon verwendet werden. Es gibt Studien, die solche Systeme bereits erfolgreich eingesetzt haben (z.B. Munhall, 2001). Die Aufzeichnung ist allerdings immer noch mit Problemen verbunden, da mit mundbewegungsassoziierten Artefakten der EPI (Echo-Planar-Imaging)-Bilder gerechnet werden muss. Zudem muss das Mikrofon nahe dem Mund befestigt sein, damit die Äußerungen des Probanden trotz der lauten Messgeräusche verständlich aufgezeichnet werden können. Alternativ sind stilles Lesen, internes Memorieren oder Sprechen sowie visuelle Vorstellungen denkbar, wenn ein Tastendruck nicht zur Reaktionserfassung eingesetzt werden kann. Die Reaktionen sollten dann jedoch anschließend außerhalb des Magneten erfasst werden, um die Ergebnisse zumindest nachträglich zu validieren. Allerdings ist damit nicht wirklich gesichert, dass der Proband im Scanner tatsächlich die Aufgabe durchgeführt hat.

Bei fast allen fMRT-Messungen sieht man sich mit diesem Problem konfrontiert, dass man nur sehr schlecht kontrollieren kann, was der Proband während der Messung tatsächlich tut. Auch eine Reaktionserfassung ist hierzu nur bedingt geeignet, denn der Proband kann zufällig antworten, was sich erst im Nachhinein feststellen lässt. Sinnvoll ist daher die gleichzeitige Aufnahme objektiver Parameter, wie z.B. der Augenbewegungen im Tomographen während der Messung und Aufgabenbearbeitung, da dies eine Kontrolle zumindest dahingehend erlaubt, dass man sicherstellen kann, dass ein Proband, und dies gilt besonders auch für Patienten, das Stimulusmaterial fixiert und damit beachtet. So genannte *eye-tracking*-Systeme sind oft bereits in ein visuelles Stimulationssystem integriert oder als externe Kamera erhältlich und funktionieren über fiberoptische Systeme, die infrarotes Licht zum Auge hin- und vom Auge ableiten. Mit diesen Systemen lassen sich auch Veränderungen des Pupillendurchmessers infolge von Aufmerksamkeitseffekten messen (Iriki et al., 1996).

Weitere wesentliche Reaktionserfassungen beziehen sich auf physiologische Parameter, wie Herzrate, Atmung und Durchblutung oder Hautleitfähigkeit, die zusätzlichen Informations-

wert haben. Ein Herzratenanstieg von einer Ruhebaseline zu einer Aktivierungsbedingung kann als Indikator einer aktiven Aufgabenbearbeitung gelten, obwohl es sich dabei häufig nur um unspezifische Aktivitäts-Parameter handelt. Die Herzrate kann dabei über ein Pulsoxymeter (Infrarot) an einem Finger oder Zeh erfasst werden, oder mittels spezieller EKG-Apparaturen, die als Zusatzausstattung für alle klinisch verwendeten MR-Geräte erhältlich sind. Für die Atmungsaufzeichnung wird ein MR-tauglicher Atemgürtel verwendet. Die Synchronisation der Messung mit diesen Parametern ist auch sinnvoll, um die BOLD-Signale von den durch Atmungs- und Herzbewegungen induzierten Signalschwankungen im Sinne einer Artefaktkorrektur zu bereinigen. Auch die Hautleitfähigkeit kann relativ störungsfrei im MR-Tomographen abgeleitet werden, was z.B. besonders zum Nachweis einer erfolgten klassischen Konditionierung oder emotionaler Beteiligung im Scanner sinnvoll sein kann (Büchel et al., 1999).

4.3.2 Abbildungsfehler

In der MR-Bildgebung treten unter Umständen unterschiedliche Abbildungsfehler auf, auch Artefakte genannt, die verschiedene Ursachen haben und zum Teil unvermeidbar sind. Für die Interpretation von MR-Aufnahmen ist die Kenntnis dieser Artefakte notwendig. Vor allem die folgenden beiden Arten von Artefakten sind dabei zu beachten:

Bewegungs- und Flussartefakte.

Jede Bewegung eines Probanden während der Messung führt zu Abbildungsfehlern, da während der Ortskodierung vorausgesetzt wird, dass die Protonen örtlich stationär sind. Bei einer längeren Messzeit ist jedoch klar, dass Bewegungen nicht vollständig vermieden werden können. Auch gibt es Bewegungsartefakte, die nicht vom Probanden unterbunden werden können, so ist zum Beispiel der arterielle Blutfluss eine Ursache für Abbildungsfehler, die allerdings bei den schnellen EPI-Sequenzen nur geringe Auswirkung haben.

Suszeptibilitätsartefakte.

Das MR-Signal klingt mit der Zeitkonstanten T_2^* aufgrund der Dephasierung der Spins exponentiell ab. Inhomogenitäten des magnetischen Feldes werden zum großen Teil durch Unterschiede in der magnetischen Suszeptibilität verschiedener Regionen verursacht, die die Zeitkonstanten T_2^* beeinflussen. Allerdings können diese Artefakte reduziert werden, ohne die T_2^* -Sensitivität der Sequenz abzuschwächen. Ein entscheidender Faktor ist das so genannte

„Shimming“, welches ermöglicht, Magnetfeldinhomogenitäten auszugleichen. Darüber hinaus können Abbildungsfehler aufgrund von Suszeptilitätskontrasten im Nachhinein teilweise bereinigt werden, sofern eine exakte Kenntnis über die Magnetfeldinhomogenitäten besteht, welche dann in einer (kurzen) gesonderten Messung aufgenommen werden muss.

4.4 Kontraindikationen und Nebenwirkungen

Bei der Anwendung der fMRT sind Kontraindikationen zu beachten, hauptsächlich das Vorliegen von inkorporierten ferromagnetischen Objekten wie Herzschrittmachern, Aneurysmclips oder sonstiger Fremdkörper wie beispielsweise Granatsplitter. Diese könnten vor allem durch Dislokierung (Verlagerung, Verschiebung) und Erwärmung den Probanden ernsthaft gefährden und sollten somit als Ausschlusskriterium gelten. Weiterhin sollte der Proband bei Vorliegen einer Krankheit, die den cerebralen Metabolismus verändern kann, wie z.B. Hypertension, Erkrankungen des Herzens, der Lungen, der Nieren, Suchterkrankungen sowie alle das zentrale Nervensystem betreffenden psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen, sofern diese nicht Gegenstand der Untersuchung sind, ausgeschlossen werden. Für Forschungszwecke werden Probanden mit Tätowierungen (vor allem im Oberkörper- und Kopfbereich) ausgeschlossen, da die verwendeten Farben metallhaltig sein könnten und somit unter Umständen zu Verbrennungen der Haut führen können.

Nicht untersucht werden sollten zudem Probanden/innen mit Nikotin-Pflastern, Diaphragma oder Spirale (zur Vermeidung von Verschiebungen), Kronen oder Brücken (zur Vermeidung von Artefakten) und bestehender oder vermuteter Schwangerschaft. Bislang sind bei den klinisch oder experimentell verwendeten Feldstärken von bis zu 4 Tesla keine bedenklichen oder gesundheitsgefährdenden Nebenwirkungen beschrieben worden.

4.5 Auswertung und Interpretation

4.5.1 Schritte der Einzelauswertung

Zur Zeit liegen verschiedene computerbasierte Auswertungsprogramme wie SPM (Statistical Parametric Mapping; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) oder Brain Voyager (<http://www.brainvoyager.com>) für funktionelle MRT-Daten vor. Die übliche Fragestellungen einer fMRT-Studie betreffen meist die Frage, in wie weit eine spezifische Hirnregion an der Bearbeitung interessierender Aufgaben beteiligt ist. Bei der Analyse des Datensatzes ergeben

sich zwei Probleme: Zum Ersten die Analyse der Auswirkung des experimentellen Paradigmas auf das BOLD-Signal, und zum Zweiten die Zuordnung von Positionen in den Messdaten zu anatomischen Lokalisationen. Dies alles geschieht auf der Grundlage eines relativ geringen Effekts in einer Größenordnung von wenigen Prozent des gesamten MR-Signals. Die Unterscheidung von tatsächlichem Effekt, der auf der Aufgabenstellung beruht, und dem experimentellen Rauschen muss daher mit den Methoden der Statistik bearbeitet werden. Da die statistischen Tests in einer Vielzahl von Voxeln gleichzeitig durchgeführt werden, müssen diese multiplen Vergleiche speziell betrachtet werden, um der kumulierten Irrtumswahrscheinlichkeit Rechnung zu tragen.

Für die Einzelauswertungen müssen zunächst diverse vorbereitende Schritte unternommen werden, wobei insbesondere die Bewegungskorrektur, das so genannte Realignment, zu nennen ist. Für die Datenauswertung ist diese Korrektur von Kopfbewegungen besonders bei Messungen mit hoher räumlicher Auflösung wichtig. In Zeitreihen werden die einzelnen Voxel des Gehirns betrachtet. Zur Korrektur von Bewegungen werden heutzutage Algorithmen verwendet und die Bewegungskorrektur hat sich als essentieller Schritt in der statistischen Verarbeitung hirnfunktioneller Daten etabliert. Die Tatsache, dass durch die Bewegung des Probanden während der Messung Nachbarvoxel teilweise oder vollständig den Platz eines ursprünglich dort lokalisierten Voxels einnehmen können, stellt ein Problem dar. Dies kann dann zu starken systematischen Fehlern in den Zeitreihen führen, so dass die Ergebnisse fehlerhafte Signifikanzen (Fehler erster oder zweiter Art) aufzeigen könnten. Wären Bewegung des Probanden und Stimulation voneinander unabhängig, würden lange Zeitreihen ausreichen, um die Effekte zu minimieren. Dies ist jedoch meist nicht der Fall. Vor allem bei Experimenten mit motorischen Komponenten kommt es während der Stimulationsphasen zu erheblich stärkeren Bewegungen. Als Ausschlusskriterium gilt im Allgemeinen eine Abweichung (also eine Bewegung des Kopfes) über die Größe eines Voxels hinaus. Probanden, die sich über die Zeit der Messungen hinweg über ein bestimmtes Maß hinaus in den Raumachsen bewegt haben, werden aus weiterführenden Analysen ausgeschlossen. Sollten nur wenige Maxima eine vergleichbar starke Abweichung zeigen, bietet sich die Möglichkeit, diese zu entfernen und die direkt davor und danach erhobenen Daten zu mitteln. Beim Realignment werden durch eine Reorientierung, d.h. durch *rigid-body*-Transformationen, alle Einzelbilder auf ein Bild der Zeitreihe in Abgleich gebracht. Das erforderliche Maß an Translation in den drei Raumrichtungen und Rotation um die drei Raumachsen wird für jedes EPI-Bild der Zeitserie durch sechs Parameter beschrieben, die sogenannten Bewegungsparameter.

Auf das Realignment folgt in der Regel die Koregistrierung, also der räumliche Abgleich von Volumenaufnahmen eines individuellen Probanden mit unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten. So wird zusätzlich zu den funktionellen Messungen, bei welchen eine relativ niedrige räumliche Auflösung vorliegt, meist auch eine höher aufgelöste anatomische Aufnahme (3d-Satz) gemacht. Letztere kann dann für die Koregistrierung herangezogen werden, um eine funktionelle Aktivierung später genauer anatomisch lokalisieren zu können. Zudem ist die anatomische Aufnahme im Gegensatz zur EPI-Aufnahme verzerrungsfrei und kann genutzt werden, um die Normalisierung (s.u.) der gesamten, auch der funktionellen Daten auf ein Standardgehirn zu optimieren.

Probanden unterscheiden sich in den individuellen Formen und Größen ihrer Gehirne. Für den Vergleich von Aktivierungsmustern zwischen verschiedenen Probanden ist es daher nötig, in einem sogenannten Normalisierungsschritt identische anatomische Strukturen aufeinander abzubilden. Dadurch wird die Gesamtheit der Aktivierungsbilder einer Gruppe von Probanden auch einem Voxel-weisen statistischen Vergleich zugänglich. Von Talairach und Tournoux (1988) wurde ein Hirnatlas mit einem Koordinatensystem etabliert, welches die Grundlage der gängigen Vorlagen darstellt, die zur Normalisierung verwendet werden. Der erste und weitreichende Schritt der Normalisierung verwendet eine affine Transformation. Auf dieser Grundlage können jedoch noch weitere nicht-lineare Anpassungen durchgeführt werden, wie z.B. die räumlich periodische Modulation der Bilddaten. Es kann allerdings auch eine eigene Vorlage erstellt und verwendet werden.

Der folgende Schritt in den Einzelauswertungen ist das Smoothing, die räumliche Glättung der EPI-Bilder. Der Bildgrauwert jedes Voxels wird hierbei mit dem der benachbarten Voxel verrechnet. Der Beitrag, den jedes Voxel dabei hat, wird üblicherweise durch eine dreidimensionale Gauß-Verteilung bestimmt, d.h. das zentrale Voxel hat den höchsten Beitrag. Dies wird als Faltung mit einem *Gauß-Kernel* bezeichnet. Die Glättung kann die Sensitivität der anschließenden statistischen Analyse erhöhen, da z.B. zufällige Effekte, die ein Voxel betreffen, durch die Verrechnung mit den benachbarten Voxeln herausgemittelt werden können.

4.5.2 Modellspezifikationen

Um verschiedene Hypothesen über die Ursachen des zeitlichen Verlaufs des BOLD Signals innerhalb eines Voxels zu überprüfen, wird dessen empirisch beobachteter Verlauf mit einem Modell verglichen. Dieses Modell enthält möglichst alle Informationen, die im Zusammen-

hang mit dem Experiment bekannt sind. So gehen die meisten Informationen aus dem Design hervor, wie es bereits im Vorfeld des Experiments auf Grund des eigenen Forscherinteresses und theoretischen Überlegungen entworfen wurde. Dieses Design an sich beinhaltet alle Informationen über den genauen zeitlichen Verlauf der unterschiedlichen experimentellen Bedingungen. Dazu gehören z.B. die Anzahl der verschiedenen Aktivierungs- und Baselinephasen in einem Box-Car-Design und der genaue zeitliche Verlauf der beschriebenen Bedingungen. Basierend auf diesem Wissen wird für jede der auftretenden Bedingungen ein Zeitverlauf kreiert, der nur zwischen „on“ (Vorhandensein) und „off“ (Nichtvorhandensein) der Bedingung zum gegebenen Zeitpunkt unterscheidet.

Das allgemeine lineare Modell tritt an die Stelle einer Vielzahl statistischer Tests. Das Prinzip der innerhalb dieses Modells verwendeten statistischen Tests besteht darin, beobachtete Daten in verschiedene Varianzanteile zu zerlegen, um sie miteinander zu vergleichen. Die experimentellen Daten ergeben sich in ihrer Darstellung als lineare Kombination der Prädiktoren, oder Regressoren, und dem Fehlerterm. Die Gesamtheit der Regressoren wird in der sogenannten Design-Matrix zusammengefasst, welche genauso viele Spalten besitzt wie Regressoren und so viele Zeilen wie die Anzahl der Messpunkte in der Zeitreihe. Das Bilden von Kontrasten ermöglicht es, sich auf die Prädiktoren von Interesse zu beschränken. Nicht interessierende Regressoren werden mit Null gewichtet, während die interessierenden Regressoren je nach anzustellendem Vergleich unterschiedlich gewichtet werden können. Jeder Kontrast liefert für jedes Voxel einen t-verteiltern Wert.

Die Hypothese des statistischen Tests besteht darin, dass das BOLD Signal an gegebener Stelle systematisch von der Bedingung abhängt. Sie wird anhand eines festgelegten zulässigen Fehlers 1. Art für ein Voxel verworfen oder angenommen. Am Ende der Auswertung der Daten einer Versuchsperson liegt also pro Kontrast ein solcher t-Wert für jedes einzelne Voxel eines EPI-Bilds vor. Diese Auswertung wird auch als Analyse auf der ersten Ebene bezeichnet.

4.5.3 Gruppenstatistik

Die parametrische Analyse auf der ersten Ebene erlaubt die Generalisierung auf zukünftige Wiederholungen desselben Experiments mit ein und denselben Versuchspersonen. In der Regel sind in der medizinischen und psychologischen Forschung jedoch allgemeinere Aussagen von größerem Interesse. So wäre es wünschenswert, trotz der Einschränkung der Stichpro-

bengröße, die Ergebnisse auf die entsprechende Population zufallskritisch verallgemeinern zu können. Hierfür muss eine ausreichend große Anzahl an Beobachtungen vorhanden sein, in diesem Falle ausreichend viele Probanden. Die Effektstärken der einzelnen Probanden zu einem interessierenden Kontrast in einem jeweiligen Hirnareal werden in der zweiten Ebene zusammengenommen betrachtet und die Verteilung dieser Einzelwerte pro Proband mittels t-Statistik auf signifikante Effekte untersucht. Aus solchen Tests auf der zweiten, der Gruppen-Ebene, besteht die *random-effects*-Analyse. Eine alternative Vorgehensweise besteht in der sogenannten *fixed-effects*-Analyse. Für alle Probanden der untersuchten Gruppe werden die Regressoren nebeneinander zu einer einzigen umfassenden Design-Matrix zusammengesetzt, wobei die Messungen an den jeweiligen Probanden chronologisch gestaffelt werden. Diese Methode ermöglicht allerdings keine Folgerung der Gültigkeit des Ergebnisses für die Gesamtpopulation des Probandenkollektivs.

Multiple Vergleiche

Die Problematik der multiplen Vergleiche bezieht sich auf die Tatsache, dass jedes Voxel einzeln auf statistische Signifikanz geprüft wird. Bei einer Anzahl von etwa 28.000 Voxeln innerhalb eines Gehirns werden entsprechend 28.000 Tests durchgeführt. Dies hat bei einer individuellen Irrtumswahrscheinlichkeit (Fehler 1. Art) von 0,05 für jeden einzelnen Test wiederum zur Folge, dass in ca. 1.400 Voxeln eine falsch positive Entscheidung zu erwarten ist, wobei nicht geklärt werden kann, welche Voxel das sein könnten. Zur Lösung dieses Problems gibt es verschiedene Ansätze. Die einfachste aber auch konservativste Methode ist die Bonferroni Korrektur, wonach die individuelle Irrtumswahrscheinlichkeiten der einzelnen Tests so zu wählen sind, dass ihre Summe die versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit ergibt. Bei 28.000 Voxeln würde also die Schwelle jedes einzelnen Tests von 0,05 auf 0,0000018 korrigiert. Dieses Verfahren ist für fMRT-Untersuchungen jedoch zu streng, und setzt zudem eine Unabhängigkeit der durchgeführten Tests voraus. Dies ist aber im Fall der voxelweisen Testung bei fMRT-Daten nicht gegeben. Eine weitere Möglichkeit zur Korrektur für multiples Testen bietet die so genannte Small Volume Correction (SVC), bei welcher innerhalb a priori definierter Regionen einer Bestimmten Größe (und damit einer bestimmten Anzahl von Voxeln) für multiples Testen korrigiert wird. Die Regionen werden dabei beispielsweise aufgrund ihrer Relevanz für die zu untersuchenden Parameter und anhand von Talairach-Koordinaten definiert.

B. EXPERIMENTELLER TEIL

5 Methoden

5.1 Vorausgehende Überlegungen und Fragestellungen

Zu den affektiven Symptomen schizophrener Patienten, die dem Betrachter am deutlichsten ins Auge fallen, gehören Anhedonie und verflachter, inadäquater Affekt. Subgruppen schizophrener Patienten zeichneten sich einerseits durch Schwierigkeiten aus, Emotionen bei anderen Personen zu erkennen und zu differenzieren (Emotionsdiskrimination). Andererseits tritt bei Betroffenen häufig ein Defizit im expressiven, mimischen Ausdruck von Grundemotionen (Emotionsenkodierung) auf (Aghevli et al., 2003; Davison, 1996) auf.

Moderne bildgebende Verfahren bieten eine Möglichkeit, die cerebralen Korrelate emotionalen Erlebens und Verhaltens zu spezifizieren und ihre pathophysiologische Ursachen zu verifizieren. So wurden in den letzten Jahren vielfältige Befunde unter anderem aus funktionell kernspintomographischen Studien vorgelegt. Trotz subjektiv empfundener Stimmungsänderung als Folge einer Emotionsinduktion zeigten schizophrene Patienten beispielsweise kein dem gesunden Kontrollpersonen entsprechendes cerebrales Substrat, so etwa im Bereich der Amygdala (Schneider et al., 1998).

Unklar bleibt bislang jedoch, ob diese funktionell cerebralen Auffälligkeiten schizophrener Patienten State- oder Trait-Merkmale der Erkrankung darstellen.

Im Rahmen dieser Dissertation sollten daher die cerebralen Substrate emotionalen Erlebens in verschiedenen Krankheitsstadien der Schizophrenie mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie mit dem Ziel untersucht werden, eben dieser Frage nachzugehen. Unter anderem kann das Geschlecht der untersuchten Probanden mit cerebralen Korrelaten korrelieren. In diesem Sinne wurden zunächst das subjektive Erleben und die Hirnaktivierungen gesunder, männlicher und weiblicher Kontrollpersonen untersucht. Bei (n=15) gesunden Männern und individuell nach Alter und Bildung gematchten Frauen (n=15) wurden positive und negative Emotionen seriell anhand olfaktorischer Stimuli (vergorene Hefe, Vanille, Luft) während funktioneller Messungen induziert. Die vergleichende Untersuchung zweier Gruppen unterschiedlichen Geschlechts sollte Aufschluss darüber geben, ob es sinnvoll ist, im weiteren Verlauf nur Probanden eines Geschlechts zu untersuchen.

Es folgt die Darstellung der Ergebnisse der sich anschließenden Untersuchung einer Gruppe von (n=13) langjährig erkrankten schizophrenen Patienten und ihren nicht-affizierten Brüdern (n=13). Letztere stellen eine Hoch-Risiko-Gruppe dar, da sie im Vergleich zur Normalbevölkerung ein signifikant erhöhtes Erkrankungspotential tragen. So wurde beabsichtigt, hirnfunktionelle Auffälligkeiten, die bei nicht-erkrankten Angehörigen bestehen von solchen abzugrenzen, die für bereits erkrankte Patienten spezifisch sind.

Zur Induktion von Emotionen wurden einerseits die gleichen olfaktorischen Stimuli, andererseits in einem separaten Experiment jedoch auch visuelles Stimulusmaterial verwendet. Die Induktion von Trauer und Freude erfolgte hierbei durch die Präsentation von streng standardisierten emotionalen Gesichtsausdrücken der entsprechenden emotionalen Qualität. Zum Vergleich wurden hier 26 individuell gematchte gesunde Probanden herangezogen.

Zudem wurden 12 männliche ersterkrankte schizophrene Patienten mit Hilfe der fMRT während des Erlebens von Trauer bzw. Freude untersucht. Aufgrund der Tatsache, dass diese Patienten modifizierenden Variablen wie Medikation und Psychotherapie nur in sehr begrenztem Umfang ausgesetzt waren, stellt dies eine gute Möglichkeit dar, krankheitsspezifische cerebrale Aktivierungen zu studieren. Sollten bei ersterkrankten Patienten Auffälligkeiten im subjektiven Erleben oder in den cerebralen Aktivierungsmustern vorliegen, wäre auf einen der Erkrankung zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus zu schließen, welcher unabhängig von der Erkrankungsdauer oder bestimmten Therapien ist. Zur Analyse state-abhängiger Merkmale erfolgte ein Vergleich mit den langjährig erkrankten Patienten.

Alle Untersuchungen fanden im Institut für Medizin des Forschungszentrums Jülich statt.

5.2 Hypothesen

Basierend auf den Vorüberlegungen wurden zur Klärung der Fragestellung für den experimentellen Teil der Dissertation die folgenden Hypothesen zum subjektiven Erleben und zu den cerebralen Korrelaten formuliert.

5.2.1 Hypothese zum emotionalen Erleben

Die olfaktorische bzw. visuelle Stimulation beeinflusst die Emotionalität aller untersuchten Probanden. Während die Stimulation mit Vanille bzw. freudigen Gesichtsausdrücken zum Erleben positiver Emotion führt, folgen negative Emotionen auf die Stimulation mit vergorener Hefe bzw. traurigen Gesichtern.

5.2.2 Hypothese zu Geschlechtsunterschieden bei gesunden Probanden

Gesunde Männer und Frauen zeigen als Folge der Stimulation mit Gerüchen unterschiedliche cerebrale Aktivierungsmuster. Frauen weisen in der Regel bessere olfaktorische Leistungen auf als männliche Probanden, die sich unter Umständen in differenzierteren bzw. fokussierteren cerebralen Korrelaten widerspiegeln.

5.2.3 Hypothese zu langjährig erkrankten Patienten, ihren nicht-affizierten Angehörigen und Olfaktorik

Patienten mit langjähriger Krankengeschichte weichen während der Stimulation mit vergorener Hefe bzw. Vanille in der cerebralen Aktivierung von parallelisierten Gesunden ab. Angehörige schizophrener Patienten nehmen eine Mittelstellung zwischen Patienten und Gesunden ein. Zu erwarten sind vor allem Dysfunktionen bei Patienten und Angehörigen in subkortikallimbischen, temporalen und frontalen Regionen, deren Relevanz für die Verarbeitung von Emotionen und olfaktorischen Stimuli belegt wurde.

5.2.4 Hypothese zu langjährig erkrankten Patienten, ihren nicht-affizierten Angehörigen und visueller Stimmungsinduktion

Patienten mit langjähriger Krankengeschichte weichen während des Erlebens von Trauer bzw. Freude in der cerebralen Aktivierung von parallelisierten Gesunden ab. Entsprechend publizierter Befunde sind insbesondere eine Dysfunktion der Amygdala während des Erlebens von Trauer bei schizophrenen Patienten, aber auch auffällige frontale und temporale Aktivierungen zu erwarten. Nicht-affizierte Angehörige nehmen aufgrund ihrer genetischen Belastung eine intermediäre Position zwischen Patienten und Gesunden ein.

5.2.5 Hypothese zu ersterkrankten Patienten und visuelle Stimmungsinduktion

Ersterkrankte Schizophrene zeigen während des Erlebens von Trauer und Freude vergleichbare Hirnaktivierungen wie langjährig erkrankte Patienten. Dies weist auf ein Traitmerkmal schizophrener Erkrankungen hin.

5.3 Versuchsdesign und Spezifizierung der verwendeten Aufnahmesequenzen

Es wurde beabsichtigt, hirnfunktionelle Auffälligkeiten emotionalen Erlebens ersterkrankter und langjährig erkrankter schizophrener Patienten sowie gesunder Angehöriger in vivo mit der fMRT im Vergleich zu jeweils parallelisierten gesunden Probanden nachzuweisen. Ferner

sollten gesunde Männer und Frauen miteinander verglichen werden. Hierbei kamen zwei Paradigmen zum Einsatz: Olfaktorische und visuelle Stimmungsinduktion. Im Folgenden werden die beiden Paradigmen zur Stimmungsinduktion sowie die für die Auswertung benötigte anatomische Aufnahmesequenz dargestellt, wie sie während der funktionellen Messungen zum Einsatz kamen.

5.3.1 3d-Satz

Zu Beginn der kernspintomographischen Untersuchung wurde von jedem Probanden ein dreidimensionaler Datensatz erhoben, für welchen folgende Parameter galten: Matrix: 256x256x128, sagittal, TE=4,4 ms, $\alpha=15^\circ$, FoV (Field of View) 230mm, Pixelgröße 1,15x0,9mm, Messdauer ca. 5min 53s. Die Positionierung der Schichten erfolgte parallel zu der Verbindung von anteriorer und posteriorer Kommissur (AC-PC-Linie). Die unterste Schicht lag dabei so tief, dass subkortikale Strukturen mit Sicherheit erfasst wurden.

Für die Untersuchung der erkrankten schizophrenen Patienten werden im Rahmen des laufenden multizentrischen Projektes „Kompetenznetz Schizophrenie“, aus welchem die Patienten rekrutiert wurden, zentrenübergreifend andere Parameter für den anatomischen Datensatz erhoben, so dass dies übernommen wurde. Für die Analyse der funktionellen Daten hat dies keine Bedeutung. Hier galten: 128 Schichten, 256x256x128 sagittal, FoV 230mm, TE=4,4ms, TR=11,4ms, $\alpha=15^\circ$, anschließend interpoliert für die Darstellung. Die Dauer zur Erhebung des vollständigen Datensatzes betrug ca. 10 Minuten.

