



Neurobiologische Forschung in der Psychiatrie – Dimensional veränderte Lernmechanismen statt Reifizierung von Kategorien?

Andreas Heinz und Anne Beck

Zusammenfassung

Die neurowissenschaftliche Untersuchung psychischer Erkrankungen wird kompliziert durch unklare nosologische Grenzen zwischen den Krankheitsbildern, phänotypische Variabilität und die hohe inter- und intraindividuelle Varianz ihrer neurobiologischen Korrelate. Auch genetische Untersuchungen verweisen oft auf Polymorphismen, die das Risiko für mehrere Krankheitsbilder erhöhen. Eine Forschungsstrategie der letzten Dekade versuchte deshalb, genetische Varianz nicht mit klinisch definierten komplexen Krankheitsbildern zu korrelieren, sondern mit neurobiologisch näherliegenden Variablen wie der Verfügbarkeit von Rezeptoren oder neuronalen Aktivierungsmustern. Wir diskutieren ein Beispiel dieses Ansatzes und zeigen, dass solche intermediären Phänotypen (wie z.B. die neuronale Aktivierung der Amygdala bei Präsentation aversiver Reize) ähnlich wie das manifeste Verhalten vielfältigsten Einflüssen unterliegen und die versprochene Komplexitätsreduktion oft nicht erreichen. Eine alternative Strategie versteht psychische Erkrankungen nicht als separate Einheiten mit eindeutig abgrenzbaren neuronalen Korrelaten, sondern als das Resultat der Interaktion basaler Lernmechanismen (wie des Pavlovschen und operanten Konditionierens) mit komplexen Umweltfaktoren. Die Auswirkungen systematischer Veränderungen einzelner Lernparameter können dann in Tiermodellen computationally erfasst und beim Menschen geprüft werden.

Abstract

Neurobiological research in psychiatry – classification dimensions of learning mechanisms instead of reification of categories?

Neuroscientific research in mental disorders is plagued by unclear nosological boundaries, phenotypic diversity and high intra- and interindividual variability of identified neurobiological correlates. Likewise, genotypes associated with an increased risk for e.g. schizophrenia are regularly found to also increase the risk for uni- and/or bipolar affective disorders. Therefore, one major research strategy of the last decade was to avoid correlation of genetic variation with complex clinical disorders and instead to focus on so – called intermediate or endophenotypes, i.e. neurobiological variables such as *in vivo* receptor expression or neuronal activation patterns which are hypothetically more closely related to direct gene effects. We describe one such attempt and show that intermediate phenotypes such as brain activation patterns elicited by more or less complex cognitive tasks underlie complex regulations and influences and may thus not be the best target for neurobiological research. We suggest that instead of reifying brain activation as correlates of mental disorders, such disorders may best be conceptualized as results of alterations/biases in basic learning mechanisms (e.g. Pavlovian and operant conditioning) interacting with individual and social environments and that neuroscientific research can rely on animal models and computationalized modelling to reveal their neurobiological correlates.

Keywords: research strategy; mental disorders; learning mechanisms; conditioning; computational modeling

Einleitung

Mit der Überarbeitung der internationalen Klassifikationssysteme, des Diagnostic and Statistical Manuals (DSM) der Amerikanischen Psychiatriervereinigung und der International Classification of Diseases (ICD) der WHO, wird ein Dilemma psychiatrischer Forschung nur um so deutlicher – ist es wirklich plausibel, dass den über 300 Störungsbildern jeweils reliabel definierbare neurobiologische Korrelate zugeordnet werden können? Während man sich noch gut vorstellen kann, dass sich eine schwere (majore) von einer leichteren, minoren Depression einfach nur im Ausprägungsgrad der neurobiologischen Veränderungen unterscheidet – ist es wirklich plausibel, anzunehmen, dass einer lang andauernden dysthymischen Verstimmung, einer depressiven Anpassungsstörung oder einer Depression im Rahmen einer Suchterkrankung jeweils ein differentes, reliabel abgrenzbares neurobiologisches Korrelat zugrunde liegt? Auf bildgebender Ebene wird derzeit eine für das Gesamtgebiet der Psychiatrie kaum noch überschaubare Vielfalt von Einzelbefunden publiziert, die jeweils relativ plausibel auf Aktivierungsdifferenzen bei Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern und Medikationen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen hinweisen. Kaum verbreitet ist dem gegenüber ein systematischer Vergleich von Befunden über Krankheitsgrenzen hinweg. Wo dies stattgefunden hat, sind die Ergebnisse meistens ernüchternd – so finden sich Störungen des Arbeitsgedächtnisses eben nicht nur bei Menschen, die an schizophrenen Psychosen leiden, sondern auch bei einer Vielzahl von affektiven und Suchterkrankungen (bsp. Bustamante et al. 2011; Deserno et al. *im Druck*; Heinz und Batra 2003; Pan et al. 2011; Park et al. 2011). Aber selbst innerhalb der Krankheitskategorien ist die Befundlage eher ernüchternd – die hohe intra- wie inter-individuelle Variabilität neuronaler Aktivierungsmuster führt dazu, dass selbst hochstandardisierbare Untersuchungen wie beispielsweise die Präsentation von alkohol-bezogenen Bildern im Vergleich zu neutralen Kontrollbildern, die nach Valenz und Arousal gematched sind, zwar zu vergleichbaren Aktivierungsmustern in einzelnen Studien führt, jedoch keinesfalls zu identischen Befunden, die sich diagnostisch verwenden ließen. So liegen bei der einen Studie Aktivierungsmaxima bei Präsentation suchtspezifischer vs. neutraler Reize im Bereich des zentralen Striatums und relativ dorsaler Anteile des medialen präfrontalen Kortex, in der näch-