5.3.2 Emotionsinduktion anhand olfaktorischer Stimuli

Vergorene Hefe, ein nicht-toxischer, nicht trigeminal-reizender Stoff (Zucco et al., 1989), wurde als Geruch mit negativ emotionaler Valenz zur Emotionsinduktion verwendet. Für die Herstellung wurden 20g frische Hefe in 200ml Wasser gelöst und für eine Woche bei konstanter Temperatur (30°C) aufbewahrt. Dies ging auf vorherige Erfahrungen der Arbeitsgruppe zurück (Schneider et al., 2000b). Als Geruch mit positiver Valenz wurde 1g Vanille, gelöst in 24ml Palatinol benutzt. Unmanipulierte Raumluft wurde als neutrale Bedingung immer zwischen den Bedingungen der Hefe- und Vanillestimulation eingesetzt. Die Stimulation erfolgte in einem Box-Car-Design (vgl. Abb. 6), so dass auf Phasen der Aktivierung (olfaktorische Stimulation) Baselinephasen folgten, in denen keine Stimulation erfolgte. Die Messung beinhaltete drei Aktivierungsphasen von je 10 Scans à 4 Sekunden.

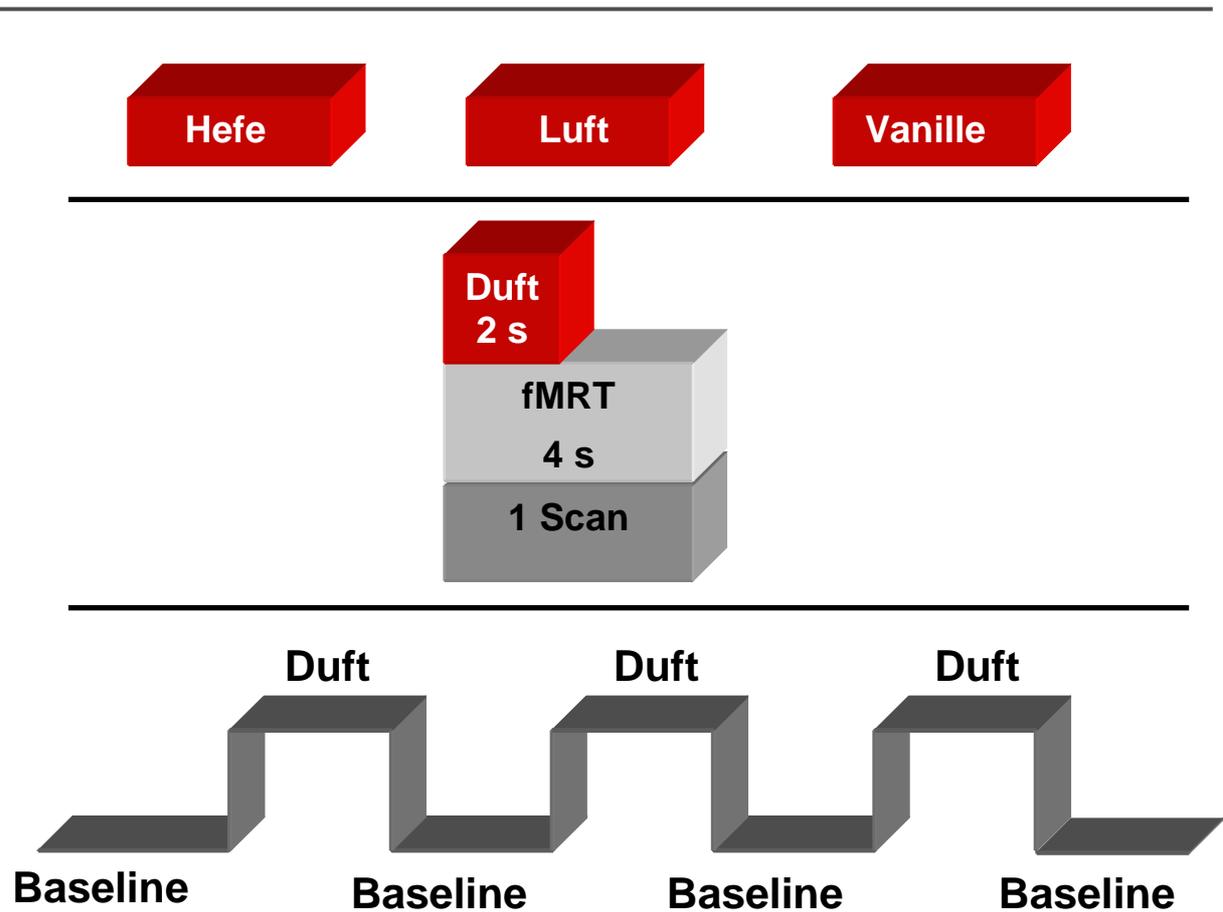


Abb. 6: Versuchsdesign zur olfaktorischen Stimulation

Vor und nach jeder Aktivierungsphase wurde eine Baselinephase von ebenfalls 10 Scans (1. Baseline plus 3 Scans, die verworfen wurden) durchgeführt. Für die statistische Analyse erfolgte der Vergleich Baseline- und Aktivierungsphasen.

Innerhalb der Aktivierungsphasen wurde pro viersekündigen Scan für zwei Sekunden der Duft mit konstanter Temperatur und konstantem Druck in die Schläuche und so direkt vor das rechte Nasenloch des Probanden geleitet. Es folgten jeweils zwei Sekunden ohne sensorische Stimulation um die häufig beschriebenen Habituationstendenzen (Fischer et al., 2003; Poellinger et al., 2001; Sobel et al., 2000; Phillips et al., 2001) beteiligter cerebraler Korrelate zu minimieren (siehe Abb. 6). Die olfaktorische Stimulation erfolgte PC-gesteuert mit Hilfe eines Olfaktometers (vgl. Abb. 7).



Abb. 7: Olfaktometer zur Computer-gesteuerten Stimulation mit Gerüchen der Arbeitsgruppe Schneider

Vor Beginn des Experiments und im Anschluss an jede Versuchsbedingung (Stimulation mit Vanille, Hefe, Luft) erfolgte eine Einschätzung der Gerüche und der erlebten Emotionalität durch die Probanden. Die Rating-Skalen PANAS (Watson et al., 1988) und ESR (Schneider et al., 1994) wurden verwendet, um das subjektive emotionale Erleben der Probanden zu erfassen. Mittels des Self-Assessment-Manikins (SAM, Bradley & Lang, 1994) schätzten die Probanden die dargebotenen Gerüche in Bezug auf ihre Intensität und Valenz, sowie das dadurch erlebte Arousal (Erregung/Nervosität) ein.

Für die funktionellen Aufnahmen wurden EPI-Messungen durchgeführt. Es galten für alle Probanden folgende Parameter: Matrix: 64x64, TE=66ms, $\alpha=90^\circ$, 30 Schichten, Schichtdicke 3mm, Voxelgröße $3 \times 3 \times 4 \text{mm}^3$, TR=4s. Die Schichten wurden wiederum parallel zur Verbindung von anteriorer und posteriorer Kommissur (AC-PC) gelegt und bedeckten in jedem Falle subkortikale Strukturen. Die Gesamtzahl der Aufnahmen pro Bedingung [Hefe, Luft, Vanille] betrug 73, wobei die ersten drei Scans verworfen wurden. Für die in Anschluss an jede Bedingung [Vanille, Hefe, Luft] Befragung wurden etwa 4 Minuten benötigt.

Neutrale Raumluft wurde jeweils zwischen den Bedingungen Hefe und Vanille gegeben, um etwaige Transfereffekte zu minimieren. Die Bedingungen Hefe und Vanille wurden über die Versuchspersonen permutiert.

5.3.3 Emotionsinduktion anhand visueller Stimuli

Der Versuch beinhaltete die standardisierte Emotionsinduktion für Freude und Trauer in permutierter Reihenfolge während funktionell kernspintomographischer Messungen. Die Emotionsinduktion erfolgte mit Hilfe eines standardisierten und später auf deutsche Verhältnisse übertragenen Verfahrens der Emotionsinduktion (Schneider et al., 1994; siehe 1.1.1.1). Zwischen beiden Emotionsinduktionsaufgaben [Freude, Trauer] wurde den Probanden eine nicht-emotionale, kognitive Kontrollaufgabe mit dem gleichen emotionalen Stimulusmaterial zur Geschlechtsdiskrimination zum Ausschluss von Transfereffekte gestellt.

Für die funktionellen Aufnahmen wurden EPI-Messungen durchgeführt. Es galten für alle Probanden folgende Parameter: Matrix: 64x64, TE=66ms, $\alpha=90^\circ$, 30 Schichten, Schichtdicke 3mm, Voxelgröße $3 \times 3 \times 4 \text{mm}^3$, TR=4s. Die Gesamtzahl der Aufnahmen pro Bedingung [Freude, Trauer, Kognition] betrug 108. Es resultierte eine Dauer von 7min 12s pro Bedingung. Die Befragung zwischen den einzelnen Versuchsbedingungen dauerte etwa 3 Minuten.

Als Versuchsdesign während funktionell kernspintomographischer Messungen war als Box-Car-Design angelegt (Abb. 8). Auf eine 60 Sekunden dauernde Ruhephase (Baseline, 15 Scans) folgte eine Stimulationsphase von 60 Sekunden (15 Scans).

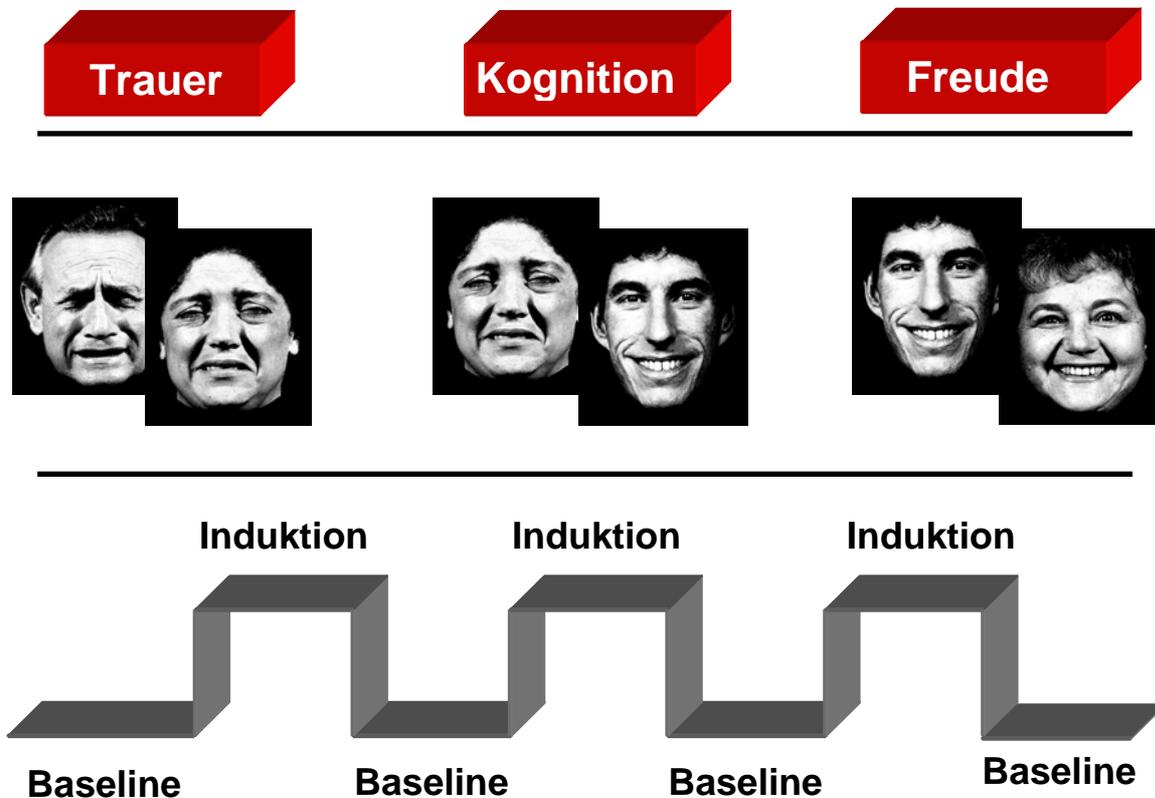


Abb. 8 Versuchsdesign zur Emotionsinduktion. Durchgeführt wurde je ein Durchgang Trauer, Kognition und Trauer, die jeweils drei Aktivierungs- und vier Baseline/Ruhephasen enthielten.

Jede der drei Bedingungen (*Freude, Trauer, Kognition*) bestand aus drei Phasen der Stimulation sowie aus vier Baselinephasen (vor jeder Stimulationsphase sowie im Anschluss an das letzte Intervall). Die erste Baseline (*vor* der ersten Stimulationsphase) enthielt jeweils zusätzlich drei Messzeitpunkte, die für die Auswertung automatisch verworfen wurden. In den Induktionsdurchgängen hatten die Probanden die Aufgabe, alles zu tun, um sich freudig bzw. traurig zu fühlen, wobei die visuellen Stimuli als Hilfestellung dienten und in selbstgewählter Geschwindigkeit über beidseitigen Tastendruck weitertransportiert werden konnten. Während der jeweiligen Baselinephasen hatten die Probanden die Aufgabe, bei geöffneten Augen ruhig liegenzubleiben und nichts Besonderes zu denken, während die Hirnaktivität weiterhin aufgezeichnet wurde. Vor Beginn des Experiments und im Anschluss an jede der drei Versuchsbedingungen erfolgte eine Selbsteinschätzung des emotionalen Zustandes durch die Probanden. Hierzu wurden die standardisierten Rating-Skalen PANAS (Watson et al., 1988) und ESR (Schneider et al., 1994) verwendet.

5.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Für alle Untersuchungen galten für die teilnehmenden Probanden die folgenden Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 18 und 50 Jahren.
- Keine metallischen Gegenstände im Körper, wie beispielsweise Herzschrittmacher oder Gefäßclips.
- Einbussen der Sehstärke bis maximal ± 2 dpt.
- Keine Erkrankung, die den cerebralen Metabolismus verändern (Hypertension, Erkrankungen der Lungen, des Herzens, der Nieren, Drogenabhängigkeit usw.).
- Keine neurologischen Erkrankungen. Bei Angehörigen und Gesunden: Keinerlei psychiatrische Erkrankung in der Vorgeschichte. Bei Gesunden zusätzlich: Keine psychiatrische Erkrankung bei Familienmitgliedern.
- Rechtshändigkeit, getestet mit Hilfe des Edinburgh Inventory (Oldfield, 1971)
- Es wurden nur Probanden eingeschlossen, die die vergorene Hefe als unangenehm und die Vanille als angenehm bewerteten, und die beide Gerüche deutlich wahrnehmen konnten. Vor der fMRT wurden jenen Probanden daher die verwendeten Gerüche dargeboten, wobei die Intensität und Valenz eingestuft werden mussten.

5.5 Versuchsablauf

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von Anfang 2000 bis Ende 2003. Die kernspintomographischen Untersuchungen fanden im Institut für Medizin (IME) des Forschungszentrums Jülich statt. Nach der anfänglichen Begrüßung des Probanden wurden zunächst einige Frage- bzw. Informationsbögen in Form eines strukturierten Interviews bearbeitet. Zu den Frage- und Informationsblättern gehörten:

- Ein selbstentwickelter Fragebogen zu soziodemographischen und biographischen Daten, je nach Zugehörigkeit des Probanden zu einer der Experimentalgruppen.
- Händigkeitsfragebogen "Edinburgh Inventory" nach Oldfield (1971).
- Ein selbstentwickelter Fragebogen zum etwaigen Ausschluss aufgrund medizinischer Indikation.

-
- Informationsblatt über den Ablauf der Untersuchung.
 - Aufklärungsbogen des Medizinischen Instituts des Forschungszentrum Jülich bezüglich der Teilnahme an funktionell kernspintomographischen Untersuchungen.

Im Anschluss an die Bearbeitung der oben genannten Bögen wurde der Proband ausführlich über den Ablauf der folgenden Messung informiert und hierfür instruiert. Es wurde eine schriftliche Einverständniserklärung des Probanden zur freiwilligen Teilnahme an der Untersuchung eingeholt, mit dem Hinweis, jederzeit ohne persönliche Nachteile von der Untersuchung zurücktreten zu können. Vor Beginn der kernspintomographischen Untersuchung mussten die Probanden alle metallischen Teile an Körper und Kleidung wie Schmuck, Uhr, Brieftasche etc. ablegen. Der Proband legte einen Hörschutz und einen Kopfhörer an, über den auch eine Kommunikation mit der Medizinisch-Technischen-Assistentin bzw. der Versuchsleiterin möglich war. Während laufender Messung war aufgrund der Lautstärke der Messung eine Kommunikation zwischen Proband und Versuchsleiterin kaum möglich. Für etwaige Notfälle befand sich deshalb ein Notfallball in Griffnähe des Probanden, welcher bei Druck einen lauten Signalton auslöste und die Messung sofort stoppte.

Zu den für die Versuche nötigen Apparaturen gehörte für alle Probanden eine Leinwand, auf die im Verlauf des Experiments die visuellen Stimuli und Skalen projiziert wurden. Die Probanden konnten diese im Schulterbereich befestigte Leinwand über einen an der Kopfspule fixierten und einstellbaren Spiegel sehen. Diejenigen Probanden, die visuell stimuliert wurden, erhielten in jede Hand ein Reaktionsgerät (Lumi Touch®), so dass eine Reaktion mit Druck des Zeigefingers möglich war; im Allgemeinen zum Weitertransport der Dias während der visuellen Stimulationsbedingungen.

Die für die olfaktorische Stimulation benötigten Teflon-Schläuche zur Leitung der Gerüche wurden bei den an dieser Studie teilnehmenden Probanden bereits vor der 3d-Messung vor dem rechten Nasenloch befestigt.

5.6 Datenanalyse

5.6.1 Subjektive Daten

Für alle subjektiven Daten werden im Text Mittelwerte (M) \pm Standardabweichungen (SD) angegeben, während die Abbildungen Mittelwerte und Standardfehler (SE) beinhalten.

Self-Assessment-Manikin (SAM)

Beim SAM (Bradley & Lang 1994; vgl. Abb. 9) handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der Dimensionen Valenz (bipolare 5-stufige Ratingskala; 1=sehr angenehm,..., 5=sehr unangenehm), Erregung/Arousal (unipolare 5-stufige Skala; 1=sehr aufgeregt,..., 5=ruhig, gelassen) und Intensität (10-stufige Skala; 1=keine Wahrnehmung,...,10=extreme Wahrnehmung). Der SAM wurden im Anschluss an jede olfaktorische Bedingung [Hefe, neutrale Raumluft, Vanille] mit der Instruktion vorgegeben wurde, den zuvor wahrgenommenen Geruch einzuschätzen.

Zur Analyse der subjektiven Daten, die mittels des SAMs erhoben wurden, wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit den Faktoren *Gruppe* (bzw. *Geschlecht* für die Untersuchung der Geschlechtsunterschiede) und *Bedingung* [Hefe, Luft, Vanille] mit Messwiederholung auf dem Faktor *Bedingung* gerechnet.

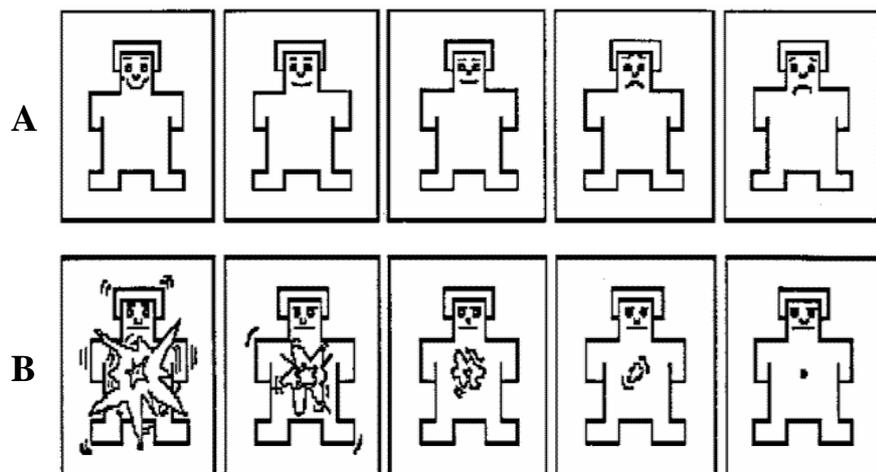


Abb. 9: SAM. Self Assessment Manikin, anhand derer die nicht-verbale Erfassung der empfundenen Valenz (A) und Erregung (B) erfolgt. (Nicht dargestellt: Intensitäts-Rating, erfolgt ohne Grafikvorgabe auf einer Skala von 1 bis 10) Nach Bradley & Lang (1994)

Positive and Negative Affect Scale (PANAS)

Die PANAS setzt sich aus 10 positiven und 10 negativen Items zusammen, die auf einer 5-stufigen Skala eingeschätzt werden (1=gar nicht, .. 3= mittel, ..5=extrem; vgl. Abb. 10), und für welche ein positiver und ein negativer Summenwert berechnet werden.

Für die PANAS wurde eine dreifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren *Gruppe* bzw. *Geschlecht*, *Bedingung* [Hefe, Luft, Vanille; bzw. Freude, Kognition, Trauer] und *Emotion* [positiv, negativ] mit Messwiederholung auf den Faktoren *Bedingung* und *Emotion* berechnet um bestehende Effekte aufzuklären.

	GAR NICHT	EIN WENIG	MITTEL	ZIEMLICH	EXTREM
Interessiert	1	2	3	4	5
Bekümmert	1	2	3	4	5
Angeregt	1	2	3	4	5
Beunruhigt	1	2	3	4	5
Stark	1	2	3	4	5
Schuldig	1	2	3	4	5
Erschreckt	1	2	3	4	5
Feindselig	1	2	3	4	5
Begeistert	1	2	3	4	5
Stolz	1	2	3	4	5
Reizbar	1	2	3	4	5
Wachsam	1	2	3	4	5
Beschämt	1	2	3	4	5
Schwungvoll	1	2	3	4	5
Nervös	1	2	3	4	5
Entschlossen	1	2	3	4	5
Aufmerksam	1	2	3	4	5
Ängstlich	1	2	3	4	5
Aktiv	1	2	3	4	5
Furchtsam	1	2	3	4	5

Abb. 10: PANAS. Positive and Negative Affect Scale nach Watson et al., 1988.

Emotional Self Rating (ESR)

Mit Hilfe der ESR erfolgte eine Einschätzung der subjektiv erlebten Basisemotionen Ärger, Ekel, Freude, Trauer, Überraschung und Furcht auf einer 5-stufigen Skala (Abb. 11).

	GAR NICHT	EIN WENIG	MITTEL	ZIEMLICH	EXTREM
Ärger	1	2	3	4	5
Freude	1	2	3	4	5
Trauer	1	2	3	4	5
Ekel	1	2	3	4	5
Überraschung	1	2	3	4	5
Furcht	1	2	3	4	5

Abb. 11: ESR. Emotional Self Rating nach Schneider et al., 1994.

Für die Experimente mit visueller Stimulation gingen hypothesengeleitet nur die Angaben der Probanden zur empfundenen Freude und Trauer in die Analysen mit ein. Da bei der olfaktorischen Stimulation positive und negative Emotionen, nicht aber spezifische Basisemotionen induziert werden sollen, wurden hier die Angaben zu allen sechs Emotionen ausgewertet.

Die Einschätzungen, die die Probanden in der ESR angaben, wurden mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren *Gruppe* bzw. *Geschlecht* und *Bedingung* [Hefe, Luft, Vanille; bzw. Freude, Kognition, Trauer] mit Messwiederholung auf dem Faktor *Bedingung* auf statistische Signifikanz geprüft.

Post hoc-Tests

Scheffé-post-hoc Tests wurden jeweils zur weiteren Aufklärung der Effekte verwendet. Allgemein wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 akzeptiert.

5.6.2 Funktionelle Daten

Die Auswertung der fMRT-Daten erfolgte mit Hilfe des international anerkannten Softwarepackets SPM99 (Statistical Parametric Mapping), was eine hohe Auswertungsobjektivität sicherstellt. Es handelt sich hierbei um ein vielfach verwendetes Programm zur Datenaufbereitung und statistischen Analyse u.a. funktionell kernspintomographischer Daten.

Für die Einzelauswertung der funktionellen Datensätze erfolgte zuerst das Realignment, also die Bewegungskorrektur (vgl. 4.5.1). Hierfür wurde das zehnte funktionelle Bild als Referenzbild gewählt, so dass Artefakte, die aufgrund einer möglicherweise zu Beginn der Messungen ausgelösten Bewegung des Probanden, beispielsweise als Folge eines stärkeren Schreckreflexes, reduziert werden konnten. Bei der anschließenden Koregistrierung wurden das EPI-Bild (funktionelles Mittelwertbild) und das T1-Bild (anatomisches 3d-Bild) aneinander angepasst. Hiernach folgte die Normalisierung der Daten (Filter: 2x2x2mm), also die Anpassung des funktionellen Mittelwertbildes an das Template. Eine räumliche Glättung aller normalisierten Bilder schloss sich beim Smoothing mit einem 10mm Gaußschen Filter an.

Der Einzelstatistik lag eine Regression des Signalverlaufs mit der vorgegebenen Stimulusfunktion zugrunde, d.h. ein verzögertes Box-Car-Design, gefaltet mit der hämodynamischen Antwortfunktion. Im letzten Schritt der Einzelanalysen erfolgte eine Berechnung der Einzelkontraste. Hierzu wurden jeweils die Bedingungen der negativen Valenz [Hefe bzw. Trauer] und der positiven Valenz [Vanille bzw. Freude] der Kontrollbedingung gegenübergestellt. Somit konnte der Effekt auf die cerebralen Aktivierungsmuster, welcher durch die rein nicht-emotionale Bedingung (Luftstrom einer bestimmten Temperatur, eines bestimmten Drucks bei Luft bzw. kognitive Bearbeitung emotionaler Bilder) hervorgerufen wurde, extrahiert werden.

Die Einzelstatistiken gingen in Form ihrer Einzelkontraste in die jeweiligen Gruppenanalysen ein. Die Gruppenstatistiken basierten dabei auf einem Random-Effect-Modell. Für die auf die Einzelauswertungen folgenden direkten Gruppenvergleiche (z.B. Frauen vs. Männer) wurde ein Signifikanzniveau von $p=0,01$ gewählt um die Sensitivität für Aktivierungen in subkortikal-limbischen Strukturen zu maximieren, wobei aktivierte Cluster unter einer Größe von drei Voxeln unberücksichtigt blieben (extent threshold = 3).

Die Gruppenunterschiede wurden in definierten Regionen (Volume of Interest, VOI) analysiert, wobei diese aufgrund ihrer Relevanz für emotionale und olfaktorische Prozesse und für die Pathophysiologie schizophrener Erkrankungen ausgewählt wurden: Die Amygdala erhält direkte Afferenzen aus dem olfaktorischen System (vgl. 2.1.) und spielt, wie ausführlich beschrieben wurde, für emotionale Prozesse eine entscheidende Rolle (Schneider et al., 2000a, 2000b, 1999b, 1998). Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass schizophrene Patienten eine Dysfunktion des Mandelkerns aufweisen (Schneider et al., 1998). Letzteres trifft auch für die anderen Hirnregionen zu, die als VOIs in die Analyse der hirnfunktionellen Daten eingingen (vgl. 1.1): Precuneus, Hippocampus, Thalamus, Insula, Nucleus accumbens, anterior cingulärer Kortex, orbitofrontaler und dorsolateral präfrontaler Kortex sowie temporaler Kortex. Die Insula spielt vor allem bei der Verarbeitung von Ekel eine entscheidende Rolle (Wicker et al., 2003; Phillips et al., 1998a), eine Emotion, die auch durch die verwendete vergorene Hefe induziert wird (Schneider et al., 2000b, 1999a). Der Nucleus accumbens ist in die Verarbeitung positiven (Berridge et al., 2003) und negativen (Paradiso et al., 1999) Affektes involviert. Orbitofrontaler Kortex, Hippocampus, Insula, cingulärer Kortex und Thalamus stellen sekundäre olfaktorische Areale dar und erhalten Informationen vom primären olfaktorischen Kortex (Wiesmann et al., 2001). Das anteriore Cingulum und der präfrontale Kortex sind Teil eines cerebralen Netzwerkes, welches an der emotionalen Verarbeitung und an emotional-kognitiven Interaktionen beteiligt ist (Gundel et al., 2003; Zubieta et al., 2003). Aktivierungen des temporalen Kortex wurden während emotionaler und olfaktorischer Prozesse beschrieben (Gundel et al., 2003; Mitchell et al., 2003; Levy et al., 1997). Dem Cuneus/Precuneus kommt vor allem bei der Verarbeitung negativer Emotionen eine wichtige Rolle zu.

Die VOIs bildeten jeweils um ein anatomisch anhand des Talairach-Atlas definiertes Zentrum (X-, Y- und Z-Koordinaten im Talairachraum) ein Volumen mit einem Radius von 10mm. Der dorsolaterale Kortex und cinguläre Areale wurden aufgrund ihrer Größe in zwei VOIs unterteilt. Für jede VOI wurde mittels SPM99 bilateral eine Small Volume Correction (SVC)

durchgeführt, bei welcher die Gruppenunterschiede innerhalb der VOI auf statistische Signifikanz getestet wurden. Die Signifikanzschwelle lag hier bei $p=0,05$, korrigiert auf Voxel-Ebene. Für die einzelnen Studien wurden alle Aktivierungen innerhalb der definierten VOIs beschrieben, wobei signifikante Aktivierungen ($p<0,05$) in den Tabellen markiert sind.

6 Ergebnisse

6.1 Emotionsinduktion anhand olfaktorischer Stimuli

6.1.1 Geschlechtsunterschiede

6.1.1.1 Probanden

Es wurden 15 gesunde rechtshändige Männer und ebenso viele nach Alter (± 1 Jahr) und Bildung (± 1 Jahr) gematchte gesunde Frauen mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie untersucht, während über olfaktorische Stimuli Emotionen induziert wurden. Die Probanden wurden umfangreich gescreent und untersucht, wobei ein besonderes Augenmerk auf Erkrankungen lag, die den cerebralen Metabolismus verändern könnten. Keiner der teilnehmenden Probanden wies eine psychiatrische Erkrankung auf oder hatte ein blutsverwandtes Familienmitglied mit einer solchen Erkrankung. Es wurde das unter 5.3.2 beschriebene Paradigma verwendet, wobei vergorene Hefe zur Induktion negativer Emotionen, Vanille zur Induktion positiver Emotionen, sowie neutrale Raumluft zur Kontrolle eingesetzt wurden. Die untersuchten Männer waren im Mittel 36,7 ($\pm 7,63$ (Mittelwert $M \pm$ Standardabweichung SD); Range 21-46) Jahre alt und hatten eine 11,53 ($\pm 2,39$; Range 9-18) jährige schulisch-universitäre Bildung absolviert. Die Frauen waren im Mittel 36,8 ($\pm 7,66$; Range 21-47) Jahre alt und konnten eine durchschnittliche Bildung von 10,08 ($\pm 1,52$; Range 9-13) Jahren aufweisen.

T-Tests ergaben, dass zwischen beiden Gruppen [Männer, Frauen] erwartungsgemäß keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters und der Bildung bestanden [*Alter*: $t(28)=-0,02$; $p=0,98$; n.s. und *Bildung* $t(28)=1,04$; $p=0,32$; n.s.].

6.1.1.2 Subjektive Daten

Die folgende Tabelle enthält für die beiden Geschlechter getrennt die mittleren Einschätzungen der Probanden für die drei Experimentalbedingungen für die einzelnen verwendeten Skalen.

		Männer		Frauen	
		M	SD	M	SD
SAM Valenz	Hefe	4,33	0,82	4,13	0,10
	Luft	3,00	0,53	1,93	0,80
	Vanille	2,60	0,74	2,07	0,80
SAM Arousal	Hefe	2,80	1,08	3,67	1,11
	Luft	4,13	1,13	4,60	0,74
	Vanille	3,73	0,80	4,47	1,00
SAM Intensität	Hefe	7,40	2,23	7,40	2,53
	Luft	4,13	2,44	2,73	1,62
	Vanille	4,93	1,49	5,20	2,39
PANAS negativ	Hefe	16,20	5,93	14,07	4,90
	Luft	13,47	4,90	11,80	3,12
	Vanille	12,20	2,46	11,27	2,12
PANAS positiv	Hefe	22,47	5,07	21,60	6,51
	Luft	23,87	5,69	22,87	7,88
	Vanille	24,20	6,43	23,40	7,34
ESR Ärger	Hefe	1,93	1,10	1,67	1,05
	Luft	1,40	0,91	1,07	0,26
	Vanille	1,13	0,52	1,00	0,00
ESR Ekel	Hefe	3,00	1,31	2,87	1,73
	Luft	1,13	0,52	1,00	0,00
	Vanille	1,20	0,41	1,13	0,52
ESR Freude	Hefe	1,20	0,56	1,13	0,52
	Luft	1,53	0,83	1,67	1,05
	Vanille	2,00	1,00	1,73	1,16
ESR Trauer	Hefe	1,40	0,74	1,13	0,90
	Luft	1,00	0,00	1,00	0,00
	Vanille	1,00	0,00	1,00	0,00
ESR Überraschung	Hefe	2,00	0,93	2,07	0,88
	Luft	1,60	0,74	2,07	1,10
	Vanille	1,93	0,80	1,67	0,72
ESR Furcht	Hefe	1,33	0,62	1,47	0,92
	Luft	1,20	0,56	1,07	0,26
	Vanille	1,13	0,51	1,07	0,27

Tab. 1: Subjektive Daten der untersuchten Männer und Frauen für SAM, PANAS und ESR.

Self-Assessment-Manikin (SAM) – Ratings

Die im Anschluss an jede Versuchsbedingung durchgeführte Valenz-Einschätzung der Gerüche mit Hilfe des SAMs ergab in der ANOVA nur einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor *Geschlecht* [$F(1,28)=11,60$; $p=0,002$] sowie einen Haupteffekt der *Bedingung* [$F(2,28)=41,58$; $p=0,0001$]. Es

zeigte sich keine signifikante Interaktion. Männer und Frauen unterschieden sich demnach hinsichtlich ihrer Valenzeinschätzungen, und dies unabhängig von der Bedingung. Frauen empfanden alle Gerüche als angenehmer als Männer (vgl. Abb. 12). Post hoc Tests ergaben, dass generell Hefe und Luft ($p=0,001$) sowie Hefe und Vanille ($p=0,001$) signifikant unterschiedlich eingeschätzt wurden, während sich die Einschätzungen von Luft und Vanille nicht signifikant unterschieden. Hefe wurde von beiden Geschlechtern als negativer eingeschätzt als Vanille bzw. Luft (Abb. 12).

Das erlebte Arousal zeigte sich abhängig von dem *Geschlecht* [$F(1,28)=6,89$; $p=0,0139$] und der *Bedingung* [$F(2,28)=10,29$; $p=0,0004$]. Frauen beschrieben dabei über alle Bedingungen hinweg weniger Arousal als Männer (Abb. 13). Männer und Frauen gaben zudem mehr Arousal während der Stimulation mit Hefe im Vergleich zur Stimulation mit Luft ($p=0,0005$), sowie verglichen mit der Vanille ($p=0,0018$) an.

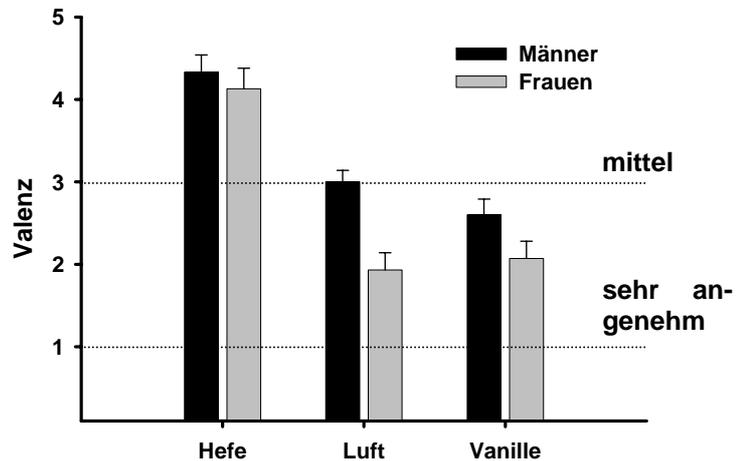


Abb. 12: Einschätzung der Valenz bei Männern und Frauen mit Hilfe des SAM

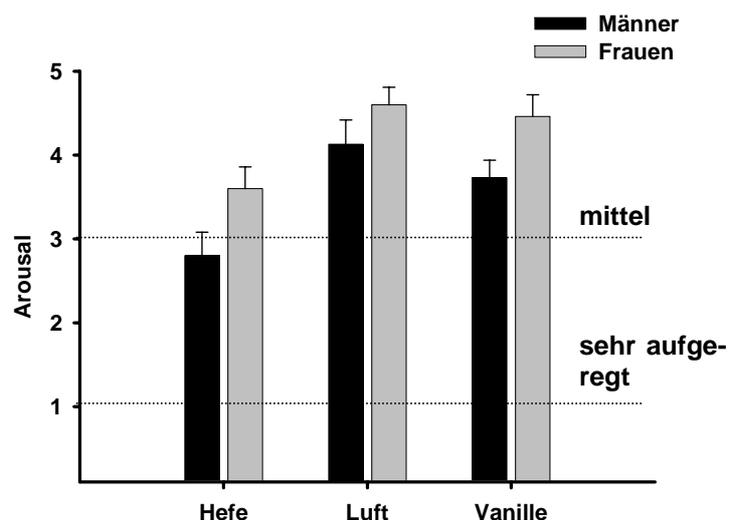


Abb. 13: Einschätzung des Arousal bei Männern und Frauen mit Hilfe des SAM

Die Einschätzungen für Vanille und Luft unterschieden sich wiederum nicht signifikant. Für die Beurteilung der Intensität der wahrgenommenen Gerüche zeigte sich kein Haupteffekt des Faktors *Geschlecht* [$F(1,28)=0,73$; $p=0,39$; n.s.], jedoch wurde der Haupteffekt *Bedingung* [Hefe, Luft, Vanille] signifikant [$F(2,28)=22,92$; $p=0,0001$]. Post hoc Tests ergaben, dass Männer und Frauen die Hefe, verglichen mit Luft ($p=0,001$) und Vanille ($p=0,001$) intensiver empfanden. Vanille wurde zudem intensiver bewertet als Luft ($p=0,033$). Die Interaktion wurde wiederum nicht signifikant.

Positive And Negative Affect Scale (PANAS) - Ratings

Die 3-faktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren *Geschlecht*, *Bedingung* [Hefe, Luft, Vanille] und *Emotion* [positiv, negativ] mit Messwiederholung auf den Faktoren *Bedingung* und *Emotion* ergab für die Daten der PANAS einen signifikanten Haupteffekt *Emotion* [$F(1,28)=73,30$; $p=0,001$]. Die Interaktion *Bedingung x Emotion* wurde ebenfalls signifikant [$F(2,28)=11,23$; $p=0,0003$] und zeigte den angestrebten Emotionsinduktionseffekt. In der Hefebedingung kam es den post hoc Tests zufolge zu mehr negativem Affekt als während Luft ($p=0,0407$) und Vanille ($p=0,0247$). Der positive Affekt unterschied sich in den Bedingungen Hefe und Luft bzw. Hefe und Vanille sich jeweils nicht signifikant. Der positive sowie der negative Affekt zeigten in den Bedingungen Vanille und Luft keine signifikanten Unterschiede. Es wurde kein weiterer Effekt und keine weitere Interaktion signifikant.

Emotional Self Rating (ESR) - Ratings

Eine 2-faktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung auf dem Faktor *Bedingung* [Hefe, Luft, Vanille] zeigte für Ärger [$F(2,28)=8,68$; $p=0,0012$), Ekel [$F(2,28)=23,86$; $p=0,0001$] und Freude [$F(2,28)=8,64$; $p=0,0012$] einen signifikanten Haupteffekt der *Bedingung*, während der Haupteffekt *Geschlecht* nicht signifikant wurde. Männer und Frauen unterschieden sich demnach nicht im Erleben der genannten Emotionen. Im Vergleich mit Luft ($p=0,0001$) und Vanille ($p=0,0001$) kam es in der Hefebedingung zudem zu einer stärkeren Empfindung von Ekel (Abb. 14). Die Einschätzung der erlebten

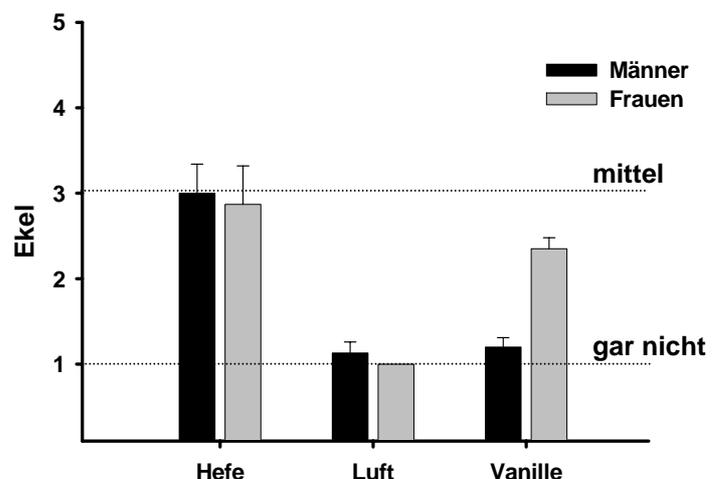


Abb. 14: Ekel-Ratings bei Männern und Frauen, erhoben mit der ESR

Freude unterschied sich zwischen den Bedingungen Hefe und Luft ($p=0,047$) bzw. Hefe und Vanille ($p=0,0012$), wobei während der Stimulation mit Hefe jeweils weniger Freude empfunden worden war. Die Stimulation mit Hefe führte zu mehr Ärger als die Stimulation mit Luft ($p=0,146$) bzw. Vanille ($p=0,0016$). Für Furcht, Trauer und Überraschung wurden keine Effekte signifikant.

6.1.1.3 Funktionelle Daten

Es sollen zunächst die Gruppenvergleiche für die Stimulation mit vergorener Hefe vs. Luft und im Anschluss für Vanille vs. Luft vorgestellt werden, wobei jeweils zuerst die Mehraktivierungen der Männer (Kontrast Männer vs. Frauen) und danach die Mehraktivierungen der Frauen (Frauen vs. Männer) beschrieben werden.

Hefe vs. Luft, Männer vs. Frauen

Die Small Volume Correction ergab für den Kontrast Hefe vs. Luft keine signifikante Mehraktivierungen bei Männern verglichen mit Frauen. Jedoch konnte eine nicht-signifikante, trendmäßige Hyperaktivierung im Bereich der rechten Insula beobachtet werden (vgl. Tab. 2).

REGION	SEITE	X	Y	Z	N	SPM {T}	P
Insula	R	36	-30	18	11	2,78	0,130

Tab. 2: SPM-Ergebnisse. Vergleich gesunder Männer und Frauen (Männer vs. Frauen), Hefe vs. Luft. Signifikanz-Schwelle $p=0,05$ korrigiert auf Voxel-Level.

Hefe vs. Luft, Frauen vs. Männer

Wie der regionale Analyseansatz für die Aktivierungen innerhalb der definierten Volumes of Interest (VOI) zeigte, kam es bei den untersuchten gesunden Frauen im Vergleich zu den gematchten gesunden Männern zu einer signifikanten Mehraktivierungen des rechten dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPF, siehe Abb. 15). Aktivierungen im linken Orbitofrontalkortex (OFK), rechten anterioren Cingulum sowie im linken Nucleus accumbens zeigten einen Trend zur statistischen Signifikanz (Tab. 3).

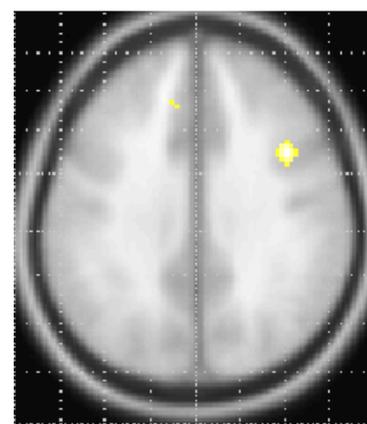


Abb. 15: SPM-Ergebnisse. Mehraktivierungen gesunder Frauen für den Kontrast Hefe vs. Luft im rechten DLPF. Signifikanz-Schwelle $p=0,05$ korrigiert

REGION	SEITE	X	Y	Z	N	SPM {T}	P
DLPF	R	40	12	34	18	3,57	0,031
OFK	L	-18	46	-4	15	2,77	0,131
Anteriores Cingulum	R	12	40	18	1	2,51	0,193
Nucleus accumbens	L	-12	10	4	22	3,05	0,083

Tab. 3: SPM-Ergebnisse. Vergleich der gesunden Frauen und Männer (Frauen vs. Männer) für den Kontrast Hefe vs. Luft. Signifikanz-Schwelle $p=0,05$ korrigiert auf Voxel-Level.

Vanille vs. Luft, Männer vs. Frauen

Ähnlich dem Kontrast Hefe vs. Luft zeigten sich als Folge der Stimulation mit Vanille (Vanille vs. Luft) beim Kontrast Männer vs. Frauen keine signifikanten Mehraktivierungen bei Männern. Bilateral konnte jedoch eine nicht-signifikante Mehraktivierung der Inselregion bei Männern beschrieben werden. Die linke Insel-Aktivierung wies dabei einen Trend zur statistischen Signifikanz auf ($p=0,099$; vgl. Tab. 4). Ferner kam es zu einer linkslateralen Hyperaktivierung des Hippocampus-Komplexes.

REGION	SEITE	X	Y	Z	N	SPM {T}	P
Insula	R	40	-30	30	1	2,71	0,156
	L	-34	-24	24	5	2,99	0,099
Hippocampus	L	-20	-18	-12	9	2,63	0,174

Tab. 4: SPM-Ergebnisse. Vergleich gesunder Männer und Frauen (Männer vs. Frauen) für den Kontrast Vanille vs. Luft. Signifikanz-Schwelle $p=0,05$ korrigiert auf Voxel-Level.

Vanille vs. Luft, Frauen vs. Männer

In der Gruppe der Frauen kam es im Vergleich zu gematchten Männern für den Kontrast Vanille vs. Luft nicht zu signifikanten Unterschieden in der Hirnaktivierung. Allerdings konnten nicht-signifikante Mehraktivierungen des linken dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPF), des linken Orbitofrontalkortex (OFK), des linken Thalamus und eine bilaterale Mehraktivierung des Nucleus accumbens bei Frauen nachgewiesen werden (Tab. 5).

REGION	SEITE	X	Y	Z	N	SPM {T}	P
DLPF	L	-34	24	34	9	2,81	0,132
OFK	L	-18	46	-4	11	2,79	0,137
Thalamus	L	-6	-6	4	2	2,75	0,146
Nucleus accumbens	R	16	14	2	12	3,15	0,075
	L	-12	10	-2	10	2,68	0,163

Tab. 5: SPM-Ergebnisse. Vergleich gesunder Frauen und Männer (Frauen vs. Männer) für den Kontrast Vanille vs. Luft. Signifikanz-Schwelle $p=0,05$ korrigiert auf Voxel-Level.

6.1.1.4 Diskussion der Ergebnisse

Subjektives Erleben

Wie die subjektiven Daten zeigten, führte die Stimulation mit Hefe zu einer veränderten Emotionalität und verifizierte damit den angestrebten Emotionsinduktionseffekt. Männer und Frauen gaben an, während der Hefebedingung mehr Ekel als während der Stimulation mit Vanille bzw. Luft empfunden zu haben. Die unter 5.2.1 beschriebene Hypothese kann demnach für dieses Experiment beibehalten werden.

Geschlechtsspezifisch ausgeprägte Aktivierungsmuster

Sowohl für den Vergleich Hefe vs. Luft als auch für Vanille vs. Luft zeigte der Kontrast Frauen vs. Männer jeweils deutlich mehr Aktivierungen als der Vergleich Männer vs. Frauen. Dies bedeutet, dass es bei Frauen als Folge der Stimulation mit Hefe und Vanille jeweils zu mehr aktivierten Voxeln kam als bei Männern, da der umgekehrte Kontrast (Männer vs. Frauen) bei gleicher Schwelle nicht nur andere Hirnregionen, sondern vor allem auch weniger aktivierte Hirnregionen aufdeckte (vgl. Abb. 16).

Die Gruppe um George (1996) hatte bei visuell induzierten Emotionen ein

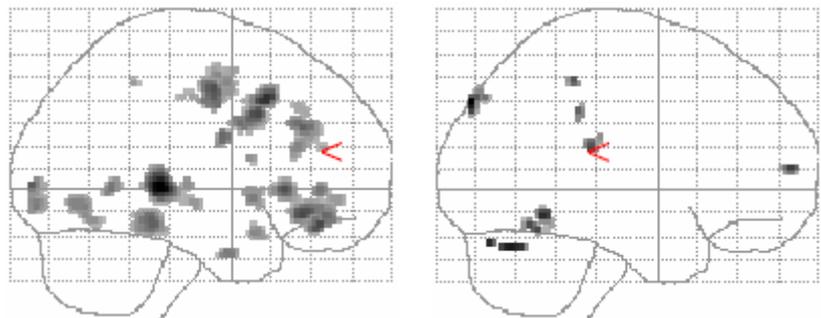


Abb. 16: SPM-Ergebnisse für den Kontrast Hefe vs. Luft. Links: Mehraktivierungen bei Frauen; rechts: Mehraktivierungen bei Männern. Signifikanz-Schwelle $p=0,01$

vergleichbares Muster der Hirnaktivierung nachgewiesen: Auch hier kam es bei Frauen während der Induktion negativer Emotionen [Trauer] trotz vergleichbarem subjektiven Erleben zu einer insgesamt stärkeren neuronalen Antwort. Für olfaktorisch induzierte Hirnaktivierungen besteht zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch keine konsistente Annahme über eine stärkere oder schwächere Aktivierung bei Männern oder Frauen (vgl. 2.4.1), so dass nach wie vor Forschungsbedarf in diesem Bereich besteht. Da sich die stärkere Aktivierung bei Frauen jedoch bei beiden Kontrasten (Hefe vs. Luft; Vanille vs. Luft) zeigte, kann der aufgetretene Effekt nicht valenzabhängig sein. Eher könnte ein höherer cerebraler Prozess, etwa ein anderer Umgang mit Emotionen oder olfaktorischen Stimuli für die unterschiedlichen cerebralen Korrelate verantwortlich sein. Möglicherweise besteht auch ein Zusammenhang zwischen den stärkeren Aktivierungen bei Frauen und der vielfach berichteten besseren olfaktorischen Leistungsfähigkeit.

Negative olfaktorische Stimulation

Für den Kontrast Hefe vs. Luft (negative Valenz) kam es bei den untersuchten Frauen gegenüber Männern zu einer signifikant stärkeren Aktivierung im dorsolateral präfrontalen Kortex ($p=0,05$ korrigiert auf Voxel-Level). Somit kann die unter 5.2.2 aufgestellte Hypothese zu den cerebralen Korrelaten von Männern und Frauen beibehalten werden. Möglicherweise sind diese Aktivierungen in Zusammenhang mit (emotionalen) Gedächtnisprozessen (Markowitsch et al., 2003; Dade et al., 2002; Fulbright et al., 1998) oder einer Regulation emotionaler Erfahrungen (Lane et al., 1997a) zu sehen. So zeigten die subjektiven Daten geschlechtsabhängige Unterschiede in der Bewertung der Valenz und des erlebten Arousals. Wie kürzlich belegt werden konnte, kommt dem dorsolateral präfrontalen Kortex vor allem bei der Unterdrückung aufkommender negativer Emotionen eine wichtige Rolle zu (Levesque et al., 2003). Wie die subjektiven Einschätzungen der untersuchten Männer und Frauen belegen, kam es bei Frauen während aller drei Stimulationsbedingungen zu weniger Arousal als bei Männern, was möglicherweise durch die Mehraktivierung des dorsolateralen Präfrontalkortex bedingt ist.

Positive olfaktorische Stimulation

Für die Stimulation mit Vanille zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den cerebralen Aktivierungsmustern zwischen gesunden Männern und Frauen. Möglicherweise ist dies durch die bei beiden Geschlechtern subjektiv wahrgenommene schwächere Intensität bedingt. So wurde zwar Vanille intensiver als Luft bewertet, doch gaben Männer und Frauen an, dass sie die Hefe intensiver empfanden als die dargebotene Vanille. Auch konnte in den subjektivi-

ven Ratings von Vanille und Luft kein signifikanter Unterschied des dadurch erlebten positiven Affektes (PANAS-Ratings) gezeigt werden. Möglicherweise waren die Unterschiede zwischen Vanille und Luft im subjektiven Erleben zu klein, um in statistisch bedeutsamen höheren cerebralen Korrelaten zu resultieren. Denkbar wäre hingegen auch, dass geschlechtsspezifische Unterschiede nur in der Verarbeitung negativer Emotionen und Gerüche bestehen.

Hemisphärische Lateralisierung

Interessanterweise zeigten die Frauen eine deutlich stärkere Aktivierung links-lateraler Hirnareale als Männer, obwohl in beiden Gruppen die Stimulation des rechten Nasenlochs erfolgte. Vor allem höher gelegene Areale wiesen eine geschlechtsabhängige Lateralisierung auf. Dies konnte im Einstichproben-t-Test (vgl. Abb. 17) und in der SVC (insbesondere Vanille vs.

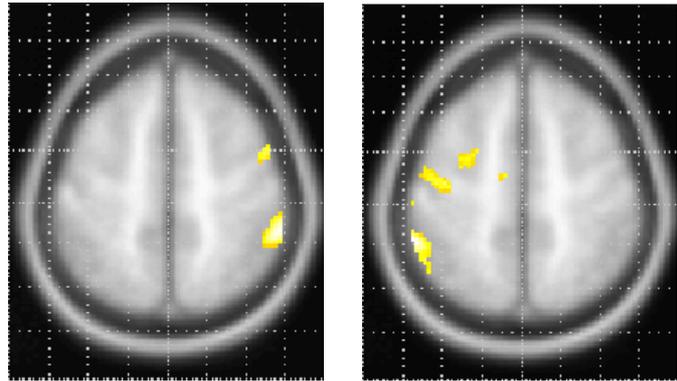


Abb. 17: Unterschiedlich lateralisierte Aktivierungen bei Männern (links) und Frauen (rechts). Hefe vs. Luft. Signifikanz-Schwelle $p=0,05$

Luft) nachgewiesen werden. Für olfaktorische Reize wurde bereits eine insgesamt stärkere rechtsseitige Verarbeitung postuliert (Brand & Jacquot, 2001; Savic & Berglund, 2000; Sobel et al., 1999). Basierend auf der dominant ipsilateralen Verschaltung wären bei beiden Gruppen vor allem rechtsseitige Aktivierungen zu erwarten gewesen. Wie unlängst gezeigt wurde, werden Gerüche jedoch auch kontralateral verschaltet und verarbeitet (Savic & Gulyas, 2000), so dass zu vermuten ist, dass die interhemisphärischen Verbindungen bei Frauen stärker ausgebildet sind als bei Männern. Auch die Gruppe um Royet (2003) beschrieb unlängst während olfaktorischer Prozesse eine bei Frauen deutlich stärker ausgebildete linkslaterale Aktivierung des orbitofrontalen Kortexes und vermutete, dass dies mit den häufig berichteten besseren olfaktorischen Fähigkeiten bei Frauen zu erklären war.

Methodologische Einschränkungen

Die Frage, ob die cerebralen Unterschiede durch häufig berichtete geschlechtsspezifische Volumenunterschiede solcher Hirnareale, die an olfaktorischen Prozessen beteiligt sind (Sullivan et al., 2001), zu erklären sind, können durch die vorgelegten Ergebnisse nicht geklärt werden, da keine morphometrische Analyse der Gehirne der beiden Gruppen durchgeführt werden konnte. Andererseits wurde beispielsweise durch die Arbeitsgruppe um Schneider (2000a)

belegt, dass geschlechtsabhängige Unterschiede der cerebralen Aktivierungsmuster als Folge einer Emotionsinduktion nicht durch Volumenunterschiede zu erklären waren.

Wie die Arbeitsgruppe um Sobel zeigte, unterscheiden sich die cerebralen Substrate bei ruhigem, flüssigen Atmen von denen während eines aktiven Schnuppers (Sobel et al., 1998b). Die im Rahmen dieser Dissertation untersuchten Probanden hatten daher die Aufgabe, während der olfaktorischen Stimulation ruhig und gleichmäßig durch die Nase ein- und auszuatmen. Dies konnte im Kernspintomographen jedoch nicht kontrolliert werden, so dass letztlich nicht geklärt werden konnte, ob Männer und Frauen in einer vergleichbaren Art geatmet haben.

Die hier vorgelegten Ergebnisse stehen in Einklang mit bereits publizierten Ergebnissen aus funktionell bildgebenden Untersuchungen, in denen nachgewiesen werden konnte, dass sich Frauen und Männer in ihrer BOLD-Antwort während emotionalen Erlebens signifikant unterscheiden (Lee et al., 2002; Schneider et al., 2000a; George et al., 1996), wobei das Stimulusmaterial bislang meist visueller Natur war. In der vorgelegten Untersuchung führten die olfaktorischen Stimuli zu signifikanten Änderungen des emotionalen Zustands. Auch in publizierten Studien mit olfaktorischer Stimulation (Brand & Millot, 2001) und unter Nutzung funktionell bildgebender Verfahren (Millot & Brand, 2000), waren bereits geschlechtsspezifische Unterschiede nachgewiesen worden, wobei die Interaktion von Emotion und Olfaktorik bislang jedoch noch wenig untersucht worden war.

6.1.1.5 Schlussfolgerung für die folgenden Projekte

Basierend auf der Tatsache, dass in der beschriebenen Untersuchung signifikante Unterschiede in den cerebralen Aktivierungsmustern bei gesunden Männern und Frauen auftraten, obwohl diese individuell hinsichtlich Alter und Bildung gematcht worden waren, sollten für alle weiteren Studien nur Probanden eines Geschlechts rekrutiert werden. Bei der Untersuchung klinischer Stichproben würde dieser zusätzliche Faktor zu einer weiteren Aufspaltung der Stichprobe mit zu kleiner Gruppengröße führen, bzw. andererseits in einer kaum realisierbaren Gruppengröße bei seiner Berücksichtigung resultieren. Es wurde daher entschieden, alle weiteren Stichproben für die folgenden Untersuchungen auf männliche Patienten und männliche gesunde Probanden zu beschränken, um den Faktor Geschlecht (und hormoneller Status) konstant halten zu können.

6.1.2 Hoch-Risiko-Gruppe im Vergleich zu langjährig erkrankten schizophrenen Patienten

6.1.2.1 Probanden

Es wurden jeweils 13 männliche, langjährig erkrankte schizophrene Patienten (diagnostiziert mit Hilfe des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM IV (SKID), Wittchen et al., 1997) und als Hoch-Risiko-Gruppe ihre nicht-erkrankten Angehörigen ersten Grades (Brüder) sowie 26 individuell nach Alter (± 1 Jahr), Geschlecht und Bildungsstand der Eltern (± 1 Jahr Schulbildung, um eventuelle Benachteiligungen der Patienten durch krankheitsbedingte Defizite in der Schulbildung auszuschließen) parallelisierte Kontrollpersonen mittels der funktionellen Kernspintomographie untersucht. Die Rekrutierung der Patienten und ihrer Angehörigen erfolgte aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Rheinische Kliniken Düsseldorf und der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn. Die Gewinnung der zugehörigen Kontrollpersonen gelang hauptsächlich über eine Liste von Versuchspersonen, die sich für Studien im Forschungszentrum Jülich, Bereich fMRT, freiwillig gemeldet hatten. Weitere Kontrollpersonen konnten aus dem Bekanntenkreis rekrutiert werden.

Das mittlere Alter der nicht-affizierten Brüder lag bei 33,8 ($\pm 8,7$) Jahren (Range 20-46), die mittlere Schulbildung der Eltern betrug 10,8 ($\pm 2,4$) Jahre (Range 9-16). Die Patienten waren im Mittel 32,8 ($\pm 8,5$) Jahre (Range 21-44) und hatten eine 11,5 ($\pm 8,0$) jährige schulisch-universitäre Bildung aufzuweisen. Die mittlere Erkrankungsdauer der Patienten betrug 11,5 ($\pm 8,0$) Jahre (Range 2-26). Die mittlere Anzahl vorangegangener stationärer Aufenthalte lag bei 5,3 ($\pm 5,8$; Range 1-19).

Die 26 gesunden Kontrollprobanden wurden nach einem umfangreichen Screening in die Studie eingeschlossen, wobei jegliche medizinische, neurologische oder psychiatrische Erkrankung (aktuell oder zurückliegend) als Ausschlusskriterium galt. Bei keinem der untersuchten Probanden gab es in der blutsverwandten Familie einen Fall von psychiatrischer Erkrankung. Sie wurden als *matched pairs* zu den Patienten bzw. den Angehörigen ausgewählt. Das mittlere Alter der Gesunden lag bei 33,4 ($\pm 8,1$) Jahren (Range 21-46). Die mittlere Bildung ihrer Eltern betrug 12,1 ($\pm 3,8$) Jahre (Range 8-18). Einfaktorielle Varianzanalysen für das Alter und die Bildung der Eltern zeigten erwartungsgemäß keine signifikanten Gruppenunterschiede [*Alter*: $F(2,49)=0,04$; $p=0,96$ bzw. *Bildung der Eltern*: $F(2,49)=1,04$; $p=0,36$].

Psychopathologie

Keiner der schizophrenen Patienten war zum Zeitpunkt der kernspintomographischen Untersuchung im Forschungszentrum Jülich in stationärer Behandlung, sie befanden sich in einem subakuten Zustand. Die Patientengruppen und Angehörigen ersten Grades wurden von einem erfahrenen Psychiater psychopathologisch untersucht. Abbildung 18 zeigt den psychopathologischen Status der Gruppen, wie er mit Hilfe der PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale, Kay et al., 1987) erfasst wurde.

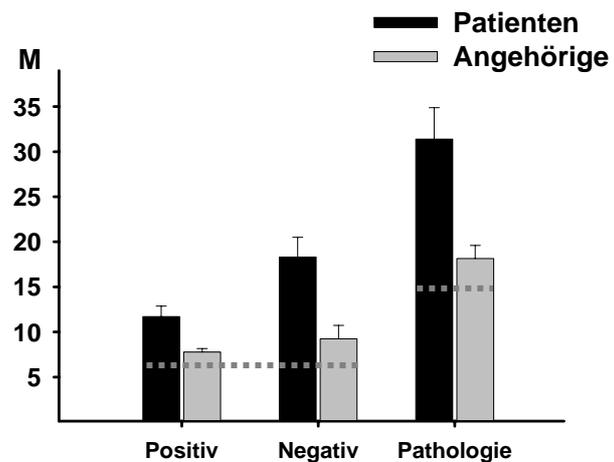


Abb. 18: Psychopathologischer Status von Patienten und Angehörigen (PANSS). Positiv- und Negativsymptomatik, allgemeine Psychopathologie

Die verwendete PANSS-Version sieht einen minimalen Score von 7 für die positive und negative Symptomatik und einen Minimalscore von 16 für die allgemeine Psychopathologie vor. Die psychopathologische Beurteilung der Patienten verwies auf eine moderat ausgeprägte, primär negative Symptomatik in der Patientengruppe.

Die beiden Gruppen (schizophrene Patienten, nicht-affizierte Angehörige) unterschieden sich signifikant bezüglich der positiven Symptomatik [$t(14,4)=3,2$; $p=0,01$], der negativen Symptomatik [$t(24)=3,4$; $p=0,002$] und der allgemeinen Psychopathologie [$t(16,1)=3,5$; $p=0,003$].

Zwölf der dreizehn untersuchten schizophrenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung Neuroleptika-mediziert (mittlere Medikation in Chlorpromazin-Äquivalenten: $331,9 \pm 267,0$; Range 0-816,7). Vier der Patienten erhielten typische, acht Patienten atypische Neuroleptika.

6.1.2.2 Subjektive Daten

Die folgende Tabelle fasst die subjektiven Daten für Patienten, Angehörige und gesunde Kontrollprobanden für SAM, PANAS und ESR zusammen, die die Basis für die Überprüfung der statistischen Bedeutsamkeit bildeten.

		Patienten		Angehörige		Gesunde	
		M	SD	M	SD	M	SD
SAM Valenz	Hefe	4,38	1,19	4,46	0,52	4,44	0,87
	Luft	3,31	0,85	3,00	0,91	2,72	0,89
	Vanille	2,41	1,37	2,62	0,86	2,32	0,95
SAM Arousal	Hefe	2,23	1,42	2,31	0,48	2,56	1,23
	Luft	3,62	1,19	4,00	1,00	4,04	1,06
	Vanille	4,08	1,16	3,85	1,41	4,08	0,70
SAM Intensität	Hefe	8,23	2,98	8,15	2,03	7,52	2,18
	Luft	4,46	2,93	3,77	2,05	4,16	2,67
	Vanille	4,15	2,28	5,08	2,22	4,44	1,92
PANAS negativ	Hefe	19,69	9,44	16,08	5,12	16,54	5,72
	Luft	16,07	4,70	12,08	3,01	12,80	3,98
	Vanille	14,31	3,07	11,23	2,31	12,42	3,15
PANAS positiv	Hefe	23,31	6,54	23,46	7,34	21,08	5,94
	Luft	22,23	7,37	23,00	8,46	23,23	6,50
	Vanille	23,62	6,95	23,85	10,08	23,04	6,98
ESR Ärger	Hefe	2,30	1,60	2,54	1,27	2,00	1,26
	Luft	1,23	0,44	1,23	0,60	1,31	0,88
	Vanille	1,38	0,51	1,23	0,44	1,42	1,03
ESR Ekel	Hefe	2,92	1,75	3,08	1,50	3,11	1,48
	Luft	1,54	0,88	1,08	0,28	1,23	0,51
	Vanille	1,77	1,36	1,31	0,63	1,23	0,59
ESR Freude	Hefe	1,62	0,77	1,15	0,38	1,23	0,59
	Luft	2,23	1,09	2,38	1,26	1,88	0,99
	Vanille	1,85	0,69	1,85	0,80	1,46	0,76
ESR Trauer	Hefe	1,68	1,03	1,15	0,38	1,19	0,49
	Luft	1,46	0,97	1,08	0,28	1,00	0,00
	Vanille	1,46	0,78	1,08	0,28	1,00	0,00
ESR Überraschung	Hefe	2,15	1,51	2,38	0,65	2,12	0,91
	Luft	2,00	1,08	1,54	0,78	2,08	0,89
	Vanille	1,62	0,87	2,00	0,91	1,62	0,64
ESR Furcht	Hefe	1,77	1,36	1,31	0,63	1,31	0,55
	Luft	1,38	0,51	1,08	0,28	1,15	0,54
	Vanille	1,54	0,88	1,08	0,28	1,11	0,43

Tab. 6: Subjektive Daten der Patienten, Angehörigen und Gesunden für SAM, PANAS und ESR

Self-Assessment-Manikin (SAM) - Ratings

Die ANOVA der SAM-Valenz-Ratings erbrachte einen Haupteffekt für den Faktor *Bedingung* [Hefe, Luft, Vanille; $F(2,96)=51,4$; $p=0,0001$], wobei keine Gruppenunterschiede oder Interaktionen signifikant waren. Also wurden die drei Gerüche in den drei Probandengruppen [Patienten, Angehörige, Gesunde] ähnlich erlebt. Hefe wurde dabei als negativer wahrgenommen als Vanille [$t(51)=9,33$; $p=0,0001$] oder Luft [$t(50)=7,98$; $p=0,0001$; vgl. Abb. 19].

Die Analyse für das Arousal zeigte ebenfalls nur einen signifikanten Effekt *Bedingung* [$F(2,94)=40,28$; $p=0,0001$]. Hefe wurde von allen drei Gruppen als erregender empfunden als Vanille [$t(50)=-7,93$; $p=0,001$] und Raumluft [$t(51)=7,15$; $p=0,0001$]. Gleiches traf für die Intensitätsratings zu [$F(2,96)=46,46$; $p=0,0001$], wobei Hefe als intensiver als Vanille [$t(51)=8,77$; $p=0,0001$] und Luft [$t(51)=8,96$; $p=0,0001$] empfunden wurde. Vanille wurde im Vergleich zu Raumluft als angenehmer empfunden [$t(50)=-3,62$; $p=0,0007$].

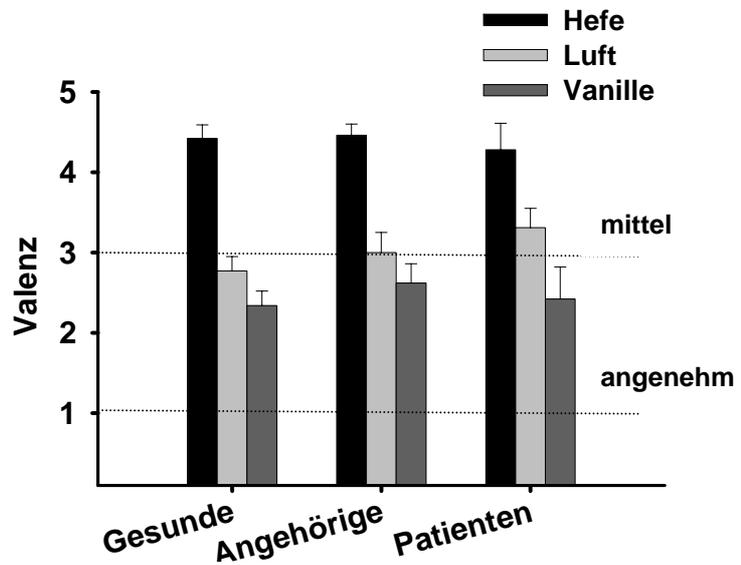


Abb. 19: SAM-Valenz-Rating innerhalb der drei Gruppen (SAM; 1= sehr angenehm,...,5=sehr unangenehm)

Positive And Negative Affect Scale (PANAS) - Ratings

Die PANAS-Daten zeigten ebenfalls einen signifikanten Haupteffekt für *Bedingung* [$F(2,89)=15,76$; $p=0,0001$] ohne signifikante Gruppeneffekte. Während der Stimulation mit Hefe kam es in allen drei Gruppen zu mehr negativem Affekt und die Differenz zwischen positivem und negativem Affekt wurde dementsprechend kleiner [Angehörige: $7,4 \pm 8,9$; Patienten: $3,6 \pm 7,6$; Gesunde: $4,5 \pm 6,9$] als für die Vanille-Ratings [Angehörige: $12,6 \pm 10,5$; Patienten: $9,3 \pm 7,0$; Gesunde: $10,6 \pm 7,9$; $t(51)=-5,3$; $p=0,0001$] oder für die Luft-Ratings [Angehörige: $10,9 \pm 9,4$; Patienten: $6,2 \pm 7,0$; Gesunde: $10,4 \pm 7,1$; $t(51)=-5,1$; $p=0,0001$].

Emotional Self Rating (ESR) – Ratings

Die ANOVA mit dem Faktor *Gruppe* und Messwiederholung auf dem Faktor *Bedingung* für jede der fünf Emotionen der ESR-Daten brachte einen signifikanten Haupteffekt für Ekel [$F(2,100)=6,8$; $p=0,004$], Angst [$F(2,100)=5,5$; $p=0,01$], Freude [$F(2,100)=5,3$; $p=0,01$] und Überraschung [$F(2,100)=3,8$; $p=0,03$] zutage. Interaktionen oder Gruppeneffekte wurden nicht signifikant. Demnach waren die Beurteilungen der emotionalen Kategorien in den drei Gruppen (Patienten, Angehörige, Gesunde) vergleichbar, unterschieden sich jedoch für die dargebotenen Gerüche. Hefe führte dabei zu mehr Ekel als Vanille [$t(51)=8,0$; $p=0,0001$] und Raumluft [$t(51)=8,5$; $p=0,0001$].

Hefe war ebenfalls von weniger Freude begleitet als Vanille [t(51)=-3,5; p=0,0009] und Raumluft [t(51)=-4,9; p=0,0001]. Zudem kam es zu mehr Überraschung als während Vanille [t(51)=3,6; p=0,0007]. Vanille führte schließlich zu weniger Freude als Luft [t(51)= -3,4; p=0,0001].

6.1.2.3 Funktionelle Daten

Im Folgenden sollen zunächst die Gruppenunterschiede in den cerebralen Aktivierungen, wie sie in der Varianzanalyse der funktionellen Daten für den Vergleich der vergorenen Hefe mit Luft (negative Valenz) und dann für Vanille und Luft (positive Valenz) auftraten berichtet werden.

Hefe vs. Luft, Gesunde vs. Patienten

Die SPM-ANOVA für die definierten Volumes of Interest (VOI) zeigte bei gesunden Probanden signifikant mehr cerebrale Aktivierungen rechts medio temporal und rechts medio frontal als bei schizophrenen Patienten (vgl. Tab 7). Die Unterschiede in der Hirnaktivierung im Bereich der Insula (p=0,055) und des linken Gyrus temporalis medius (p=0,075) zeigten einen deutlichen Trend zur Signifikanz.

REGION	SEITE	X	Y	Z	N	SPM {T}	P
Gyrus temporalis medius	R	32	-60	26	170	3,45	0,02
	L	-36	-66	16	13	2,83	0,075
Gyrus frontalis medius	R	48	44	20	14	3,10	0,044
Insula	R	40	-32	24	100	2,98	0,055

Tab. 7: SPM-Ergebnisse. Vergleich gesunder Probanden und Patienten (Gesunde vs. Patienten) für den Kontrast Hefe vs. Luft. Signifikanz-Schwelle p=0,05 korrigiert auf Voxel-Level.

Hefe vs. Luft, Gesunde vs. Angehörige

Im rechten medio frontalen Kortex kam es bei Gesunden im Vergleich zu nicht-affizierten Angehörigen ebenfalls zu signifikant stärkeren Aktivierungen, insbesondere im Gyrus frontalis medius (Tab. 8). Und auch hier zeichnete sich ein Trend zur Signifikanz für die rechte Insula ab (p=0,095).

REGION	SEITE	X	Y	Z	N	SPM {T}	P
Gyrus frontalis medius	R	48	44	18	78	3,48	0,018
Insula	R	40	-32	18	20	2,70	0,095

Tab. 8: SPM-Ergebnisse. Vergleich gesunder Probanden und nicht-affizierter Brüder (Gesunde vs. Angehörige) für den Kontrast Hefe vs. Luft. Signifikanz-Schwelle $p=0,05$ korrigiert auf Voxel-Level.

Hefe vs. Luft, Angehörige vs. Patienten

Die gesunden Angehörigen wiesen im Gegensatz zu ihren erkrankten Brüdern Hyperaktivierungen im rechten medio temporalen Gyrus und im Nucleus accumbens auf (Tab. 9).

REGION	SEITE	X	Y	Z	N	SPM {T}	P
Gyrus temporalis medius	R	30	-64	28	92	3,04	0,049
Nucleus accumbens	R	24	10	-6	15	3,37	0,024

Tab. 9: SPM-Ergebnisse. Vergleich der nicht-affizierten Brüder und der erkrankten Patienten (Angehörige vs. Patienten) für den Kontrast Hefe vs. Luft. Signifikanz-Schwelle $p=0,05$ korrigiert auf Voxel-Level.

Hefe vs. Luft, Patienten vs. Gesunde

Auch bei Patienten kam es neben Hypoaktivierungen auch zu Hyperaktivierungen. Verglichen mit gesunden Probanden zeigten schizophrene Patienten Hyperaktivierungen des medio frontalen Gyrus sowie des Gyrus cinguli (vgl. Tab. 10).

REGION	SEITE	X	Y	Z	N	SPM {T}	P
Gyrus frontalis medius	R	38	28	38	93	3,23	0,032
	L	-34	26	38	3	2,57	0,12
Gyrus cinguli	R	2	10	46	122	3,06	0,048

Tab. 10: SPM-Ergebnisse. Vergleich der schizophrenen Patienten und gesunden Probanden (Patienten vs. Gesunde) für den Kontrast Hefe vs. Luft. ANOVA, Signifikanz-Schwelle $p=0,05$ korrigiert auf Voxel-Level.

Hefe vs. Luft, Patienten vs. Angehörige

Der Kontrast Patienten vs. Angehörige führte zu keinen signifikanten Mehraktivierungen im regionalen Analyseansatz, jedoch konnte eine Aktivierung des rechten Gyrus frontalis (X=32, Y=18, Z=44, N=77; SPM{T}=2,74, p=0,089) nachgewiesen werden.

Vanille vs. Luft, Gesunde vs. Patienten

Der Vergleich der hirnfunktionellen Daten von Gesunden und Patienten für den Kontrast Vanille vs. Luft zeigte für die Gesunden signifikante Mehraktivierungen, die den linken Thalamus betrafen. Die VOI des Gyrus temporalis medius zeigte einen deutlichen Trend zur Signifikanz (p=0,062). Die Analyse der Amygdala-Hippocampus-Region wies eine Aktivierung des Gyrus parahippocampalis auf, welche jedoch statistisch nicht signifikant wurde (Tab. 11).

REGION	SEITE	X	Y	Z	N	SPM {T}	P
Thalamus	L	-18	-14	14	48	3,21	0,33
Gyrus temporalis medius	R	38	-56	16	25	2,81	0,076
	L	-38	-64	18	19	2,91	0,062
Insula	L	-32	-26	16	3	2,68	0,097
Gyrus parahippocampalis	R	20	-14	-12	3	2,49	0,13

Tab. 11: SPM-Ergebnisse. Vergleich der gesunden Probanden und schizophrenen Patienten (Gesunde vs. Patienten) für den Kontrast Vanille vs. Luft. ANOVA, Signifikanz-Schwelle p=0,05 korrigiert auf Voxel-Level.

Vanille vs. Luft, Angehörige vs. Patienten

Auf der anderen Seite kam es bei Angehörigen verglichen mit ihren erkrankten Brüdern zu Hyperaktivierungen im rechten Gyrus temporalis medius. Die Unterschiede des linken Thalamus und des Gyrus frontalis medius wiesen jeweils einen Trend auf, waren jedoch nicht statistisch signifikant (Tab. 12).

REGION	SEITE	X	Y	Z	N	SPM {T}	P
Gyrus temporalis medius	R	38	-58	16	69	3,18	0,036
Thalamus	L	-6	-12	12	4	2,50	0,13
Gyrus frontalis medius	L	-44	34	18	18	2,44	0,15
Gyrus parahippocampalis	R	22	-12	-12	5	2,96	0,56

Tab. 12: SPM-Ergebnisse. Vergleich der Angehörigen und Patienten (Angehörige vs. Patienten) für den Kontrast Vanille vs. Luft. ANOVA, Signifikanz-Schwelle p=0,05 korrigiert auf Voxel-Level.

Vanille vs. Luft, Gesunde vs. Angehörige

Gegenüber Angehörigen zeichneten sich die gesunden Probanden durch keinerlei Mehraktivierungen in den VOIs aus.

Vanille vs. Luft, Patienten vs. Angehörige

Hyperaktivierungen schizophrener Patienten im Vergleich zu Angehörigen ließen sich im linken Gyrus cinguli nachweisen ($X=-4$, $Y=8$, $Z=38$, $N=120$; $SPM\{T\}=3,16$, $p=0,037$).

6.1.2.4 Diskussion der Ergebnisse

Die hier vorgelegten Ergebnisse weisen zum ersten Mal auf eine genetische Beeinflussung der cerebralen Korrelate schizophrener Patienten während olfaktorischer Verarbeitung hin. Mit Hilfe der subjektiven Beurteilung durch die Probanden konnte nachgewiesen werden, dass die verwendeten Gerüche [vergorene Hefe, Vanille] geeignet waren, bei den Probanden Emotionen [positiv, negativ] zu induzieren. Die unter 5.2.1 beschriebene Hypothese zum emotionalen Erleben kann demnach auch für diese Studie beibehalten werden. Die drei Gruppen [Patienten, Angehörige, Gesunde] gaben vergleichbare Einschätzungen des empfundenen emotionalen Erlebens an und bewerteten die Gerüche in einer vergleichbaren Art, so dass davon ausgegangen werden kann, dass gefundene Hirnaktivierungen nicht durch eine unterschiedliche Bewertung bzw. ein unterschiedliches emotionales Erleben zustande kamen.

In Übereinstimmung mit bereits publizierten Ergebnissen zur emotionalen und olfaktorischen Verarbeitung (Crespo-Facorro et al., 2001; Schneider et al., 1998) kam es während olfaktorisch induzierter Emotionen bei schizophrenen Patienten zu auffälligen Hirnaktivierungen. Im Rahmen dieser Dissertation konnte belegt werden, dass auch nicht-affizierte Angehörigen ersten Grades der Patienten (gesunde Brüder) von gesunden Probanden abweichende Aktivierungsmuster zeigten, was für eine genetische Determination spricht. Die in Kapitel 5.2.3 beschriebene Hypothese zu den cerebralen Korrelaten von Patienten und Angehörigen kann demnach beibehalten werden. Diese cerebralen Auffälligkeiten der Brüder waren jedoch auf die Stimulation mit Hefe beschränkt und zeigten sich weniger stark ausgeprägt als bei ihren affizierten Brüdern.

Negative olfaktorische Stimulation

Dysfunktionen schizophrener Patienten während der Stimulation mit vergorener Hefe wurden hauptsächlich in frontalen und temporalen Regionen nachgewiesen und zeigten ferner einen Trend zur Signifikanz für die Insula. Die nicht-affizierten Angehörigen der Patienten schienen

dabei eine Mittelstellung zwischen den Patienten und den gesunden Kontrollprobanden einzunehmen, denn sie zeigten weniger Hypoaktivierungen als die Patienten, während sie den Patienten ähnliche Hyperaktivierungen gegenüber gesunden Probanden aufwiesen. Da sich eine präfrontale Hypoaktivierung bei Patienten und ihren nicht-affizierten Brüdern belegen ließ, spricht dies für eine genetische Modulation. Weil aber Patienten und ihre Angehörige in der Regel vergleichbaren Umgebungsreizen ausgesetzt waren, ist es nicht auszuschließen, dass neben genetischen Faktoren auch andere Variablen bei der Interpretation bedacht werden müssen. Die Medikation kann jedoch für die Hypoaktivierung nicht verantwortlich sein, denn auch die nicht medizierten Angehörigen wiesen diese Dysfunktion auf.

Eine Aktivierung des frontalen Kortex während olfaktorischer Stimulation wurde bereits beschrieben (Sobel et al., 2000, 1999; Yousem et al., 1999; Fulbright et al., 1998). Jedoch konnten in der vorliegenden Untersuchung keine Aktivierungen des piriformen, also des primär olfaktorischen Kortex oder des orbitofrontalen, sprich sekundär olfaktorischen Kortex gezeigt werden. Dies könnte durch methodologische Schwierigkeiten bedingt sein. So ist bekannt, dass in eben diesen Regionen das BOLD-Signal aufgrund bestehender Suszeptibilitätsartefakte schwach ist (Sobel et al., 1998; Yousem et al., 1997). Auch eine Habituation könnte für die fehlende Aktivierung verantwortlich sein (Gottfried et al., 2002; Sobel et al., 2000), obschon das Design zur olfaktorischen Stimulation in der Absicht angelegt worden war, dies zu vermeiden. Es konnten jedoch keine Habituationseffekte bei den einzelnen Probanden nachgewiesen werden. Möglicherweise sind die Gruppenunterschiede in diesen Regionen auch zu klein, oder durch die reduzierte Sensitivität von Random-Effekt-Analysen minimiert. Diese Annahme findet eine Bestätigung durch das Vorhandensein von Aktivierungen in orbitofrontalen Arealen in den drei Gruppen (Einstichproben-t-Test, vgl. Abb. 20). Gleiches gilt für die Amygdala, von welcher bekannt ist, dass sie eine wichtige Rolle für die Beurteilung und Verarbeitung von emotionalen und olfaktorischen Reizen spielt. Obwohl signifikante Aktivierungen der Amygdala nur in der Gruppe der gesunden Probanden sichtbar wurden (vgl. Abb. 20), wurde dieser Effekt im Gruppenvergleich nicht signifikant.

Möglicherweise sind die cerebralen Dysfunktionen schizophrener Patienten erst auf höheren neuronalen Ebenen beobachtbar. Die Beteiligung des dorsolateralen Präfrontalkortex könnte höhere kognitive Prozesse wie Gedächtnis-bezogene Prozesse (Dade et al., 2002; Fulbright et al., 1998) oder die Regulation emotionaler Prozesse (Lane et al., 1997a) widerspiegeln. Die Dysfunktionen der Patienten in eben diesen Arealen könnten demnach Ausdruck einer unzu-

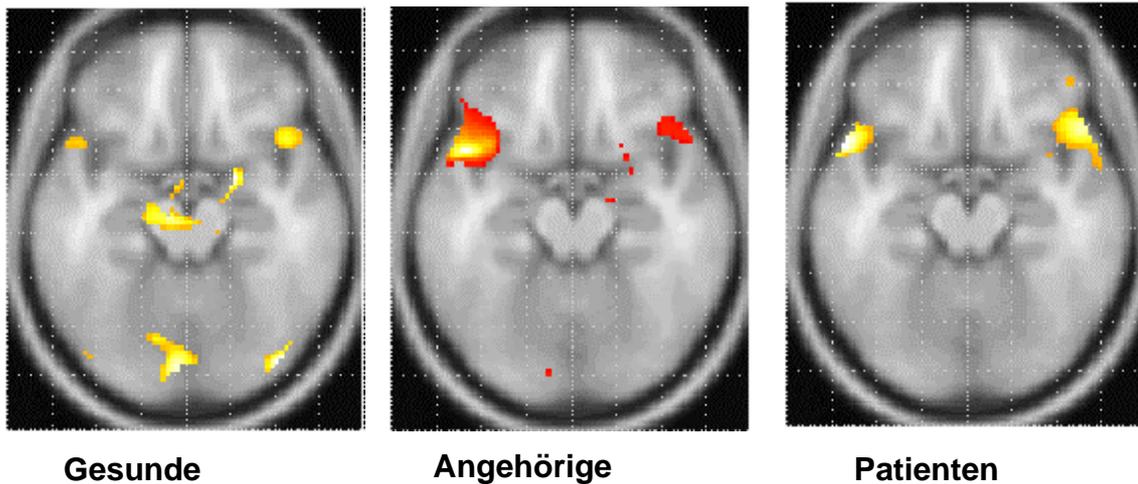


Abb. 20: Einstichproben-t-Test der drei Gruppen für den Kontrast Hefe vs. Luft, Signifikanzschwelle 0,05, unkorrigiert

reichenden Verarbeitung von Gerüchen auf höheren kognitiven Ebenen reflektieren. Da diese Auffälligkeiten auch bei nicht-affizierten Angehörigen auftraten, welche ein erhöhtes Risiko tragen, an einer Schizophrenie zu erkranken, stellt dies eventuell ein prämorbid existierendes Traitmerkmal der Erkrankung dar.

Die Insula zeigte in dieser Untersuchung einen deutlichen Trend zur Signifikanz für die Vergleiche Gesunde vs. Patienten und Gesunde vs. Angehörige. Hierbei handelt es sich um eine Region, die eng mit dem Erleben von Emotionen, insbesondere von Ekel (Wicker et al., 2003; Schienle et al., 2002; Phillips et al., 1998a) verbunden ist, so wie er auch durch die hier verwendete vergorene Hefe hervorgerufen wurde. Auch hier könnte es sich also um ein genetisch beeinflusstes Merkmal während des Erlebens von durch vergorene Hefe induziertem Ekel handeln.

Spezifische Hypoaktivierungen von Patienten verglichen mit gesunden Probanden wurden vor allem in temporalen Regionen nachgewiesen, eine Auffälligkeit, die schon beschrieben worden ist (Downhill et al., 2001). Angehörige schizophrener Patienten wiesen jedoch in eben diesen Hirnarealen keine vergleichbaren Dysfunktionen auf. Kompensatorische Mechanismen bei Angehörigen wurden durch eine Hyperaktivierung gegenüber schizophrenen Patienten im Nucleus accumbens auffällig. Diese Region spielt auf struktureller (Heimer et al., 2000) und (während olfaktorischer Prozesse) auch auf funktioneller Ebene (Crespo-Facorro et al., 2001) eine Rolle bei der Pathophysiologie schizophrener Erkrankungen. Da sich im Vergleich von Patienten und Gesunden keine signifikant unterschiedliche Aktivierung des Nuc-

leus accumbens nachwiesen ließ, ist zu vermuten, dass dies einen kompensatorischen Mechanismus für die beobachtete frontale Dysfunktion bei den Angehörigen darstellt.

Die untersuchten Patienten zeichneten sich nicht nur durch Hypoaktivierungen aus, sondern wiesen auch kompensatorische Hyperaktivierungen auf, welche vor allem frontale Areale betrafen. Aber auch in Bereichen des Gyrus cinguli und des Cuneus wurden Hyperaktivierungen der Patienten offenbar. Die genannten Regionen sind vor allem für emotionale, aber auch für Geruchs-bezogene Funktionen von Relevanz (Rolls et al., 2003; Sobel et al., 2000; Fulbright et al., 1998; Levy et al., 1997). Hyperaktivierungen dieser Areale wurden bei gleichzeitiger Hypoaktivierung subkortikal-limbischer Areale an anderer Stelle beschrieben (Crespo-Facorro et al., 2001). Diskutiert wurde dieser Befund als ein kompensatorischer Wechsel der beteiligten Hirnareale um eine lebensrelevante emotionale Aufgabe zu bewältigen, was insbesondere für negative und bedrohliche Stimuli von entscheidender Bedeutung ist. Entsprechend kam es als Folge der Stimulation mit Vanille (positive Valenz) nicht zu vergleichbaren Aktivierungen.

Positiv olfaktorische Stimulation

Während der Stimulation mit Vanille kam es bei Patienten gegenüber Gesunden zu einer signifikant schwächeren Aktivierung des linken Thalamus, während zwischen Angehörigen und Gesunden nahezu keine Unterschiede auftraten. Dies spricht für eine State-abhängige cerebrale Aktivierung, welche keiner genetischen Modulation unterliegt. Die Tatsache, dass scheinbar nur bei negativen olfaktorischen Reizen eine genetische Determiniertheit vorliegt, mag auf die evolutionäre Relevanz negativer Reize für das Überleben zurückzuführen sein. Alternativ könnten die Unterschiede zwischen den Effekten der positiven und negativen Gerüche auch durch eine unterschiedlich erlebte Intensität und Erregung bedingt sein. Trotz vergleichbarer Stimuluspräsentation (Temperatur, Druck) bewerteten alle drei Gruppen die Vanille als weniger intensiv und erregend als die Hefe.

Im Gegensatz zu publizierten Ergebnissen (Crespo-Facorro et al., 2001), kam es bei schizophrenen Patienten demnach nicht zu einer Beeinträchtigung in der Valenz-Einschätzung des positiven Geruchs. Dies könnte durch die Beschaffenheit der untersuchten Stichprobe oder durch die verwendeten Gerüche bestimmt sein. Möglicherweise zeigen auch unmedizierte schizophrene Patienten (Crespo-Facorro et al., 2001) stärkere Beeinträchtigungen als subakute Patienten, wie sie hier untersucht wurden.

Hemisphärische Lateralisierung

Es konnten vorwiegend rechts lateralisierte Dysfunktionen während der Stimulation mit negativen Gerüchen nachgewiesen werden, während die Lateralisierung für positive Stimuli weniger stark ausgeprägt war. Dies kann einerseits durch die rechtsseitige Stimulation bedingt sein. Allerdings können die Ergebnisse auch auf dem Hintergrund einer rechts-dominanten Verarbeitung negativer und links-dominanten Verarbeitung positiver Emotionen (Wheeler et al., 1993) gesehen werden.

Ebenso wurde eine rechts-dominante Verarbeitung aller olfaktorischen Stimuli mehrfach postuliert (Brand & Jacquot, 2001; Sobel et al., 1999). Darüber hinaus konnte ein stärker rechts-lateral ausgeprägter cerebraler Hypometabolismus schizophrener Patienten demonstriert werden (Malaspina et al., 1998). Auch die sicherlich größere Vertrautheit des positiven Geruchs (Vanille) gegenüber dem eher unbekanntem Geruchs der vergorenen Hefe kann für die lateralisierte Verarbeitung der Hefe verantwortlich sein (Savic & Berglund, 2000).

Zusammengefasst sprechen die vorgelegten Ergebnisse vor allem für eine genetische Determination der cerebralen Aktivierungen schizophrener Patienten. Dies betrifft insbesondere die Aktivierungen, die als Folge einer Stimulation mit negativen Gerüchen (vergorene Hefe) sind, da nicht-affizierte Angehörige und schizophrene Patienten ähnliche frontale Auffälligkeiten zeigten. Es ist somit den vorgelegten Ergebnissen zufolge denkbar, dass diese frontalen Dysfunktionen beteiligte kognitive Prozesse höherer Ordnung repräsentieren. Zusätzliche Auffälligkeiten der Patienten könnten dem gegenüber krankheitsbedingte Prozesse darstellen.

6.2 Emotionsinduktion anhand visueller Stimuli

6.2.1 Hoch-Risiko-Gruppe im Vergleich zu langjährig erkrankten schizophrenen Patienten

6.2.1.1 Probanden

Für die Studie zur Emotionsinduktion anhand von visuellen Stimuli wurden ausnahmslos die gleichen Probanden wie unter 6.1 untersucht, so dass Informationen zu Alter, Bildung und Erkrankung Kapitel 6.1 zu entnehmen sind. Während funktionell kernspintomographischer Messungen kam das unter 5.3.3 beschriebene Paradigma zum Einsatz.

6.2.1.2 Subjektive Daten

Die in Tabelle 13 aufgeführten subjektiven Daten aus PANAS und ESR gingen in die varianzanalytischen Überprüfungen ein.

		Patienten		Angehörige		Gesunde	
		M	SD	M	SD	M	SD
PANAS negativ	Freude	13,92	3,77	11,23	1,74	11,96	3,56
	Kognition	16,38	6,55	12,25	4,35	12,81	3,95
	Trauer	17,54	6,69	15,46	5,81	16,15	5,17
PANAS positiv	Freude	28,00	8,40	31,38	8,85	28,35	6,91
	Kognition	26,38	7,80	29,92	7,69	27,54	7,01
	Trauer	24,54	7,50	24,31	8,75	22,92	7,38
ESR Ärger	Freude	1,23	0,44	1,08	0,28	1,04	0,20
	Kognition	1,23	0,60	1,42	0,90	1,23	0,65
	Trauer	2,08	1,44	1,85	0,99	1,50	0,86
ESR Ekel	Freude	1,00	0,00	1,00	0,00	1,12	0,33
	Kognition	1,46	1,13	1,17	0,58	1,04	0,20
	Trauer	1,85	1,34	1,15	0,55	1,15	0,37
ESR Freude	Freude	3,23	1,59	3,31	0,85	3,31	0,68
	Kognition	2,23	1,23	2,00	1,04	1,96	0,87
	Trauer	1,69	1,11	1,46	1,13	1,23	0,58
ESR Trauer	Freude	1,46	0,78	1,08	0,28	1,12	0,33
	Kognition	1,85	1,21	1,33	0,65	1,12	0,43
	Trauer	2,62	1,39	2,46	0,88	3,31	0,83
ESR Überraschung	Freude	1,85	0,99	1,77	1,01	1,73	0,72
	Kognition	2,08	1,32	2,08	1,08	1,81	0,75
	Trauer	1,69	0,95	1,62	1,04	1,42	0,64
ESR Furcht	Freude	1,08	0,28	1,15	0,38	1,04	0,20
	Kognition	1,46	0,97	1,08	0,29	1,12	0,33
	Trauer	1,69	0,95	1,23	0,60	1,42	0,81

Tab. 13: Subjektive Daten der untersuchten Patienten, Angehörigen und Gesunden für PANAS und ESR.

Positive And Negative Affect Scale (PANAS) - Ratings

Die dreifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren *Bedingung* [Freude, Trauer, Kognition], *Emotion* [positiver, negativer Affekt] und *Gruppe* [Patienten, Angehörige, Gesunde] wurde zur Analyse des Effektes der Emotionsinduktion verwendet. Die Interaktion *Bedingung x Emotion* diente als Test für die Überprüfung der unter 5.2.1 aufgestellten Hypothese. Die ANOVA der PANAS-Daten zeigte eine signifikante Interaktion *Emotion x Bedingung* [$F(1,49)=41,4$; $p=0,0001$], keine Gruppenunterschiede, jedoch einen signifikanten Haupteffekt für die *Emotion* [$F(1,49)=124,1$; $p=0,0001$]. Die aufgestellte Hypothese kann demnach

beibehalten werden. Während der Induktion von Freude kam es bei den Gesunden zu den erwarteten Effekten: Mehr positiver Affekt bei Freude als bei Trauer und mehr negativer Affekt bei der Trauer- im Vergleich zur Freudebedingung. Die kognitive Bedingung zeigte bei Gesunden mehr positiven als negativen Affekt. Gleiches galt bei Patienten und Angehörigen.

Emotional Self Rating (ESR) Ratings:

Für die subjektiven Daten, die mit Hilfe des Emotional Self Ratings (ESR) erfasst worden waren, ergab die varianzanalytische Berechnung keinen signifikanten Effekt der *Gruppe* ($p=0,45$), jedoch einen Haupteffekt der *Bedingung* [$F(2,96)=20,40$; $p=0,0001$]. Auch der Haupteffekt *Emotion* wurde signifikant [$F(1,48)=10,96$; $p=0,0018$]. Die Interaktionen *Bedingung x Gruppe* [$F(2,96)=2,94$; $p=0,0241$] und *Bedingung x Emotion x Gruppe* [$F(4,94)=3,02$; $p=0,0214$] waren ebenfalls statistisch bedeutsam. Die weitere Aufklärung der Interaktion *Bedingung x Emotion x Gruppe* mittels post hoc Tests nach Scheffé ergab, dass sich Patienten und Gesunde bezüglich der erlebten Trauer in der kognitiven Kontrollbedingung unterscheiden ($\text{Diff}_{\text{krit}}=0,73$). Während der Trauer- und Freudeinduktion wichen die drei Experimentalgruppen jedoch nicht signifikant voneinander.

Die signifikante Interaktion *Bedingung x Emotion* zeigte den erwünschten Emotionsinduktionseffekt [$F(2,96)=94,91$; $p=0,0001$]. Die drei Gruppen (Gesunde, Angehörige, Patienten) gaben demnach an, während der Induktion von Freude mehr Freude empfunden zu haben als während Trauer und Kognition. Als Folge der Trauerinduktion gaben alle drei Gruppen an, mehr Trauer als während Freude und Kognition empfunden zu haben (vgl. Abb. 21).

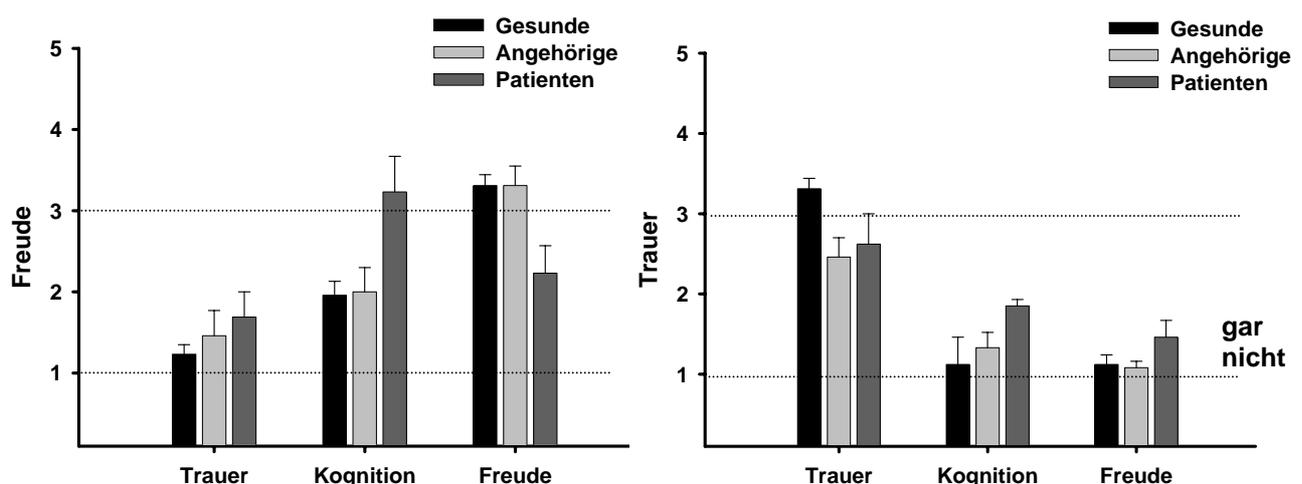


Abb. 21: ESR-Ratings für die erlebte Freude (links) und Trauer (rechts) für die drei Experimentalgruppen während der drei Bedingungen Trauer, Kognition, Freude [1=gar nicht,..., 3=mittel,..., 5=extrem]

6.2.1.3 Funktionelle Daten

Die Vergleiche der hirnfunktionellen Daten zwischen den Gruppen wurden mittels einer ein-faktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Basierend auf bereits publizierten Ergebnissen (Schneider et al., 1998) sollte im Rahmen dieser Untersuchung vor allem der Frage nachgegangen werden, ob bei nicht-affizierten Angehörigen schizophrener Patienten während trauriger Stimmung eine den Patienten vergleichbare Hypoaktivierung der Amygdala vorliegt. Aus diesem Grund wurde ein Volume of Interest (VOI) Ansatz für die Amygdala verfolgt, welcher auf die anatomische Struktur des Mandelkerns fokussierte. In der Region der Amygdala (rechts- und linkslateral) wurde das Voxel mit der höchsten Aktivität gesucht, aus welchem dann die BOLD-Signale extrahiert wurden. Dieses Vorgehen minimiert den Fehler 2. Art, wobei jedoch die Spezifität der Ergebnisse unbeeinflusst bleibt.

Im Anschluss wurden in einer Second-Level-Analyse für Gruppenunterschiede für die aus der Amygdala extrahierten relativen Signalveränderungen berechnet (rechte und linke Amygdala). Die Extraktion der Signale wurde dabei wie folgt durchgeführt: Der zeitliche Verlauf des regionalen Aktivierungsmaximas wurde für die Kontraste Trauer vs. Kognition und Freude vs. Kognition in jeder Gruppe extrahiert (Signifikanz-Schwelle: 0,05, basierend auf dem Einstichproben-t-Test). Die relativen Signalveränderungen (SC, signal change) wurden aus den mittleren Werten der Baseline (BL) und Aktivierungsphasen (AKT) berechnet (für beide Kontraste: $SC_{AKT} - SC_{BL}$).

Diese relativen SCs gingen als abhängige Variable in die Varianzanalyse mit dem Statistikprogramm SAS (Statistical Analysis Software) ein (zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung; Faktoren: *Gruppe* [Gesunde, Patienten, Angehörige] und *Lateralität* [rechts, links] als messwiederholter Faktor). Bei 10 der 13 Angehörigen, 9 der 13 Patienten und 19 der 26 Gesunden konnten in der Amygdala reliable BOLD-Signale extrahiert werden. Während alle Probanden in die Varianzanalysen eingingen, wurden jedoch nur diejenigen berücksichtigt, die ein solches Signal zeigten.

Zusätzlich wurden die neuronalen Korrelate von sechs weiteren Regionen (Thalamus, Precuneus, anteriores Cingulum, orbitofrontaler Kortex, superior temporaler Kortex, DLPF) analysiert, wobei jeweils um das anatomische Zentrum der Region ein Volumen mit einem Radius von 10mm gelegt wurde. Diese Strukturen wurden aufgrund ihrer Relevanz für emotionale Prozesse ausgewählt. Als statistische Signifikanz-Schwelle wurde 0,05 (korrigiert auf Voxel-Level) in jedem VOI gewählt.

Trauer vs. Kognition

Die varianzanalytische Untersuchung des Signalanstiegs in der Amygdala zeigte einen signifikanten Haupteffekt der *Gruppe* [$F(2,29)=3,344$; $p=0,046$], jedoch keine Interaktion zwischen *Gruppe* und *Lateralität*.

Post hoc Tests eröffneten keinen Unterschied zwischen Angehörigen und Patienten [$t(36)=3,0$; $p=0,7$, n.s.]. Die weiteren Tests erfolgten daher für die Angehörigen und schizophrenen Patienten als eine Gruppe. In der Gruppe der Angehörigen und Patienten kam es im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zu einer signifikant schwächeren Aktivierung [$t(36)=3,0$; $p=0,004$; vgl. Abb. 22].

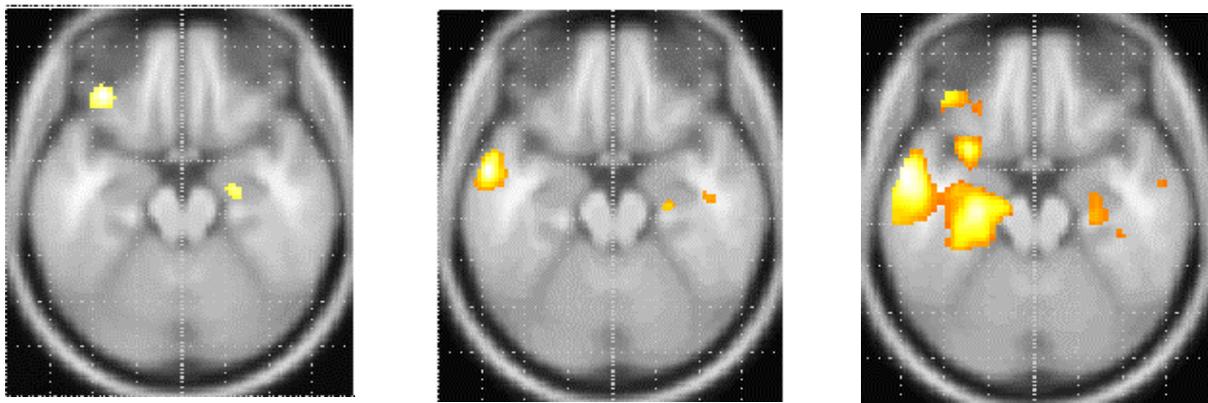


Abb. 22: SPM-Ergebnisse. Einstichproben-t-Test für den Kontrast Trauer vs. Kognition bei Patienten (links), Angehörigen (mitte) und Gesunden (rechts), $p=0,001$

Trauer vs. Kognition, Gesunde vs. Patienten

Die regionalen Gruppenunterschiede der Varianzanalyse wurden nur für den Vergleich zwischen gesunden Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten signifikant. Bei den gesunden Probanden war signifikant mehr Aktivierung in links orbitofrontalen und links superior temporalen Regionen zu beobachten. Zudem zeigte sich der linke Precuneus mit Ausdehnung in das posteriore Cingulum gegenüber Schizophrenen stärker aktiviert, wobei der Bereich des rechten Precuneus / cingulären Kortex einen Trend zur statistischen Signifikanz aufwies (Tab. 14).

REGION	SEITE	X	Y	Z	N	SPM {T}	P
Thalamus	L	-12	-26	14	129	2,57	0,291
	R	10	0	8	19	2,09	0,504
Anteriores Cingulum Orbitofrontaler Kortex	R	24	38	14	5	1,89	0,588
	L	-30	48	-10	8	3,60	0,041
DLPF	R	10	48	-12	9	2,08	0,507
	L	-32	42	12	17	1,74	0,643
Superior temporaler Kortex Precuneus/posteriores Cingulum	R	28	38	14	36	2,15	0,475
	L	-46	-58	18	402	4,08	0,012
	L	-8	-60	54	894	3,56	0,044
	R	2	-48	40	748	3,41	0,062

Tab. 14: SPM-Ergebnisse. Vergleich der Gesunden und schizophrenen Patienten (Gesunde vs. Patienten) für den Kontrast Trauer vs. Kognition. ANOVA, Signifikanz-Schwelle $p=0,05$ korrigiert auf Voxel-Level.

Trauer vs. Kognition, Gesunde vs. Angehörige

Die ANOVA für den Vergleich gesunder Probanden und Angehöriger (Gesunde vs. Angehörige) brachte keine signifikanten Ergebnisse (Tab. 15). Linkslateral zeigte sich jedoch ein Trend zu einer stärkeren Aktivierung bei Gesunden im Bereich des Precuneus/posterior cingulärer Kortex.

REGION	SEITE	X	Y	Z	N	SPM {T}	P
Thalamus	R	8	-24	6	103	2,61	0,274
DLPF	L	-20	36	32	42	2,10	0,497
Superior temporaler Kortex	L	-50	38	6	5	2,01	0,535
Precuneus/posteriores Cingulum	L	-12	-54	54	283	3,39	0,066
	R	16	-60	54	72	2,69	0,241

Tab. 15: SPM-Ergebnisse. Vergleich der Gesunden und Angehörigen schizophrener Patienten (Gesunde vs. Angehörige) für den Kontrast Trauer vs. Kognition. ANOVA, Signifikanz-Schwelle $p=0,05$ korrigiert auf Voxel-Level.

Korrelation mit emotionalem Empfinden, Psychopathologie, Pharmakotherapie

Während gesunde Kontrollpersonen eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Intensität der subjektiv empfundenen Emotionalität (Stimmungsinduktion (Mood Induction), $MI_{\text{Trauer}} = \text{positive} - \text{negative PANAS-Scores}$, kontrolliert für die Baseline) und der Stärke der Amygdala-Aktivierung zeigten [$r = -0,46$, $p = 0,04$; vgl. Abb. 23], ließ sich dies nicht für Angehörige und Patienten nachweisen [$r = -0,15$].

Auch konnte kein Zusammenhang zwischen Psychopathologie und cerebraler Aktivierung demonstriert werden. Die Korrelation zwischen CPZ-Äquivalenten und der relativen Signaländerung war ebenfalls nicht signifikant.

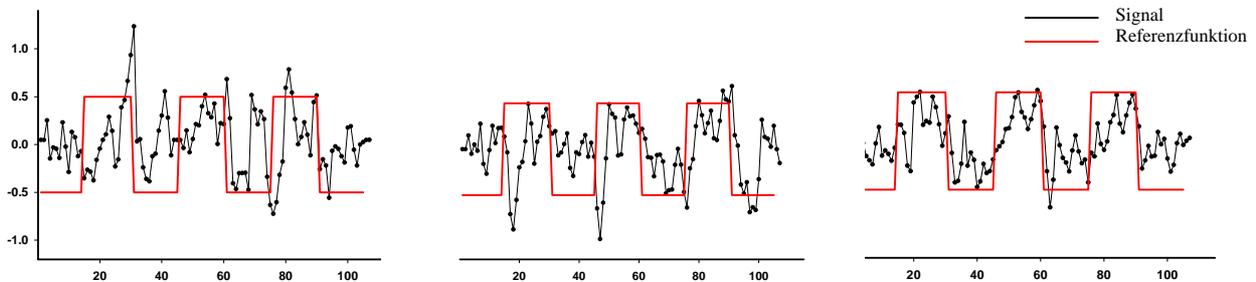


Abb. 23: Extrahierte BOLD-Signale in der Amygdala der Patienten (links), Angehörigen (mitte) und Gesunden (rechts) im Zeitverlauf. Rot: Referenzfunktion (Box-Car-Design).

Freude vs. Kognition

Die regionale Analyse für den Kontrast Freude vs. Kognition wurde vergleichbar zu der Analyse Trauer vs. Kognition durchgeführt. 20 Gesunde, 11 Angehörige und 5 Patienten zeigten hier eine Aktivierung der Amygdala. Die ANOVA konnte keinen signifikanten Haupteffekt für den Faktor *Gruppe* [$F(2,15)=0,64$; n.s.] und keine Interaktion nachweisen. Ähnlich zur Induktion von Trauer wurde bei Gesunden eine signifikant stärkere Aktivierung des linken Thalamus beobachtet [$SPM\{T\}=3,63$; $p=0,036$]. Darüber hinaus zeigten die nicht-affizierten Brüder signifikant mehr Aktivierungen im rechten Precuneus/posteriorem Cingulum als Patienten [$SPM\{T\}=3,52$, $p=0,047$].

6.2.1.4 Diskussion der Ergebnisse

Subjektives Erleben

Wie die Analyse der subjektiven Daten zeigte, kam es bei Gesunden, Patienten und Angehörigen zu einer Zunahme der erlebten Trauer während der Trauerinduktion und einer Zunahme der erlebten Freude während der Freudebedingung, so dass die unter 5.2.1 beschriebene Hypothese auch für diese Studie beibehalten werden kann.

Amygdala

Konform mit bereits publizierten Ergebnissen (Schneider et al., 2000a, 1997) zeigten gesunde Probanden eine umschriebene Signalzunahme in der Amygdala während der Induktion von Trauer. In der vorgelegten Untersuchung konnte für die Gruppe der Patienten und Angehöri-

gen keine vergleichbare Aktivierung der Amygdala während Trauer nachgewiesen werden, und dies obwohl alle drei Gruppen angaben, subjektiv das Gleiche empfunden zu haben. Die Hypothese zu den visuell induzierten cerebralen Aktivierungen bei Patienten und Angehörigen (5.2.4) kann die Amygdala betreffend demnach beibehalten werden.

Bei gesunden Probanden zeigte sich zudem eine signifikante Korrelation zwischen der Beurteilung der selbst empfundenen Emotionalität während der gestellten Aufgabe und der Signalveränderung in der Amygdala. Dies belegt die Bedeutung der Amygdala als cerebrales Korrelat einer traurigen Stimmung. Auch hier kam es bei Patienten und Angehörigen nicht zu signifikanten Ergebnissen, was die Ergebnisse der ANOVA der funktionellen Daten stützt. Die hier gewonnenen Ergebnisse replizieren demnach die von Schneider und Mitarbeitern (1998) vorgelegten Befunde, dass sich bei schizophrenen Patienten trotz empfundener Trauer keine Amygdala-Aktivierung einstellt. Auch an anderer Stelle war eine vergleichbare Amygdala-Dysfunktion bei Patienten beobachtet worden (Taylor et al., 2002).

Im Gegensatz zu der von Schneider und Mitarbeitern (1998) untersuchten Gruppe von Patienten befanden sich die hier rekrutierten Patienten in einem stabileren Zustand der Erkrankung. So ist davon auszugehen, dass die replizierten cerebralen Dysfunktionen ein stabiles Merkmal der Erkrankung darstellen.

Nicht nur die medizierten Patienten wiesen keine Amygdala-Aktivierung auf, sondern auch die nicht-affizierten, und daher nicht-medizierten Angehörigen. Also kann die Medikation nicht alleinig für die cerebralen Auffälligkeiten verantwortlich sein. Da auch nicht-affizierte Brüder verglichen mit gesunden Probanden eine signifikante Minderaktivierung der Mandelkerne zeigten, könnte dieses Merkmal genetisch determiniert sein und möglicherweise prä-morbid bei Hoch-Risiko-Probanden zu identifizieren sein. Die emotionalen Auffälligkeiten schizophrener Patienten wie Affektverflachung und Anhedonie könnten auf eine fehlende Aktivierbarkeit der Amygdala zurückzuführen sein, da bekannt ist, dass die Amygdala für emotionales Erleben und Verhalten von großer Bedeutung ist (Aalto et al., 2002; Taylor et al., 2002; Schneider et al., 2000a, 2000b, 1998, 1997; Lane et al., 1997b).

Die Tatsache aber, dass die Angehörigen auf der einen Seite den Patienten vergleichbare auffällige Dysfunktionen der Mandelkerne zeigen, sich aber im psychopathologischen Befund nahezu unauffällig präsentierten, spricht dafür, dass bei ihnen kompensatorisch verhaltensmäßige Strategien und/oder cerebrale Mechanismen wirken. Cerebral könnten diese den hier vorgelegten Befunden nach in frontalen, temporalen und parietalen Arealen lokalisiert sein.

Die Unterschiede, die sich im cerebralen Aktivierungsmuster zwischen Angehörigen und Index-Patienten in eben diesen Regionen zeigen, könnten für die unterschiedlich ausgeprägte Psychopathologie verantwortlich sein. Die Amygdala-Dysfunktion während Trauer bei den Angehörigen ist möglicherweise durch ein intaktes Netzwerk von orbitofrontalem, temporalem Kortex und Precuneus/posterior cingulärer Kortex kompensiert, so dass die Amygdala-Dysfunktion bei den Angehörigen nahezu nicht ins Gewicht fällt.

Andere Hirnregionen

Während der Induktion von Trauer konnten signifikante Unterschiede der cerebralen Aktivierung zwischen Gesunden und Patienten nachgewiesen werden. Diese betrafen vor allem links-lateral orbitofrontale und superior temporale Regionen sowie den Bereich des Precuneus/posterior cingulärer Kortex. Bei den Patienten war es hier zu Hypoaktivierungen verglichen mit gesunden Kontrollprobanden gekommen. Bei den Angehörigen zeigte sich links-lateral ebenfalls ein Trend zu einer Hypoaktivierung, welcher jedoch statistisch nicht signifikant wurde. Die Hypothese zu den cerebralen Korrelaten von Patienten und Angehörigen frontale und temporale Hirnregionen betreffend 5.2.4 kann demzufolge beibehalten werden. Eine eindeutige Stellungnahme zu State- oder Traitcharakteristik der cerebralen Aktivierungsmuster für diese Regionen lässt sich jedoch nicht geben.

Es scheint wahrscheinlich, dass die Hypoaktivierungen in präfrontalen und temporalen Arealen bei den Patienten durch die Amygdala-Dysfunktion bedingt sind, da eben diese Regionen eine starke Verbindung mit dem Mandelkern aufweisen und zusammen ein in emotionales Erleben und Verhalten involviertes Netzwerk darstellen (Carmicheal & Price, 1995). Die Rolle des orbitofrontalen Kortex für die Verarbeitung emotionaler Reize ist vielfach beschrieben worden, wobei vor allem die emotionale Regulation (Moll et al., 2002) und emotionale und moralische Urteile hervorgehoben (Moll et al., 2001) wurden.

Die Bedeutung des Precuneus und des posterior cingulären Kortex während emotionaler Verarbeitung ist hingegen noch eher unklar. Während zwar Aktivierungen des Precuneus während der Induktion von Emotionen beschrieben worden sind (Paradiso et al., 1999; Teasdale et al., 1999), wird er doch meist mit Gedächtnisprozessen in Verbindung gebracht (Zysset et al., 2002; Andreasen et al., 1995).

Ferner wurde eine Aktivierung des Thalamus während des Erlebens von Trauer und Freude (Lane et al., 1997a) beschrieben. Hypoaktivierungen der Patienten, so wie sie im Rahmen dieser Dissertation nachgewiesen werden konnten, könnten die beobachtbaren Schwierigkei-

ten der Patienten bei der Verarbeitung emotionaler Gesichtsausdrücke sowie bei dem emotionalen Gedächtnis und der emotionalen Regulation reflektieren.

Die Befunde der cerebralen Dysfunktionen bei nicht-affizierten Angehörigen schizophrener Patienten lassen sich in Übereinstimmung mit beschriebenen morphometrischen Auffälligkeiten dieser Probanden sehen (Lawrie et al., 1999; Seidman et al., 1999). Der gleiche Befund kann jedoch auch als Argument dafür herangezogen werden, dass morphometrische Befunde ausschlaggebend für die cerebralen funktionellen Unterschiede verantwortlich sind. Dies kann mit den vorliegenden Analyse nicht ausgeschlossen werden, doch konnte die Arbeitsgruppe um Schneider (1994) in einer vorangegangenen Studie mit gleichem Paradigmen nachweisen, dass die beobachteten cerebralen Dysfunktionen der Patienten nicht durch anatomische Unterschiede bedingt waren (Schneider et al., 1998).

Zusammenfassung

In der vorgelegten Untersuchung kam es sowohl bei schizophrenen Patienten als auch bei ihren nicht-affizierten Brüdern im Vergleich zu gemachten Gesunden zu Hypoaktivierungen der Mandelkerne, während das emotionale Erleben in allen drei Gruppen vergleichbar war. Dies weist auf einen genetischen Einfluss hin und unterstreicht die Rolle der Amygdala für emotionale Prozesse. Desweiteren sprechen die Ergebnisse für kompensatorische Prozesse in der Gruppe der Angehörigen, die möglicherweise erklären könnten, wie es bei diesen nicht zu einer klinisch auffälligen Psychopathologie kommt.

6.2.2 Ersterkrankte schizophrene Patienten

6.2.2.1 Probanden

Die Studie war Teil des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Kompetenznetzes Schizophrenie. Im Rahmen dieser laufenden Studie werden in 9 deutschen Zentren (Bonn, Düsseldorf, Essen, Jena, Köln, Mainz, Mannheim, München, Tübingen) ersterkrankte schizophrene Patienten unter anderem mittels der funktionellen Kernspintomographie untersucht, nachdem sie nach Ausbruch und Diagnose der Erkrankung eine sechswöchige stationäre Akuttherapie abgeschlossen hatten. Neben einem zentrenübergreifenden, kognitiven Paradigma (modifizierter Continuous Performance Test) werden zentrenspezifische Paradigmen verwendet. Die hier beschriebenen 12 ersterkrankten männlichen Patienten wurden in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Düsseldorf rekrutiert und im Institut für Medizin des Forschungszentrums Jülich untersucht.

Sie wurden mit den in den Projekten 6.1.2 und 6.2.1 beschriebenen 13 Patienten verglichen, um Aussagen über die state-abhängigen cerebralen Korrelate bei schizophrenen Patienten treffen zu können.

Die erkrankten Patienten waren im Mittel 29,92 ($\pm 7,97$) Jahre alt (Range 18-47). Ihre Eltern hatten im Mittel eine 11,25jährige ($\pm 3,78$ Jahre) Schulbildung absolviert. Die langjährig erkrankten Patienten waren im Mittel 32,8 Jahre ($\pm 8,5$; Range 21-44). Ihre Eltern konnten im Mittel eine schulische Ausbildung aufweisen, die 11,5 ($\pm 8,0$) Jahre dauerte. Der Test bezüglich möglicher Altersunterschiede zwischen erkrankten und langjährig erkrankten Patienten wurde nicht signifikant [$t(23)=0,89$; $p=0,39$]. Ebenso waren Unterschiede der mittleren Bildungen der Eltern beider Patientengruppen nicht signifikant [$t(23)=-0,256$; $p=0,80$]. Auch für die Variable eigene Bildung wurde der t-Test nicht signifikant [$t(23)=-0,35$; $p=0,73$ (erkrankte Patienten: $12,58 \pm 3,9$ Jahre; langjährig erkrankte Patienten: $12,08 \pm 3,4$ Jahre)].

Psychopathologie

Die erkrankten schizophrenen Patienten wurden zeitnah zur funktionell kernspintomographischen Untersuchung psychopathologisch untersucht, wobei wie bei den langjährig erkrankten Patienten die PANSS (Kay et al., 1987) von erfahrenen Psychiatern verwendet wurde. Die Patienten wiesen im Mittel einen Wert von $9,41 \pm 3,48$ in der Positivskala, $14,83 \pm 6,42$ in der Negativskala und $24,83 \pm 6,88$ in der allgemeinen Psychopathologie auf. Die einfaktorielle ANOVA ergab, dass bezüglich der positiven Symptome [$t(23)=-1,46$; $p=0,16$], der negativen Symptome [$t(23)=-1,2$; $p=0,24$] und der allgemeinen Psychopathologie [$t(23)=-1,6$; $p=0,12$] keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen bestanden (vgl. Abb. 24). Die Negativsymptomatik war in beiden Gruppen etwas stärker ausgeprägt als die Positivsymptomatik (Minimalwerte jeweils = 7).

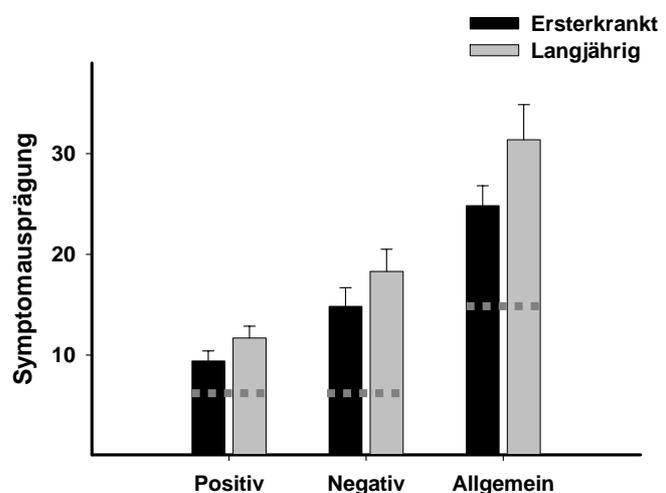


Abb. 24: Psychopathologischer Status bei erkrankten und langjährig erkrankten Patienten, ermittelt mit der PANSS. Positiv- und Negativsymptomatik, Allgemeine Psychopathologie

Pharmakotherapie

Die Medikation der Patienten erfolgt im laufenden Kompetenznetz Schizophrenie doppelblind mit Haloperidol oder Risperidon, so dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Angaben über den medikamentösen Status zu erhalten sind.

6.2.2.2 Subjektive Daten

Die in Tabelle 17 aufgeführten subjektiven Einschätzungen in PANAS und ESR gingen in die Analysen auf statistische Signifikanz ein.

		Ersterkrankte Patienten		Langjährig erkrankte Patienten	
		M	SD	M	SD
PANAS negativ	Freude	13,33	4,62	13,92	3,77
	Kognition	13,75	4,94	16,38	6,55
	Trauer	16,17	5,86	17,54	6,69
PANAS positiv	Freude	24,83	8,72	28,00	8,40
	Kognition	25,25	6,93	26,38	7,80
	Trauer	24,75	7,66	24,54	7,50
ESR Ärger	Freude	1,33	0,89	1,23	0,44
	Kognition	1,67	1,07	1,23	0,60
	Trauer	1,66	1,54	2,08	1,44
ESR Ekel	Freude	1,33	0,89	1,00	0,00
	Kognition	1,25	0,87	1,46	1,13
	Trauer	1,42	1,00	1,85	1,34
ESR Freude	Freude	2,50	1,42	3,23	1,59
	Kognition	1,83	1,03	2,23	1,23
	Trauer	1,67	0,98	1,69	1,11
ESR Trauer	Freude	1,50	0,90	1,46	0,78
	Kognition	1,50	1,00	1,85	1,21
	Trauer	2,50	1,24	2,62	1,39
ESR Überraschung	Freude	1,67	0,98	1,85	0,99
	Kognition	2,00	1,04	2,08	1,32
	Trauer	1,92	0,90	1,69	0,95
ESR Furcht	Freude	1,42	0,90	1,08	0,28
	Kognition	1,42	0,90	1,46	0,97
	Trauer	1,67	0,98	1,69	0,95

Tab. 17: Subjektive Daten ersterkrankter schizophrener Patienten und langjährig erkrankter Patienten für PANAS und ESR

Positive And Negative Affect Scale (PANAS) - Ratings

Die 3-faktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren *Gruppe* [ersterkrankte Patienten, langjährig erkrankte Patienten], *Bedingung* [Freude, Kognition, Trauer] und *Emotion* [positiv, negativ] mit Messwiederholung auf den Faktoren *Bedingung* und *Emotion* ergab für die Daten der PANAS einen signifikanten Haupteffekt *Emotion* [$F(1,23)=60,55$; $p=0,001$]. Die Interaktion *Bedingung x Emotion* wurde ebenfalls signifikant [$F(1,23)=5,23$; $p=0,0318$] und zeigte den angestrebten Emotionsinduktionseffekt. Weitere Effekte wurden nicht signifikant. Wie die Inspektion der Mittelwerte zeigte, empfanden beide Patientengruppen während der Induktion von Trauer mehr negativen Affekt als während den Bedingungen Freude und Kognition und während der Freude mehr positiven Affekt als während der Trauer.

Emotional Self Rating (ESR) - Ratings

Eine äquivalente dreifaktorielle Varianzanalyse für die ESR zeigte einen signifikanten Interaktionseffekt *Bedingung x Emotion* [$F(1,23)=24,01$; $p=0,0001$]. Es wurden keine Gruppeneffekte oder weiteren Effekte signifikant. Ersterkrankte und langjährig erkrankte Patienten gaben den Mittelwerten zufolge an, während der Freudeinduktion mehr Freude als während Trauer und Kognition empfunden zu haben, wohingegen während der Trauerinduktion mehr Trauer als während Freude und Kognition auftrat (Abb. 25).

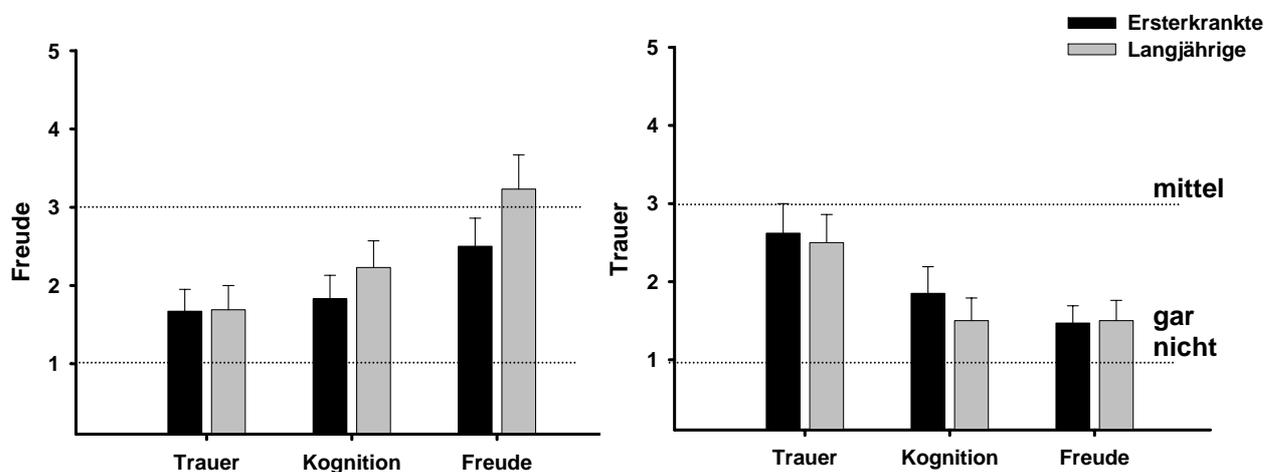


Abb. 25: ESR-Ratings bei ersterkrankten und langjährig erkrankten Patienten für die erlebte Freude (links) und Trauer (rechts) für die Bedingungen Trauer, Kognition und Freude [1=gar nicht, ...,3=mittel, ...,5=extrem]. Es traten keine signifikanten Gruppenunterschiede auf.

6.2.2.3 Funktionelle Daten

Es wurde der gleiche regionale Analyseansatz für die hirnfunktionellen Daten verwendet, der schon in den vorangegangenen Studien zum Einsatz kam. Demzufolge wurden relevante kortikale und subkortikale Regionen mittels der Small Volume Correction (SVC) analysiert. Zunächst werden die Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen für den Vergleich von Trauer und Kognition, danach für Freude und Kognition illustriert.

Trauer vs. Kognition, ersterkrankte Patienten vs. langjährig erkrankte Patienten

Durch den Vergleich der ersterkrankten und langjährig erkrankten Schizophrenen konnte für den Kontrast der Trauer- und der Kognitionsbedingung eine signifikante Mehraktivierung des linken Gyrus temporalis inferior bei ersterkrankten Patienten belegt werden (vgl. Abb. 26).

Zudem konnte eine nicht-signifikante Hyperaktivierung gegenüber langjährig erkrankten Patienten des linken Precuneus bei ersterkrankten Patienten beschrieben werden (siehe Tab. 18).

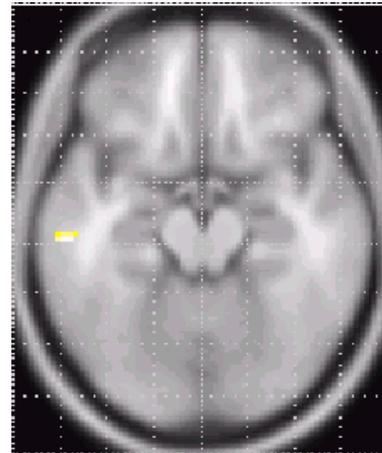


Abb. 26: Inferior temporale Mehraktivierung bei ersterkrankten Patienten. Signifikanz-Schwelle 0,05, korrigiert

REGION	SEITE	X	Y	Z	N	SPM {T}	P
Gyrus temporalis inferior	L	-56	-22	-16	22	3,92	0,017
Precuneus	L	-6	-52	36	1	2,64	0,148

Tab. 18: SPM-Ergebnisse. Vergleich der ersterkrankten und langjährigen Patienten für den Kontrast Trauer vs. Kognition. Signifikanz-Schwelle $p=0,05$ korrigiert auf Voxel-Level.

Trauer vs. Kognition, langjährig erkrankte Patienten vs. ersterkrankte Patienten

Der umgekehrte Vergleich (langjährige vs. ersterkrankte Patienten) wurde verwendet, um die Mehraktivierungen der langjährig erkrankten Patienten zu identifizieren. Hierbei wurde deutlich, dass sie gegenüber ersterkrankten Patienten keine statistisch bedeutsamen Mehraktivierungen aufweisen. Innerhalb der definierten Regionen waren jedoch nicht signifikante Hyperaktivierung im Gyrus temporalis medius und superior zu beobachten (Tab. 19).

REGION	SEITE	X	Y	Z	N	SPM {T}	P
Gyrus temporalis superior	R	58	-50	2	4	2,63	0,149
Gyrus temporalis medius	R	44	40	8	1	2,61	0,153

Tab. 19: SPM-Ergebnisse. Vergleich der langjährigen und ersterkrankten Patienten für den Kontrast Trauer vs. Kognition. Signifikanz-Schwelle $p=0,05$ korrigiert auf Voxel-Level.

Freude vs. Kognition, ersterkrankte Patienten vs. langjährig erkrankte Patienten

Mit Hilfe des Kontrastes Freude vs. Kognition wurde analysiert, in welchen der definierten Hirnregionen ersterkrankte Patienten Hyperaktivierungen gegenüber langjährige erkrankten Patienten aufwiesen. Bei den Patienten mit erster Manifestation traten Hyperaktivierungen in inferior, medio und superior temporalen Bereichen auf, die jedoch nur für den linken Gyrus temporalis inferior signifikant waren (Tab. 20).

REGION	SEITE	X	Y	Z	N	SPM {T}	P
Gyrus temporalis inferior	L	-58	-20	-14	17	3,36	0,049
	R	52	-14	-16	27	3,05	0,082
Gyrus temporalis medius	R	58	-36	4	5	2,94	0,097
Gyrus temporalis superior	R	50	-18	6	48	2,89	0,106
	R	50	-16	-16	18	2,95	0,097

Tab. 20: SPM-Ergebnisse. Vergleich der ersterkrankten und langjährig erkrankten Patienten für den Kontrast Freude vs. Kognition. Signifikanz-Schwelle $p=0,05$ korrigiert auf Voxel-Level.

Freude vs. Kognition, langjährig erkrankte Patienten vs. ersterkrankte Patienten

Der Vergleich langjähriger und ersterkrankter Patienten demonstrierte, dass erstere keine Mehraktivierungen gegenüber Patienten mit erster Manifestation einer Schizophrenie aufwiesen.

6.2.2.4 Diskussion der Ergebnisse

Subjektive Daten

Wie die varianzanalytische Betrachtung der subjektiven Daten (PANAS, ESR) ergab, führten die Induktionen von Trauer und Freude zu den angestrebten Induktionseffekten: Beide Pro-

bandengruppen gaben an, während der Induktion von Trauer mehr negativen Affekt (PANAS) bzw. Trauer (ESR) und während der Induktion von Freude mehr positiven Affekt (PANAS) bzw. Freude (ESR) empfunden zu haben. Somit kann die Hypothese zum emotionalen Erleben (5.2.1) auch für dieses Projekt beibehalten werden. Es bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede, so dass unterschiedliche cerebrale Aktivierungsmuster nicht auf gruppenabhängige Einflüsse des emotionalen Zustands zurückzuführen sind.

Inferior temporale Areale

Wie die regionale Analyse der hirnfunktionellen Daten belegt, unterschieden sich schizophrene Patienten mit einer Erstmanifestation von den Patienten, die bereits eine längere Krankengeschichte aufwiesen bezüglich der cerebralen Korrelate während emotionalen Erlebens. Von den untersuchten Hirnarealen, die mit emotionalem Erleben und Verhalten sowie der Pathophysiologie schizophrener Erkrankungen in Verbindung gebracht, und daher analysiert wurden, kam es jedoch nur in inferior temporalen Arealen zu signifikant unterschiedlichen cerebralen Aktivierungen. Ersterkrankte Patienten zeichneten sich dabei sowohl während der Freude- als auch während der Trauerinduktion jeweils durch linkslaterale Mehraktivierungen gegenüber langjährig erkrankten Patienten aus. Die Aktivierungen frontaler, subkortikaler oder cingulärer Hirnregionen sowie den Precuneus betreffend unterschieden sich zwischen beiden Patientengruppen nicht signifikant voneinander. Die Hypothese zu den cerebralen Korrelaten ersterkrankter schizophrener Patienten besagte, dass sich ersterkrankte und langjährig erkrankte Patienten in ihrem Aktivierungsmuster nicht unterscheiden (vgl. 5.2.5). Sie muss demnach für inferior temporale Hirnareale abgelehnt werden, obschon sie für die anderen untersuchten Hirnregionen beibehalten werden kann.

Bislang sind publizierte Befunde zum inferior temporalen Gyrus im Zusammenhang mit schizophrenen Patienten oder emotionalem Erleben noch vergleichsweise selten. Vor allem Verlaufsuntersuchungen an schizophrenen Patienten vernachlässigten diese Hirnregion bislang. Da aber ersterkrankte Patienten verglichen mit langjährigen Patienten in der vorgestellten Untersuchung linkslateralisierte Mehraktivierungen eben dieser Regionen während emotionalen Erlebens aufwiesen, stellt sich die Frage, ob im Verlauf der Erkrankung Pathomechanismen einsetzen, die in dieser funktionellen Umorganisation resultieren. Der mittels der PANSS erhobene psychopathologische Status beider Patientenpopulationen unterschied sich hinsichtlich der Negativ- und der Positivsymptomatik, sowie in der allgemeinen Psychopathologie nicht signifikant voneinander. Somit können die unterschiedlichen cerebralen Substrate beider

Gruppen nicht durch einen akuterer psychopathologischen Status der Erkrankung zu erklären sein. Möglicherweise sind sie durch gruppenspezifische Medikationen bedingt, doch kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Aussage über die Neuroleptika-Behandlung der erkrankten Patienten erfolgen. Um die Frage nach der Progredienz dieser cerebralen Muster eindeutig zu klären, empfiehlt sich zudem eine Verlaufsuntersuchung an ein und derselben Stichprobe von Patienten, was sich aber aufgrund der Abbruchrate schwierig gestaltet.

Ausgehend von der Tatsache, dass links lateralisierte Mehraktivierungen erkrankter Patienten während beiden Kontrasten (Trauer vs. Kognition bzw. Freude vs. Kognition) nachzuweisen waren, ist anzunehmen, dass diese keine valenzspezifische Auffälligkeit darstellen, sondern eher einen Mechanismus höherer Ordnung, etwa eine unterschiedliche Verarbeitung emotionaler Stimuli oder Zustände per se repräsentiert.

Selten wurden bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden auch volumetrische Auffälligkeiten (Volumenreduktionen) des Gyrus temporalis inferior beschrieben (Volz et al., 2000). Da jedoch keine morphometrische Analyse der dreidimensionalen Datensätze beider Patientengruppen erfolgen konnte, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Volumenunterschiede zwischen beiden Gruppen bestanden. Jedoch korreliert eine Minder- oder Mehraktivierung nicht notwendigerweise mit unterschiedlichen Volumina. Inferior temporale Aktivierungen wurden bereits während des Erlebens von Freude und Trauer beschrieben. Visuell induzierter Kummer führte bei gesunden Probanden zu einer Aktivierung des inferior temporalen Kortex (Gundel et al., 2003), was als Hinweis für seine Rolle für das Erleben negativer Emotion herangezogen werden kann. Auch während der Stimulation mit Gesichtsausdrücken konnte als cerebrales Korrelat ein Zunahme des Signals im Gyrus temporalis inferior demonstriert werden (Wright et al., 2003), wobei diese in Abhängigkeit der Vertrautheit der gezeigten Gesichter unterschiedlich stark ausgeprägt war.

Bei schizophrenen Patienten wurde insbesondere eine signifikant unterschiedliche Aktivierung dieses Areals zwischen paranoiden und nicht-paranoiden schizophrenen Patienten während der Betrachtung emotionaler Gesichtsausdrücke nachgewiesen (Phillips et al., 1999). Schizophrene Patienten mit formalen Denkstörungen wiesen darüber hinaus im Vergleich zu Patienten ohne diese Symptomatik eine auffällige Aktivierung des inferior temporalen Gyrus während der Produktion von Sprache auf (Kircher et al., 2001). Möglicherweise spielt die Psychopathologie auch in den hier untersuchten Stichproben eine Rolle. Da allerdings die Gruppengrößen nicht groß genug sind, um den Faktor des psychopathologischen Zustands

(paranoid vs. nicht-paranoid) innerhalb der beiden Patientengruppen zu analysieren, muss diese Frage zum gegenwärtigen Zeitpunkt unbeantwortet bleiben.

Zusammengefasst weisen die Ergebnisse auf eine zustandsabhängige Aktivierung inferior temporaler Hirnregionen während emotionalen Erlebens schizophrener Patienten hin, während für die weiteren Areale keine Unterschiede zwischen ersterkrankten und langjährig erkrankten Patienten aufwiesen.

7 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation sollte die Frage der State-Trait-Charakteristik hirnfunktionaler Auffälligkeiten schizophrener Patienten geklärt werden. Um geschlechtsspezifische Effekte von krankheitsbedingten cerebralen Funktionen trennen zu können, wurden zunächst die cerebralen Korrelate gesunder Männern und Frauen während olfaktorisch induzierter Emotionen verglichen. Die Untersuchung von Hoch-Risiko-Probanden (nicht-affizierte Angehörige schizophrener Patienten) und ersterkrankten Patienten im Vergleich zu langjährig erkrankten Patienten sollte Aufschlüsse über bereits prämorbid und zu Beginn der Erkrankung bestehende cerebrale Auffälligkeiten liefern.

Basierend auf der Tatsache, dass sich die cerebralen Korrelate gesunder Männer und Frauen während olfaktorisch induzierter Emotionen signifikant voneinander unterschieden, wurden für die weiteren Experimente nur männliche Probanden rekrutiert. Mit Hilfe der vorgelegten Ergebnisse konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass nicht-affizierte Angehörige schizophrener Patienten bezüglich der Hirnaktivierungen während emotionalen Erlebens eine Mittelstellung zwischen Patienten und Gesunden einzunehmen scheinen. Dies konnte sowohl bei visueller, als auch bei olfaktorischer Stimulation belegt werden, so dass die Ergebnisse keinen Effekt der Modalität der Stimuli repräsentieren. Während olfaktorisch induzierter negativer Stimmung kam es bei schizophrenen Patienten gegenüber Gesunden vor allem zu Auffälligkeiten frontaler und temporaler Regionen. Angehörige zeigten ähnliche Hypoaktivierungen frontaler Areale und waren von ihren erkrankten Brüdern durch signifikant stärkere Aktivierungen in temporalen Bereichen sowie im Nucleus accumbens zu trennen, was möglicherweise kompensatorische Mechanismen zeigt. Für die positiv olfaktorische Stimulation konnten keine Unterschiede zwischen Gesunden und Angehörigen beschrieben werden. Dies ist vermutlich auf die Beschaffenheit des verwendeten Geruchs zurückzuführen, denn Vanille wurde als weniger intensiv und erregend empfunden als Hefe.

In Übereinstimmung mit publizierter Literatur konnte zudem gezeigt werden, dass schizophrene Patienten gegenüber gesunden Kontrollprobanden eine signifikant schwächere Aktivierung der Mandelkerne während des Erlebens von Trauer aufweisen und dass bei ihnen kein Zusammenhang zwischen der Aktivierung der Mandelkerne und dem subjektiven Erleben besteht. Gleiches galt für die psychiatrisch gesunden Brüder der Index-Patienten, so dass sich ein Hinweis auf ein Traitmerkmal der Erkrankung ergibt.

Ersterkrankte schizophrene Patienten zeichneten sich während experimentell induzierter Trauer und Freude im Gegensatz zu Patienten mit einer langjährigen Krankengeschichte durch valenzunabhängige Mehraktivierungen inferior temporaler Hirnregionen aus. Es wurden bislang nur vereinzelte Befunde vorgelegt, die für eine Bedeutung dieser Areale für die Pathophysiologie der Schizophrenie und bei emotionalen Prozessen sprechen, welche teilweise mit spezifischen Symptomen in Verbindung gebracht werden konnten, doch stehen insbesondere Verlaufsuntersuchungen an schizophrenen Patienten aus, um die Relevanz dieser Befunde und die Bedeutung der Erkrankungsdauer zu erhellen.

8 Literaturverzeichnis

- Aalto S, Naatanen P, Wallius E, Metsahonkala L, Stenman H, Niem PM, Karlsson H (2002). Neuroanatomical substrata of amusement and sadness: a PET activation study using film stimuli. *Neuroreport* 13: 67-73
- Addington J, Addington D (1998). Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 32: 171-181
- Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A (1994). Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 372: 669-672
- Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR (1995). Fear and the human amygdala. *J Neurosci* 15: 5879-5891
- Adolphs R, Tranel D, Damasio AR (1998). The human amygdala in social judgment. *Nature* 393: 470-474
- Adolphs R, Tranel D (1999a). Preferences for visual stimuli following amygdala damage. *J Cogn Neurosci* 11: 610-616
- Adolphs R, Tranel D, Hamann S, Young AW, Calder AJ, Phelps EA, Anderson A, Lee GP, Damasio AR (1999b). Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia* 37: 1111-1117
- Adolphs R, Damasio H, Tranel D, Cooper G, Damasio AR (2000a). A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *J Neurosci* 20: 2683-2690
- Adolphs R, Tranel D, Denburg N (2000b). Impaired emotional declarative memory following unilateral amygdala damage. *Learn Mem* 7: 180-186
- Adolphs R, Tranel D, Damasio H (2001). Emotion recognition from faces and prosody following temporal lobectomy. *Neuropsychology* 15: 396-404
- Aghevli MA, Blanchard JJ, Horan WP (2003). The expression and experience of emotion in schizophrenia: a study of social interactions. *Psychiatry Res* 119: 261-270
- Ahlström R, Berglund B, Berglund U, Engen T, Lindvall T (1987). A comparison of odor perception in smokers, nonsmokers, and passive smokers. *Am J Otolaryngol* 8: 1-6
- Alaoui-Ismaili O, Vernet-Maury E, Dittmar A, Delhomme G, Chanel J (1997). Odor hedonics: connection with emotional response estimated by autonomic parameters. *Chem Senses* 22: 237-248
- Aleman A, Kahn RS, Selten JP (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 60: 565-571
- Anderson AK, Christoff K, Panitz D, De Rosa E, Gabrieli JD (2003). Neural correlates of the automatic processing of threat facial signals. *J Neurosci* 23: 5627-5633
- Andreasen NC, Arndt S, Swayze V, Cizadlo T, Flaum M, O'Leary D, Ehrhardt JC, Yuh WT (1994). Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science* 266: 294-298
- Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD (1997). Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* 349: 1730-1734
- Andreasen NC, O'Leary DS, Paradiso S, Cizadlo T, Arndt S, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD (1999). The cerebellum plays a role in conscious episodic memory retrieval. *Hum Brain Mapp* 8: 226-234

-
- Bandettini PA, Kwong KK, Davis TL, Tootell RB, Wong EC, Fox PT, Belliveau JW, Weisskoff RM, Rosen BR (1997). Characterization of cerebral blood oxygenation and flow changes during prolonged brain activation. *Hum Brain Mapp* 5: 93-109
- Barber CE (1997). Olfactory acuity as a function of age and gender: a comparison of African and American samples. *Int J Aging Hum Dev* 44: 317-334
- Baron R, Bronfen M (1994). A whiff of reality: Empirical evidence concerning the effects of pleasant fragrances on work-related behavior. *J Appl SocPsychol* 24: 1179-1203
- Bechara A, Tranel D, Damasio H, Adolphs R, Rockland C, Damasio AR (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science* 269: 1115-1118
- Becker E, Hummel T, Piel E, Pauli E, Kobal G, Hautzinger M (1993). Olfactory event-related potentials in psychosis-prone subjects. *Int J Psychophysiol* 15: 51-58
- Bengtsson S, Berglund H, Gulyas B, Cohen E, Savic I (2001). Brain activation during odor perception in males and females. *Neuroreport* 12: 2027-2033
- Bensafi M, Rouby C, Farget V, Bertrand B, Vigouroux M, Holley A (2002). Autonomic nervous system responses to odours: the role of pleasantness and arousal. *Chem Senses* 27: 703-709
- Berger B (1999). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Urban & Schwarzenberg, München
- Berridge KC (2003). Pleasures of the brain. *Brain Cogn* 52: 106-288
- Bertollo DN, Cowen MA, Levy AV (1996). Hypometabolism in olfactory cortical projection areas of male patients with schizophrenia: an initial positron emission tomography study. *Psychiatry Res* 60: 113-116
- Bilder RM, Wu H, Bogerts B, Ashtari M, Robinson D, Woerner M, Lieberman JA, Degreef G (1999). Cerebral volume asymmetries in schizophrenia and mood disorders: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Int J Psychophysiol* 34: 197-205
- Blackwood DH, Glabus MF, Dunan J, O'Carroll RE, Muir WJ, Ebmeier KP (1999). Altered cerebral perfusion measured by SPECT in relatives of patients with schizophrenia. Correlations with memory and P300. *Br J Psychiatry* 175: 357-366
- Blair RJ, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ (1999). Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain* 122: 883-893
- Bleuler E (1911). *Dementia praecox oder Die Gruppe der Schizophrenien*. In: Handbuch der Psychiatrie. Deuticke, Aschaffenburg
- Bogerts B, Ashtari M, Degreef G, Alvir JM, Bilder RM, Lieberman JA (1990). Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 35: 1-13
- Bradley MM, Cuthbert BN, Lang PJ (1993). Pictures as prepulse: attention and emotion in startle modification. *Psychophysiology* 30: 541-545
- Bradley MM, Lang PJ (1994). Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *J Behav The Exp Psychiatry* 25: 49-59
- Brand G, Millot JL, Biju C (2000). Comparison between monorhinal and birhinal olfactory stimulations in bilateral electrodermal recordings. *C R Acad Sci III* 323: 959-965
- Brand G, Jacquot L (2001). Quality of odor and olfactory lateralization processes in humans. *Neurosci Lett* 316: 91-94
- Brand G, Millot JL (2001). Sex differences in human olfaction: between evidence and enigma. *Q J Exp Psychol B* 54: 259-270
- Brewer WJ, Edwards J, Anderson V, Robinson T, Pantelis C (1996). Neuropsychological, olfactory, and hygiene deficits in men with negative symptom schizophrenia. *Biol Psychiatry* 40: 1021-1031
-

-
- Brewer WJ, Pantelis C, Anderson V, Velakoulis D, Singh B, Copolov DL, McGorry PD (2001). Stability of olfactory identification deficits in neuroleptic-naive patients with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 158: 107-115
- Brewer WJ, Wood SJ, McGorry PD, Francey SM, Phillips LJ, Yung AR, Anderson V, Copolov DL, Singh B, Velakoulis D, Pantelis C (2003). Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 1790-1794
- Bryant NL, Buchanan RW, Vladar K, Breier A, Rothman M (1999). Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study. *Am J Psychiatry* 156: 603-609
- Büchel C, Dolan RJ, Armony JL, Friston KJ (1999). Amygdala-hippocampal involvement in human aversive trace conditioning revealed through event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 19: 10869-10876
- Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL (1995). The amygdala and emotional memory. *Nature* 377: 295-296
- Cahill L, Haier RJ, White NS, Fallon J, Kilpatrick L, Lawrence C, Potkin SG, Alkire MT (2001). Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiol Learn Mem* 75: 1-9
- Callicott JH, Egan MF, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Frank JA, Weinberger DR (1998). Hippocampal N-acetyl aspartate in unaffected siblings of patients with schizophrenia: a possible intermediate neurobiological phenotype. *Biol Psychiatry* 44: 941-950
- Canli T, Zhao Z, Brewer J, Gabrieli JD, Cahill L (2000). Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *J Neurosci* 20: 99
- Canli T, Desmond JE, Zhao Z, Gabrieli JD (2002). Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 10789-10794
- Cannon TD, Marco E (1994). Structural brain abnormalities as indicators of vulnerability to schizophrenia. *Schizophr Bull* 20: 89-102
- Cannon TD, van Erp TG, Huttunen M, Lonnqvist J, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP, Standertskjold-Nordenstam CG, Gur RE, Yan M (1998). Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen Psychiatry* 55: 1084-1091
- Cantor-Graae E, McNeil TF, Torrey EF, Quinn P, Bowler A, Sjostrom K, Rawlings R (1994). Link between pregnancy complications and minor physical anomalies in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151: 1188-1193
- Cardno AG, Holmans PA, Harvey I, Williams MB, Owen MJ, McGuffin P (1997). Factor-derived subsyndromes of schizophrenia and familial morbid risks. *Schizophr Res* 23: 231-238
- Carmichael ST, Price JL (1995). Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 363: 615-641
- Chapple B, Grech A, Sham P, Touloupoulou T, Walshe M, Schulze K, Morgan K, Murray RM, McDonald C (2004). Normal cerebral asymmetry in familial and non-familial schizophrenic probands and their unaffected relatives. *Schizophr Res* 67: 33-40
- Cheng DT, Knight DC, Smith CN, Stein EA, Helmstetter FJ (2003). Functional MRI of human amygdala activity during Pavlovian fear conditioning: stimulus processing versus response expression. *Behav Neurosci* 117: 3-10
- Chua SE, Sharma T, Takei N, Murray RM, Woodruff PW (2000). A magnetic resonance imaging study of corpus callosum size in familial schizophrenic subjects, their relatives, and normal controls. *Schizophr Res* 41: 397-403
-

-
- Clementz BA, Geyer MA, Braff DL (1998). Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Am J Psychiatry* 155: 1691-1694
- Cometto-Muniz JE, Cain WS (1982). Perception of nasal pungency in smokers and nonsmokers. *Physiol Behav* 29: 727-731
- Corson PW, Nopoulos P, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC (1999). Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics. *Am J Psychiatry* 156: 1200-1204
- Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD (2001). Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors. *JAMA* 286: 427-435
- Critchley H, Daly E, Phillips M, Brammer M, Bullmore E, Williams S, Van Amelsvoort T, Robertson D, David A, Murphy D (2000). Explicit and implicit neural mechanisms for processing of social information from facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. *Hum Brain Mapp* 9: 93-105
- Curtis VA, Bullmore ET, Morris RG, Brammer MJ, Williams SC, Simmons A, Sharma T, Murray RM, McGuire PK (1999). Attenuated frontal activation in schizophrenia may be task dependent. *Schizophr Res* 37: 35-44
- Dade LA, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Evans AC (1998). Human brain function during odor encoding and recognition. A PET activation study. *Ann NY Acad Sci* 855: 572-574
- Dade LA, Zatorre RJ, Jones-Gotman M (2002). Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain* 125: 86-101
- Davies N, Russell A, Jones P, Murray RM (1998). Which characteristics of schizophrenia predate psychosis? *J Psychiatr Res* 32: 121-131
- Davis KL, Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Spiegel-Cohen J, Metzger M, Frecska E, Keefe RS, Powchik P (1998). Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia. *Biol Psychiatry* 43: 783-793
- Davis PJ, Gibson MG (2000). Recognition of posed and genuine facial expressions of emotion in paranoid and nonparanoid schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 109: 445-450
- Davison PS, Frith CD, Harrison-Read PE, Johnstone EC (1996). Facial and other non-verbal communicative behaviour in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 26: 707-713
- DeQuardo JR, Goldman M, Tandon R (1996). VBR in schizophrenia: relationship to family history of psychosis and season of birth. *Schizophr Res* 20: 275-285
- Dichter GS, Tomarken AJ, Baucom BR (2002). Startle modulation before, during and after exposure to emotional stimuli. *Int J Psychophysiol* 43: 191-196
- Dierks T, Linden DE, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, Singer W (1999). Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 22: 615-621
- Dilling H, Mombour W Schmidt MH (Hrsg.) (1993). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD 10 Kapitel V (F)*. Hans Huber, Göttingen
- Dolan RJ, Lane R, Chua P, Fletcher P (2000). Dissociable temporal lobe activations during emotional episodic memory retrieval. *Neuroimage* 11: 203-209
- Doty RL, Orndorff MM, Leyden J, Kligman A (1978). Communication of gender from human axillary odors: relationship to perceived intensity and hedonicity. *Behav Biol* 23: 373-380
- Downhill JE Jr, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Barth S, Lees Roitman S, Nunn M, Lekarev O, Wei T, Shihabuddin L, Mitropoulou V, Silverman J, Siever LJ (2001). Temporal lobe volume determined by magnetic resonance imaging in schizotypal personality disorder and schizophrenia. *Schizophr Res* 48: 187-199
- Ehrlichman H, Brown S, Zhu J, Warrenburg S (1995). Startle reflex modulation during exposure to pleasant and unpleasant odors. *Psychophysiology* 32: 150-154
-

-
- Ehrlichman H, Kuhl SB, Zhu J, Warrenburg S (1997). Startle reflex modulation by pleasant and unpleasant odors in a between-subjects design. *Psychophysiology* 34: 726-729
- Ekman P, Sorenson ER, Friesen WV (1969). Pan-cultural elements in facial displays of emotion. *Science* 164: 86-88
- Ekman P, Friesen WV (1978). *Facial Action Coding System (FACS) : A Technique for the Measurement of Facial Action*. Manual, Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA, USA
- Ettinger U, Chitnis XA, Kumari V, Fannon DG, Sumich AL, O'Ceallaigh S, Doku VC, Sharma T (2001). Magnetic resonance imaging of the thalamus in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 158: 116-118
- Falkai P, Schneider-Axmann T, Honer WG (2000). Entorhinal cortex pre-alpha cell clusters in schizophrenia: quantitative evidence of a developmental abnormality. *Biol Psychiatry* 47: 937-943
- Fannon D, Chitnis X, Doku V, Tennakoon L, O'Ceallaigh S, Soni W, Sumich A, Lowe J, Santamaria M, Sharma T (2000). Features of structural brain abnormality detected in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 157: 1829-1834
- Fischer H, Wright CI, Whalen PJ, McInerney SC, Shin LM, Rauch SL (2003). Brain habituation during repeated exposure to fearful and neutral faces: a functional MRI study. *Brain Res Bull* 59: 387-392
- Flaum M, O'Leary DS, Swayze VW, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC (1995). Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res* 29: 261-276
- Fletcher PC, McKenna PJ, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Dolan RJ (1998). Brain activations in schizophrenia during a graded memory task studied with functional neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry* 55: 1001-1008
- Fox PT, Raichle ME (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 1140-1144
- Franck N, Daprati E, Michel F, Saoud M, Dalery J, Marie-Cardine M, Georgieff N (1998). Gaze discrimination is unimpaired in schizophrenia. *Psychiatry Res* 81: 67-75
- Frye RE, Schwartz BS, Doty RL (1990). Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *JAMA* 263: 1233-1236
- Frye RE, Doty RL, Shaman P (1992). Bilateral and unilateral olfactory sensitivity: relationship to handedness and gender. In: Doty RL, Müller-Schwarze D (Hrsg.), *Chemical signals in vertebrates*. Plenum Press, New York, 559-564
- Fulbright RK, Skudlarski P, Lacadie CM, Warrenburg S, Bowers AA, Gore JC, Wexler BE (1998). Functional MR imaging of regional brain responses to pleasant and unpleasant odors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 19: 1721-1726
- Garavan H, Pendergrass JC, Ross TJ, Stein EA, Risinger RC (2001). Amygdala response to both positively and negatively valenced stimuli. *Neuroreport* 12: 2779-2783
- George MS, Ketter TA, Parekh PI, Horwitz B, Herscovitch P, Post RM (1995). Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am J Psychiatry* 152: 341-351
- George MS, Ketter TA, Parekh PI, Herscovitch P, Post RM (1996). Gender differences in regional cerebral blood flow during transient self-induced sadness or happiness. *Biol Psychiatry* 40: 859-871
- Gerrads-Hesse A, Spies K, Hesse FW (1994). Experimental inductions of emotional states and their effectiveness: A review. *British Journal of Psychology* 85: 55-78
- Good KP, Martzke JS, Honer WG, Kopala LC (1998). Left nostril olfactory identification impairment in a subgroup of male patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 33: 35-43
-

-
- Good KP, Martzke JS, Milliken HI, Honer WG, Kopala LC (2002). Unirhinal olfactory identification deficits in young male patients with schizophrenia and related disorders: association with impaired memory function. *Schizophr Res* 56: 211-223
- Gorno-Tempini ML, Pradelli S, Serafini M, Pagnoni G, Baraldi P, Porro C, Nicoletti R, Umiltà C, Nichelli P (2001). Explicit and incidental facial expression processing: an fMRI study. *Neuroimage* 14: 465-473
- Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ (2002). Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 22: 10819-10828
- Grodd W, Schneider F, Klose U, Nagele T (1995). Functional magnetic resonance tomography of psychological functions exemplified by experimentally induced emotions. *Radiologe* 35: 283-289
- Gross JJ, Levenson RW (1995). Emotion elicitation using films. *Cognition & Emotion* 9: 87-108
- Guerguerian R, Lewine RR (1998). Brain torque and sex differences in schizophrenia. *Schizophr Res* 30: 175-181
- Gundel H, O'Connor MF, Littrell L, Fort C, Lane RD (2003). Functional neuroanatomy of grief: an FMRI study. *Am J Psychiatry* 160: 1946-1953
- Gunning-Dixon FM, Gur RC, Perkins AC, Schroeder L, Turner T, Turetsky BI, Chan RM, Loughhead JW, Alsup DC, Maldjian J, Gur RE (2003). Age-related differences in brain activation during emotional face processing. *Neurobiol Aging* 24: 285-295
- Gur RE, Maany V, Mozley PD, Swanson C, Bilker W, Gur RC (1998). Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155: 1711-1717
- Gur RE, Turetsky BI, Bilker WB, Gur RC (1999). Reduced gray matter volume in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56: 905-911
- Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE, Finkelman C, Maany V, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, Gur RC (2000a). Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57: 769-775
- Gur RE, Cowell PE, Latshaw A, Turetsky BI, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, Gur RC (2000b). Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57: 761-768
- Gur RC, Schroeder L, Turner T, McGrath C, Chan RM, Turetsky BI, Alsup D, Maldjian J, Gur RE (2002a). Brain activation during facial emotion processing. *Neuroimage* 16: 651-662
- Gur RC, Sara R, Hagoort M, Marom O, Hughett P, Macy L, Turner T, Bajcsy R, Posner A, Gur RE (2002b). A method for obtaining 3-dimensional facial expressions and its standardization for use in neurocognitive studies. *J Neurosci Methods* 115: 137-143
- Hamann SB, Ely TD, Hoffman JM, Kilts CD (2002). Ecstasy and agony: activation of the human amygdala in positive and negative emotion. *Psychol Sci* 13: 135-141
- Hamm AO, Vaitl D (1993). Emotionsinduktion durch visuelle Reize: Validierung einer Stimulationsmethode auf drei Reaktionsebenen. *Psychologische Rundschau* 44: 143-161
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Jeu LA, Nenadic I, Fleischman MB, Shihabuddin L, Haznedar MM, Harvey PD (2000). Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task. *Schizophr Res* 43: 33-46
- Heimer L (2000). Basal forebrain in the context of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 31: 205-235
-

-
- Heitmiller DR, Nopoulos PC, Andreasen NC (2004). Changes in caudate volume after exposure to atypical neuroleptics in patients with schizophrenia may be sex-dependent. *Schizophr Res* 66: 137-142
- Hempel A, Hempel E, Schonknecht P, Stippich C, Schroder J (2003). Impairment in basal limbic function in schizophrenia during affect recognition. *Psychiatry Res* 122: 115-124
- Higashima M, Kawasaki Y, Urata K, Sakai N, Nagasawa T, Koshino Y, Sumiya H, Tonami N, Tsuji S, Matsuda H (2000). Regional cerebral blood flow in male schizophrenic patients performing an auditory discrimination task. *Schizophr Res* 42: 29-39
- Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M (2003). Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60: 585-594
- Honer WG, Bassett AS, Squires-Wheeler E, Falkai P, Smith GN, Lapointe JS, Canero C, Lang DJ (1995). The temporal lobes, reversed asymmetry and the genetics of schizophrenia. *Neuroreport* 7: 221-224
- Honey GD, Bullmore ET, Soni W, Varatheesan M, Williams SC, Sharma T (1999). Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 13432-13437
- Hornung DE, Leopold DA (1999). Relationship between uninasal anatomy and uninasal olfactory ability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125: 53-58
- Houlihan DJ, Flaum M, Arnold SE, Keshavan M, Alliger R (1994). Further evidence for olfactory identification deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 12: 179-182
- Hudry J, Ryvlin P, Royet JP, Mauguiere F (2001). Odorants elicit evoked potentials in the human amygdala. *Cereb Cortex* 11: 619-627
- Hummel T, Barz S, Pauli E, Kobal G (1998). Chemosensory event-related potentials change with age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108: 208-217
- Iidaka T, Omori M, Murata T, Kosaka H, Yonekura Y, Okada T, Sadato N (2001). Neural interaction of the amygdala with the prefrontal and temporal cortices in the processing of facial expressions as revealed by fMRI. *J Cogn Neurosci* 13: 1035-1047
- Iidaka T, Okada T, Murata T, Omori M, Kosaka H, Sadato N, Yonekura Y (2002). Age-related differences in the medial temporal lobe responses to emotional faces as revealed by fMRI. *Hippocampus* 12: 352-362
- Iriki A, Tanaka M, Iwamura Y (1996). Attention-induced neuronal activity in the monkey somatosensory cortex revealed by pupillometrics. *Neurosci Res* 25: 173-181
- Jones-Gotman M, Zatorre RJ (1988). Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. *Neuropsychologia* 26: 387-400
- Jones-Gotman M, Zatorre RJ (1993). Odor recognition memory in humans: role of right temporal and orbitofrontal regions. *Brain Cogn* 22: 182-198
- Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Cendes F, Olivier A, Andermann F, McMackin D, Staunton H, Siegel AM, Wieser HG (1997). Contribution of medial versus lateral temporal-lobe structures to human odour identification. *Brain* 120: 1845-1856
- Joyal CC, Laakso MP, Tiihonen J, Syvalahti E, Vilkmann H, Laakso A, Alakare B, Rakkolainen V, Salokangas RK, Hietala J (2002). A volumetric MRI study of the entorhinal cortex in first episode neuroleptic-naive schizophrenia. *Biol Psychiatry* 51: 1005-1007
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261-276
- Kee KS, Horan WP, Mintz J, Green MF (2004). Do the siblings of schizophrenia patients demonstrate affect perception deficits? *Schiz Research* 67: 87-94
-

-
- Keshavan MS, Montrose DM, Pierri JN, Dick EL, Rosenberg D, Talagala L, Sweeney JA (1997). Magnetic resonance imaging and spectroscopy in offspring at risk for schizophrenia: preliminary studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 21: 1285-1295
- Kettenmann B, Jousmaki V, Portin K, Salmelin R, Kobal G, Hari R (1996). Odorants activate the human superior temporal sulcus. *Neurosci Lett* 203: 143-145
- Kettenmann B, Hummel C, Stefan H, Kobal G (1997). Multiple olfactory activity in the human neocortex identified by magnetic source imaging. *Chem Senses* 22: 493-502
- Killgore WD, Casasanto DJ, Yurgelun-Todd DA, Maldjian JA, Detre JA (2000). Functional activation of the left amygdala and hippocampus during associative encoding. *Neuroreport* 11: 2259-2263
- Killgore WD, Yurgelun-Todd DA (2001). Sex differences in amygdala activation during the perception of facial affect. *Neuroreport* 12: 2543-2547
- Kim JJ, Mohamed S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD (2000). Regional neural dysfunctions in chronic schizophrenia studied with positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 157: 542-548
- Kimble M, Lyons M, O'Donnell B, Nestor P, Niznikiewicz M, Toomey R (2000). The effect of family status and schizotypy on electrophysiologic measures of attention and semantic processing. *Biol Psychiatry* 47: 402-412
- Kimbrell TA, George MS, Parekh PI, Ketter TA, Podell DM, Danielson AL, Repella JD, Benson BE, Willis MW, Herscovitch P, Post RM (1999). Regional brain activity during transient self-induced anxiety and anger in healthy adults. *Biol Psychiatry* 46: 454-465
- Kindermann SS, Karimi A, Symonds L, Brown GG, Jeste DV (1997). Review of functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Schizophr Res* 27: 143-156
- Kircher TT, Liddle PF, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK (2001). Neural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: preliminary findings from a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 58: 769-74
- Kohler CG, Bilker W, Hagendoorn M, Gur RE, Gur RC (2000). Emotion recognition deficit in schizophrenia: association with symptomatology and cognition. *Biol Psychiatry* 48: 127-136
- Kohler CG, Moberg PJ, Gur RE, O'Connor MJ, Sperling MR, Doty RL (2001). Olfactory dysfunction in schizophrenia and temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 14: 83-88
- Kopala L, Clark C, Hurwitz TA (1989). Sex differences in olfactory function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 146: 1320-1322
- Kopala L, Good K, Martzke J, Hurwitz T (1995). Olfactory deficits in schizophrenia are not a function of task complexity. *Schizophr Res* 17: 195-199
- Kopala LC, Clark C, Hurwitz T (1993). Olfactory deficits in neuroleptic naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 8: 245-250
- Kopala LC, Good KP, Koczapski AB, Honer WG (1998). Olfactory deficits in patients with schizophrenia and severe polydipsia. *Biol Psychiatry* 43: 497-502
- Kopala LC, Good KP, Morrison K, Bassett AS, Alda M, Honer WG (2001). Impaired olfactory identification in relatives of patients with familial schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158: 1286-1290
- Kraepelin, E (1919). "*Dementia praecox*". Übersetzung von Barclay RM, Livingstone, Edinburgh
- Kwapil TR, Chapman JP, Chapman LJ, Miller MB (1996). Deviant olfactory experiences as indicators of risk for psychosis. *Schizophr Bull* 22: 371-382
- LaBar KS, LeDoux JE, Spencer DD, Phelps EA (1995). Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *J Neurosci* 15: 6846-6855
-

-
- Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ (1997a). Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am J Psychiatry* 154: 926-933
- Lane RD, Reiman EM, Bradley MM, Lang PJ, Ahern GL, Davidson RJ, Schwartz GE (1997b). Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia* 35: 1437-1444
- Lang P, Ohrmann A, Vaitl D. *The International Affective Picture System*. (1988). Ref Type: Slide. The Center for research in Psychophysiology, University of Florida, Gainesville, Florida
- Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, Hamm AO (1993). Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology* 30: 261-273
- Larsson M, Finkel D, Pedersen NL (2000). Odor identification: influences of age, gender, cognition, and personality. *J Gerontol.B Psychol Sci.Soc.Sci.* 55: 304-310
- Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodges A, Rimmington JE, Best JJ, Owens DG, Johnstone EC (1999). Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 353: 30-33
- Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SS, Kestelman JN, Donnelly L, Miller P, Best JJ, Owens DG, Johnstone EC (2001). Brain structure, genetic liability, and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49: 811-823
- Lee TM, Liu HL, Hoosain R, Liao WT, Wu CT, Yuen KS, Chan CC, Fox PT, Gao JH (2002). Gender differences in neural correlates of recognition of happy and sad faces in humans assessed by functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 333: 13-16
- Lehrner JP, Gluck J, Laska M (1999). Odor identification, consistency of label use, olfactory threshold and their relationships to odor memory over the human lifespan. *Chem Senses* 24: 337-346
- Levesque J, Eugene F, Joannette Y, Paquette V, Mensour B, Beaudoin G, Leroux JM, Bourgoin P, Beauregard M (2003). Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol Psychiatry* 53: 502-510
- Levy LM, Henkin RI, Hutter A, Lin CS, Martins D, Schellinger D (1997). Functional MRI of human olfaction. *J Comput Assist Tomogr* 21: 849-856
- Lim KO, Tew W, Kushner M, Chow K, Matsumoto B, DeLisi LE (1996). Cortical gray matter volume deficit in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153: 1548-1553
- Liotti M, Mayberg HS, Brannan SK, McGinnis S, Jerabek P, Fox PT (2000). Differential limbic--cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects: implications for affective disorders. *Biol Psychiatry* 48: 30-42
- Lorig T, Huffman E, DeMartino A, DeMarco J (1991). The effects of low concentration odors on EEG activity and behavior. *J Psychophysiol* 5: 69-77
- Madsen AL, Karle A, Rubin P, Cortsen M, Andersen HS, Hemmingsen R (1999). Progressive atrophy of the frontal lobes in first-episode schizophrenia: interaction with clinical course and neuroleptic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 100: 367-374
- Malaspina D, Perera GM, Lignelli A, Marshall RS, Esser PD, Storer S, Furman V, Wray AD, Coleman E, Gorman JM, Van Heertum RL (1998). SPECT imaging of odor identification in schizophrenia. *Psychiatry Res* 82: 53-61
- Malonek D, Grinvalds A (1998). Interaction between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: Implications for functional brain imaging. *Science* 272: 551-554
- Mandal MK, Jain A, Haque-Nizamie S, Weiss U, Schneider F (1999). Generality and specificity of emotion-recognition deficit in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. *Psychiatry Res* 87: 39-46
-

-
- Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Saper CB, Rauch SL (2000). Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry* 48: 99-109
- Maratos EJ, Dolan RJ, Morris JS, Henson RN, Rugg MD (2001). Neural activity associated with episodic memory for emotional context. *Neuropsychologia* 39: 910-920
- Marchand S, Arsenault P (2002). Odors modulate pain perception: a gender-specific effect. *Physiol Behav* 76: 251-256
- Markowitsch HJ, Vandekerckhovel MM, Lanfermann H, Russ MO (2003). Engagement of lateral and medial prefrontal areas in the ecphory of sad and happy autobiographical memories. *Cortex* 39: 643-665
- Mattes RM, Schneider F, Heimann H, Birbaumer N (1995). Reduced emotional response of schizophrenic patients in remission during social interaction. *Schizophr Res* 17: 249-255
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156: 675-682
- McKenna FP, Lewis C (1994). A speech rate measure of laboratory induced affect: the role of demand characteristics revisited. *Br J Clin Psychol* 33: 345-351
- Meisami E, Mikhail L, Baim D, Bhatnagar KP (1998). Human olfactory bulb: aging of glomeruli and mitral cells and a search for the accessory olfactory bulb. *Ann NY Acad Sci* 855: 708-715
- Millot JL, Brand G (2000). Behavioral lateralization during spontaneous smelling tasks. *Percept Mot Skills* 90: 444-450
- Mitchell D, Kahn B, Knasko S (1995). There's Something in the Air: Effects of Congruent or Incongruent Ambient Odor on Consumer Decision Making. *J Consumer Res* 229-238
- Mitchell RL, Elliott R, Barry M, Cruttenden A, Woodruff PW (2003). The neural response to emotional prosody, as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychologia* 41: 1410-21
- Moberg PJ, Doty RL, Turetsky BI, Arnold SE, Mahr RN, Gur RC, Bilker W, Gur RE (1997). Olfactory identification deficits in schizophrenia: correlation with duration of illness. *Am J Psychiatry* 154: 1016-1018
- Moberg PJ, Agrin R, Gur RE, Gur RC, Turetsky BI, Doty RL (1999). Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review. *Neuropsychopharmacology* 21: 325-340
- Moberg PJ, Turetsky BI (2003). Scent of a disorder: olfactory functioning in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 5: 311-319
- Moberg PJ, Arnold SE, Doty RL, Kohler C, Kanes S, Seigel S, Gur RE, Turetsky BI (2003). Impairment of odor hedonics in men with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 1784-1789
- Moberg PJ, Doty RL, Turetsky BI, Wylonis L, Cannon TD, Acosta TA, Gur RE (1996). Olfactory functioning in siblings discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 39: 571
- Mohr C, Rohrenbach CM, Laska M, Brugger P (2001). Unilateral olfactory perception and magical ideation. *Schizophr Res* 47: 255-264
- Moll J, de Oliveira-Souza R, Eslinger PJ, Bramati IE, Mourao-Miranda J, Andreiuolo PA, Pessoa L (2002). The neural correlates of moral sensitivity: a functional magnetic resonance imaging investigation of basic and moral emotions. *J Neurosci* 22: 2730-2736
- Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Rowland D, Young AW, Calder AJ, Dolan RJ (1996). A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature* 383: 812-815
-

-
- Morris JS, Friston KJ, Buchel C, Frith CD, Young AW, Calder AJ, Dolan RJ (1998a). A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain* 121: 47-57
- Morris JS, Ohman A, Dolan RJ (1998b). Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature* 393: 467-470
- Morris JS, DeGelder B, Weiskrantz L, Dolan RJ (2001). Differential extrageniculostriate and amygdala responses to presentation of emotional faces in a cortically blind field. *Brain* 124: 1241-1252
- Moss M, Cook J, Wesnes K, Duckett P. (2003). Aromas of rosemary and lavender essential oils differentially affect cognition and mood in healthy adults. *Int J Neurosci* 113: 15-38
- Motomura N, Sakurai A, Yotsuya Y (2001). Reduction of mental stress with lavender odorant. *Percept Mot Skills* 93: 713-718
- Munhall KG (2001). Functional imaging during speech production. *Acta Psychol* 107: 95-117
- Nakamura K, Kawashima R, Ito K, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Nagumo S, Kubota K, Fukuda H, Kojima S (1999). Activation of the right inferior frontal cortex during assessment of facial emotion. *J Neurophysiol* 82: 1610-1614
- Narumoto J, Yamada H, Iidaka T, Sadato N, Fukui K, Itoh H, Yonekura Y (2000). Brain regions involved in verbal or non-verbal aspects of facial emotion recognition. *Neuroreport* 11: 2571-2576
- Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C, Lange W (1991). *Das Zentralnervensystem des Menschen*. Springer, Berlin
- Nordahl TE, Kusbov N, Carter C, Salamat S, Cummings AM, O'Shara-Celaya L, Eberling J, Robertson L, Huesman RH, Jagust W, Budinger TF (1996). Temporal lobe metabolic differences in medication-free outpatients with schizophrenia via the PET-600. *Neuropsychopharmacology* 15: 541-554
- Oldfield, RC (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*. 9: 97-113
- Orlova VA, Trubnikov VI, Odintsova SA, Savvateeva NI, Kozlova IA, Savina TD (1999). Genetic analysis of anatomical and morphologic traits of the brain, determined by magnetic resonance imaging in families of schizophrenic patients. *Genetika* 35: 998-1004
- Pantelis C, Brewer W (1995). Neuropsychological and olfactory dysfunction in schizophrenia: relationship of frontal syndromes to syndromes of schizophrenia. *Schizophr Res* 17: 35-45
- Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire PK (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 361: 281-288
- Papez JW (1937). A Proposed Mechanism of Emotion. *Archives of Neurology and Pathology* 38: 725-743
- Paradiso S, Johnson DL, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD (1999). Cerebral blood flow changes associated with attribution of emotional valence to pleasant, unpleasant, and neutral visual stimuli in a PET study of normal subjects. *Am J Psychiatry* 156: 1618-1629
- Pardo JV, Pardo PJ, Raichle ME (1993). Neural correlates of self-induced dysphoria. *Am J Psychiatry* 150: 713-719
- Parcellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomena F, Catarineu S, Gonzalez-Monclus E (1998). The resting and activation issue of hypofrontality: a single photon emission computed to-
-

-
- mography study in neuroleptic-naive and neuroleptic-free schizophrenic female patient. *Biol Psychiatry* 44: 787-790
- Park S, Schoppe S (1997). Olfactory identification deficit in relation to schizotypy. *Schizophr Res* 26: 191-197
- Phan KL, Liberzon I, Welsh RC, Britton JC, Taylor SF (2003). Habituation of rostral anterior cingulate cortex to repeated emotionally salient pictures. *Neuropsychopharmacology* 28: 1344-1350
- Phillips ML, David AS (1997a). Visual scan paths are abnormal in deluded schizophrenics. *Neuropsychologia* 35: 99-105
- Phillips ML, David AS (1997b). Viewing strategies for simple and chimeric faces: an investigation of perceptual bias in normals and schizophrenic patients using visual scan paths. *Brain Cogn* 35: 225-238
- Phillips ML, Young AW, Scott SK, Calder AJ, Andrew C, Giampietro V, Williams SC, Bullmore ET, Brammer M, Gray JA (1998a). Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 265: 1809-17
- Phillips ML, Bullmore ET, Howard R, Woodruff PW, Wright IC, Williams SC, Simmons A, Andrew C, Brammer M, David AS (1998b). Investigation of facial recognition memory and happy and sad facial expression perception: an fMRI study. *Psychiatry Res* 83: 127-38
- 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 Res* 92: 11-31
- Phillips ML, Medford N, Young AW, Williams L, Williams SC, Bullmore ET, Gray JA, Brammer MJ (2001). Time courses of left and right amygdalar responses to fearful facial expressions. *Hum Brain Mapp* 12: 193-202
- Poellinger A, Thomas R, Lio P, Lee A, Makris N, Rosen BR, Kwong KK (2001). Activation and habituation in olfaction - an fMRI study. *Neuroimage* 13: 547-560
- Posse S, Fitzgerald D, Gao K, Habel U, Rosenberg D, Moore GJ, Schneider F (2003). Real-time fMRI of temporolimbic regions detects amygdala activation during single-trial self-induced sadness. *Neuroimage* 18: 760-768
- Purdon SE, Flor-Henry P (2000). Asymmetrical olfactory acuity and neuroleptic treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 44: 221-232
- Quintana J, Wong T, Ortiz-Portillo E, Marder SR, Mazziotta JC (2003). Right lateral fusiform gyrus dysfunction during facial information processing in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53: 1099-1112
- Qureshy A, Kawashima R, Imran MB, Sugiura M, Goto R, Okada K, Inoue K, Itoh M, Schormann T, Zilles K, Fukuda H (2000). Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study. *J Neurophysiol* 84: 1656-1666
- Ramsey NF, Koning HA, Welles P, Cahn W, van der Linden JA, Kahn RS (2002). Excessive recruitment of neural systems subserving logical reasoning in schizophrenia. *Brain* 125: 1793-1807
- Richman RA, Post EM, Sheehe PR, Wright HN (1992). Olfactory performance during childhood. I. Development of an odorant identification test for children. *J Pediatr* 121: 908-911
- Rolls ET, Kringelbach ML, de Araujo IE (2003). Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci* 18: 695-703
- Rosse RB, Kendrick K, Wyatt RJ, Isaac A, Deutsch SI (1994). Gaze discrimination in patients with schizophrenia: preliminary report. *Am J Psychiatry* 151: 919-921
-

-
- Royet JP, Zald D, Versace R, Costes N, Lavenne F, Koenig O, Gervais R (2000). Emotional responses to pleasant and unpleasant olfactory, visual, and auditory stimuli: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 20: 7752-7759
- Russell TA, Rubia K, Bullmore ET, Soni W, Suckling J, Brammer MJ, Simmons A, Williams SC, Sharma T (2000). Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal under-activation during mental state attribution. *Am J Psychiatry* 157: 2040-2
- Saoud M, Hueber T, Mandran H, Dalery J, d'Amato T (1998). Olfactory identification deficiency and WCST performance in men with schizophrenia. *Psychiatry Res* 81: 251-257
- Savic I, Berglund H (2000). Right-nostril dominance in discrimination of unfamiliar, but not familiar, odours. *Chem Senses* 25: 517-523
- Savic I, Gulyas B (2000). PET shows that odors are processed both ipsilaterally and contralaterally to the stimulated nostril. *Neuroreport* 11: 2861-2866
- Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P (2000). Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* 26: 735-745
- Schienle A, Stark R, Walter B, Blecker C, Ott U, Kirsch P, Sammer G, Vaitl D (2002). The insula is not specifically involved in disgust processing: an fMRI study. *Neuroreport* 13: 2023-2026
- Schneider F, Heiman H, Himer W, Huss D, Mattes R, Adam B (1990). Computer-based analysis of facial action in schizophrenic and depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 240: 67-76
- Schneider F, Koch JD, Mattes R, Heimann H (1992). Das Erkennen von Emotionen aus dem Gesichtsausdruck bei visuellen Halbfelddarbietungen durch schizophrene und depressive Patienten. *Nervenarzt* 63: 545-550
- Schneider F, Gur RC, Gur RE, Muenz LR (1994). Standardized mood induction with happy and sad facial expressions. *Psychiatry Res* 51: 19-31
- Schneider F, Gur RC, Gur RE, Shtasel DL (1995). Emotional processing in schizophrenia: neurobehavioral probes in relation to psychopathology. *Schizophr Res* 17: 67-75
- Schneider F, Gur RE, Alavi A, Seligman ME, Mozley LH, Smith RJ, Mozley PD, Gur RC (1996). Cerebral blood flow changes in limbic regions induced by unsolvable anagram tasks. *Am J Psychiatry* 153: 206-212
- Schneider F, Grodd W, Weiss U, Klose U, Mayer KR, Nagele T, Gur RC (1997). Functional MRI reveals left amygdala activation during emotion *Psychiatry Res* 76: 75-82
- Schneider F, Weiss U, Kessler C, Salloum JB, Posse S, Grodd W, Muller-Gartner HW (1998). Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophr Res* 34: 133-142
- Schneider F, Weiss U, Kessler C, Müller-Gärtner H-W, Posse S, Salloum JB, Grodd W, Himmelmann F, Gaebel W, Birbaumer N (1999a). Subcortical correlates of differential classical conditioning of aversive emotional reactions in social phobia *Biol Psychiatry* 45: 863-871
- Schneider F, Weiss U, Salloum JB, Posse S (1999b). Real time analysis of amygdala activation. *Neuroimage* 9: 912
- Schneider F, Habel U, Kessler C, Salloum JB, Posse S (2000a). Gender differences in regional cerebral activity during sadness. *Hum Brain Mapp* 9: 226-238
- Schneider F, Habel U, Kessler C, Posse S, Grodd W, Müller-Gärtner H-W (2000b). Functional imaging of conditioned aversive emotional responses in antisocial personality disorder. *Neuropsychobiology* 42: 192-201
- Schneider F, Gur RC, Koch K, Backes V, Amunts K, Shah NJ, Gur RE, Habel U (eingereicht a). Impaired facial emotion processing in schizophrenia patients.
-

-
- Schneider F, Habel U, Klein M, Kellermann T, Stöcker T, Shah NJ, Zilles K, Braus DF, Schmitt A, Schlösser R, Friederich M, Wagner M, Frommann I, Kircher T, Rapp A, Meisenzahl E, Ufer S, Ruhrmann S, Thienel R, Sauer H, Henn FA, Gaebel W (eingereicht b). A multi-center fMRI study of cognitive dysfunction in first-episode schizophrenia patients
- Schoenbaum G, Chiba AA, Gallagher M (1998). Orbitofrontal cortex and basolateral amygdala encode expected outcomes during learning. *Nat Neurosci* 1: 155-159
- Schwartz CE, Wright CI, Shin LM, Kagan J, Whalen PJ, McMullin KG, Rauch SL (2003). Differential amygdalar response to novel versus newly familiar neutral faces: a functional MRI probe developed for studying inhibited temperament. *Biol Psychiatry* 53: 854-862
- Seeman MV, Lang M (1990). The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull* 16: 185-194
- Segal NL, Topolski TD, Wilson SM, Brown KW, Araki L (1995). Twin analysis of odor identification and perception. *Physiol Behav* 57: 605-609
- Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Goodman JM, Kremen WS, Matsuda G, Hoge EA, Kennedy D, Makris N, Caviness VS, Tsuang MT (1997). Reduced subcortical brain volumes in nonpsychotic siblings of schizophrenic patients: a pilot magnetic resonance imaging study. *Am J Med Genet* 74: 507-514
- Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Goodman JM, Kremen WS, Toomey R, Tourville J, Kennedy D, Makris N, Caviness VS, Tsuang MT (1999). Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biol Psychiatry* 46: 941-954
- Sharma T, du BG, Lewis S, Sigmundsson T, Gurling H, Murray R (1997). The Maudsley Family Study. I: Structural brain changes on magnetic resonance imaging in familial schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 21: 1297-1315
- Sharma T, Lancaster E, Lee D, Lewis S, Sigmundsson T, Takei N, Gurling H, Barta P, Pearlson G, Murray R (1998). Brain changes in schizophrenia. Volumetric MRI study of families multiply affected with schizophrenia--the Maudsley Family Study 5. *Br J Psychiatry* 173: 132-138
- Sharma T, Lancaster E, Sigmundsson T, Lewis S, Takei N, Gurling H, Barta P, Pearlson G, Murray R (1999). Lack of normal pattern of cerebral asymmetry in familial schizophrenic patients and their relatives - The Maudsley Family Study. *Schizophr Res* 40: 111-120
- Shergill SS, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK (2000). Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 57: 1033-1038
- Ship JA, Pearson JD, Cruise LJ, Brant LJ, Metter EJ (1996). Longitudinal changes in smell identification. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51: 86-91
- Silver H, Shlomo N, Turner T, Gur RC (2002). Perception of happy and sad facial expressions in chronic schizophrenia: evidence for two evaluative systems. *Schizophr Res* 55: 171-177
- Sirota P, Davidson B, Mosheva T, Benhatov R, Zohar J, Gross-Isseroff R (1999). Increased olfactory sensitivity in first episode psychosis and the effect of neuroleptic treatment on olfactory sensitivity in schizophrenia. *Psychiatry Res* 86: 143-153
- Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Sullivan EV, Gabrieli JD (1997). A method for functional magnetic resonance imaging of olfaction. *J Neurosci Methods* 78: 115-123
- Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, Desmond JE, Zhao Z, Glover GH, Gabrieli JD, Sullivan EV (1998a). Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human. *J Neurosci* 18: 8990-9001
-

-
- Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Goode RL, Sullivan EV, Gabrieli JD (1998b). Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature* 392: 282-286
- Sobel N, Khan RM, Saltman A, Sullivan EV, Gabrieli JD (1999). The world smells different to each nostril. *Nature* 402: 35
- Sobel N, Prabhakaran V, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Sullivan EV, Gabrieli JD (2000). Time course of odorant-induced activation in the human primary olfactory cortex. *J Neurophysiol* 83: 537-551
- Spangenberg E, Crowley A, Henderson P (1996). Improving the Store Environment: Do Olfactory Cues Affect Evaluations and Behaviors? *J Marketing* 67-80
- Spies K, Hesse FW, Gerrards-Hesse A, Ueffing E (1991). Experimental induction of emotional states - does addition of music improve self disclosure? *Z Exp Angew Psychol* 38: 321-342
- Sprenghelmeyer R, Rausch M, Eysel UT, Przuntek H (1998). Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 265: 1927-1931
- Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack H, van der Schot AC, Kahn RS (1998). Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155: 1784-1786
- Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Hoogendoorn ML, Jellema K, Kahn RS (2000). Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Am J Psychiatry* 157: 416-421
- Stedman TJ, Clair AL (1998). Neuropsychological, neurological and symptom correlates of impaired olfactory identification in schizophrenia. *Schizophr Res* 32: 23-30
- Streit M, Wolwer W, Gaebel W (1997). Facial-affect recognition and visual scanning behaviour in the course of schizophrenia. *Schizophr Res* 24: 311-317
- Striebel KM, Beyerstein B, Remick RA, Kopala L, Honer WG (1999). Olfactory identification and psychosis. *Biol Psychiatry* 45: 1419-1425
- Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Desmond JE, Pfefferbaum A (2001). Sex differences in corpus callosum size: Relationship to age and intracranial size. *Neurobiol Aging* 22: 603-611
- Swanson CL, Moberg PJ, Turetsky BI, Mozley D, Nienow TM, Doty RL, Gur RC, Gur RE (1997). Effects of acute administration of haloperidol and methylphenidate on olfactory performance. *International Symposium on Olfaction and Taste XII and AChemS IXI*, San Diego, 181
- Szeszko PR, Goldberg E, Gunduz-Bruce H, Ashtari M, Robinson D, Malhotra AK, Lencz T, Bates J, Crandall DT, Kane JM, Bilder RM (2003). Smaller anterior hippocampal formation volume in antipsychotic-naive patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 2190-2197
- Talairach J, Tournoux P (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain 3-D Proportional System: an Approach to Cerebral Imaging*. Thieme, Stuttgart
- Taylor SF, Liberzon I, Fig LM, Decker LR, Minoshima S, Koeppe RA (1998). The effect of emotional content on visual recognition memory: a PET activation study. *Neuroimage* 8: 188-197
- Teasdale JD, Howard RJ, Cox SG, Ha Y, Brammer MJ, Williams SC, Checkley SA. (1999). Functional MRI study of the cognitive generation of affect. *Am J Psychiatry* 156: 209-15
- Thomas KM, Drevets WC, Whalen PJ, Eccard CH, Dahl RE, Ryan ND, Casey BJ (2001). Amygdala response to facial expressions in children and adults. *Biol Psychiatry* 49: 309-316
-

-
- Torgersen S, Onstad S, Skre I, Edvardsen J, Kringlen E (1993). "True" schizotypal personality disorder: a study of co-twins and relatives of schizophrenic probands. *Am J Psychiatry* 150: 1661-1667
- Toulouse E, Vaschide N (1899). L'asymétrie sensorielle olfactive. *Compt Rend Soc Biol* 51: 785-787
- Turetsky BI, Moberg PJ, Yousem DM, Doty RL, Arnold SE, Gur RE (2000). Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia *Am J Psychiatry* 157: 828-830
- Turetsky BI, Moberg PJ, Arnold SE, Doty RL, Gur RE (2003). Low olfactory bulb volume in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 703-708
- Usall J, Ochoa S, Araya S, Marquez M (2003). Gender differences and outcome in schizophrenia: a 2-year follow-up study in a large community sample. *Eur Psychiatry* 18: 282-284
- Van Os J, Marcelis M, Sham P, Jones P, Gilvarry K, Murray R (1997). Psychopathological syndromes and familial morbid risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 170: 241-246
- Velten E (1968). A laboratory task for induction of mood states. *Behav Res Ther* 6: 473-482
- Vernet-Maury E, Alaoui-Ismaili O, Dittmar A, Delhomme G, Chanel J (1999). Basic emotions induced by odorants: a new approach based on autonomic pattern results. *J Auton Nerv Syst* 75: 176-183
- Villemure C, Slotnick BM, Bushnell MC. (2003). Effects of odors on pain perception: deciphering the roles of emotion and attention. *Pain* 106: 101-8
- Vita A, Dieci M, Giobbio GM, Garbarini M, Morganti C, Braga M, Invernizzi G (1994). A reconsideration of the relationship between cerebral structural abnormalities and family history of schizophrenia. *Psychiatry Res* 53: 41-55
- Vogeley K, Schneider-Axmann T, Pfeiffer U, Tepest R, Bayer TA, Bogerts B, Honer WG, Falkai P (2000). Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenic patients: A morphometric postmortem study. *Am J Psychiatry* 157: 34-39
- Vogeley K, Tepest R, Pfeiffer U, Schneider-Axmann T, Maier W, Honer WG, Falkai P (2001). Right frontal hypergyria differentiation in affected and unaffected siblings from families multiply affected with schizophrenia: a morphometric mri study. *Am J Psychiatry* 158: 494-496
- Volz H, Gaser C, Sauer H (2000). Supporting evidence for the model of cognitive dysmetria in schizophrenia--a structural magnetic resonance imaging study using deformation-based morphometry. *Schizophr Res* 46: 45-56
- Warm J, Dember W, Parasuraman R (1991). Effects of olfactory stimulation on performance and stress in a visual sustained attention task. *J Soc Cosmetic Chemists* 42: 199-210
- Watson D, Clark LA, Tellegen A (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol* 54: 1063-1070
- Weinberger DR, Berman KF (1996). Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351: 1495-1503
- Weisbrod M, Hill H, Niethammer R, Sauer H (1999). Genetic influence on auditory information processing in schizophrenia: P300 in monozygotic twins. *Biol Psychiatry* 46: 721-725
- Wiesmann M, Yousry I, Heuberger E, Nolte A, Ilmberger J, Kobal G, Yousry TA, Kettenmann B, Naidich TP (2001). Functional magnetic resonance imaging of human olfaction. *Neuroimaging Clin N Am* 11: 237-50
- 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. *J Neurosci* 18: 411-418
- Wheeler RE, Davidson RJ, Tomarken AJ (1993). Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: a biological substrate of affective style. *Psychophysiology*. 1993 Jan;30(1): 82-89
-

-
- Whitworth AB, Honeder M, Kremser C, Kemmler G, Felber S, Hausmann A, Wanko C, Wechdorn H, Aichner F, Stuppaeck CH, Fleischhacker WW (1998). Hippocampal volume reduction in male schizophrenic patients. *Schizophr Res* 31: 73-81
- Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G (2003). Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron* 40: 655-64
- Wik G, Wiesel FA (1991). Regional brain glucose metabolism: correlations to biochemical measures and anxiety in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 40: 101-114
- Wilson DA (1998). Synaptic correlates of odor habituation in the rat anterior piriform cortex. *J Neurophysiol* 80: 998-1001
- Wittchen H-U, Zaudig M, Fydrich T (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Hogrefe, Göttingen
- Wölwer W, Streit M, Polzer U, Gaebel W (1996). Facial affect recognition in the course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 246: 165-170
- Wright CI, Fischer H, Whalen PJ, McInerney SC, Shin LM, Rauch SL (2001). Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli. *Neuroreport* 12: 379-383
- Wright CI, Martis B, Schwartz CE, Shin LM, Fischer H H, McMullin K, Rauch SL (2003). Novelty responses and differential effects of order in the amygdala, substantia innominata, and inferior temporal cortex. *Neuroimage* 18: 660-669
- Wu J, Buchsbaum MS, Moy K, Denlea N, Kesslak P, Tseng H, Plosnaj D, Hetu M, Potkin S, Bracha S (1993). Olfactory memory in unmedicated schizophrenics. *Schizophr Res* 9: 41-47
- Yang X, Hyder F, Shulman RG (1997). Functional MRI BOLD signal coincides with electrical activity in the rat whisker barrels. *Magn Reson Med* 38: 874-877
- Yartz AR, Hawk LW, Jr. (2002). Addressing the specificity of affective startle modulation: fear versus disgust. *Biol Psychol* 59: 55-68
- Youngentoub SL, Kurtz DB, Leoppold DA, Mozell MM (1982). Olfactory sensitivity: is there a laterality? *Chem Senses* 7: 1-9
- Yousem DM, Williams SC, Howard RO, Andrew C, Simmons A, Allin M, Geckle RJ, Suskind D, Bullmore ET, Brammer MJ, Doty RL (1997). Functional MR imaging during odor stimulation: preliminary data. *Radiology* 204: 833-838
- Yousem DM, Maldjian JA, Siddiqi F, Hummel T, Alsop DC, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL (1999). Gender effects on odor-stimulated functional magnetic resonance imaging. *Brain Res* 818: 480-7
- Zald DH, Pardo JV (1997). Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 4119-4124
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M (1990). Right-nostril advantage for discrimination of odors. *Percept Psychophys* 47: 526-531
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E (1992). Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 360: 339-340
- Zemishlany Z, Alexander GE, Prohovnik I, Goldman RG, Mukherjee S, Sackeim H (1996). Cortical blood flow and negative symptoms in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 33: 127-131
- Zilles K, Armstrong E, Schleicher A, Kretschmann HJ (1988). The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat Embryol (Berl)* 179: 173-179
- Zubieta JK, Ketter TA, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Young EA, Koeppe RA (2003). Regulation of human affective responses by anterior cingulate and limbic mu-opioid neurotransmission. *Arch Gen Psychiatry* 60: 1145-53
-

Zucco G, Caldironi P, Schoch V (1989). Preferenze olfattive e comunicazione olfattiva in soggetti ciechi pluri-handicappati: Una ricerca qualitativa. *Contributi Psychologia* 2: 131-144

Zysset S, Huber O, Ferstl E, von Cramon DY (2002). The anterior frontomedian cortex and evaluative judgment: an fMRI study. *Neuroimage* 15: 983-991