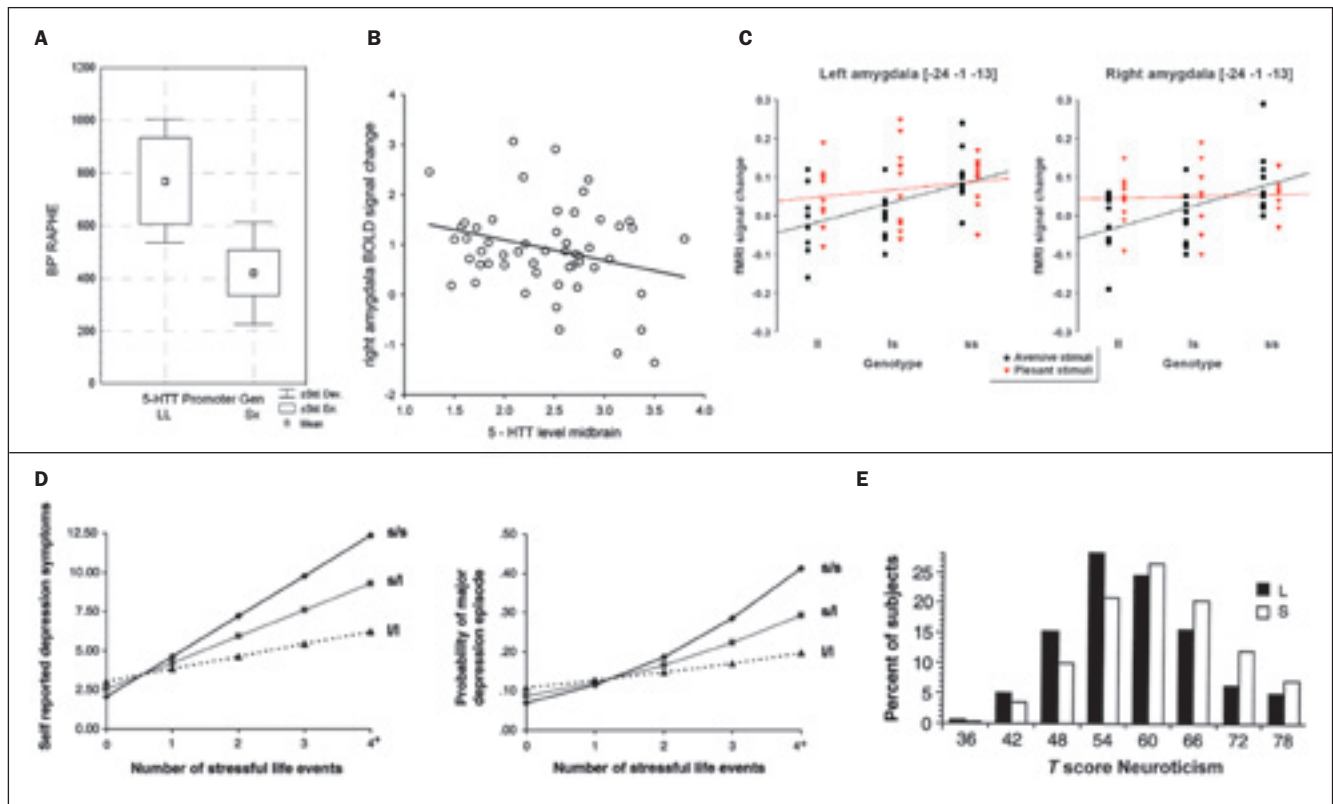


Abb. 1: "Verdünnungseffekt" eines funktionellen genetischen Polymorphismus (hier in der regulieren Region des Serotonintransportergens (5-HTTLPR)) bezüglich dessen Beeinflussung der Verfügbarkeit des Serotonintransporters im Hirnstamm (A) (Heinz et al. 2000), versus der Ängstlichkeit (E) (Lesch et al. 1996). Die Wirkung des 5-HTTLPR erklärt sich zum Teil durch die Interaktion zwischen der Serotonintransporter – Verfügbarkeit und der Aktivierung der Amygdala bei Präsentation aversiver versus neutraler Reize (B) (Kobiella et al. 2011): der 5-HTTLPR wirkt sich signifikant auf die Aktivierung der Amygdala bei Präsentation aversiver versus neutraler aber nicht positiver versus neutraler Bildreize aus (linke und rechte Amygdala; Kreis = aversiv vs. neutral; Dreieck = positiv versus neutral) (C) (Heinz et al. 2005). Der 5-HTTLPR wirkt sich noch signifikant nachweisbar auf das Auftreten von Depression bei belastenden Lebensereignissen aus (D) (Caspi et al. 2003). Der Zusammenhang von 5-HTTLPR und Angst ist signifikant aber schwach (E) und oft nicht nachweisbar (Gelernter et al. 1998).

sten aber eher im Bereich des anterioren Cingulums und ventraler Anteile des medialen präfrontalen Kortex und in weiteren Studien eher im ventralen als im zentralen oder gar dorsalen Striatum (Grüsser et al. 2004; Wrase et al. 2007; Beck et al. *in Revision*). Aus solchen Befunden lässt sich ein generelles Muster störungstypischer Unterschiede in der neuronalen Aktivierung und Konnektivität abstrahieren, welches durch Tiermodelle validiert werden kann und bei Suchterkrankungen beispielsweise auf die wesentliche Rolle fronto-striärer Regelkreise in der Verhaltenssteuerung verweist. Zudem kann gezeigt werden, dass solche Untersuchungen klinisch relevant sind, weil sie helfen können, Menschen zu identifizieren, die ein besonders hohes Rückfallrisiko aufweisen und ggf. einer speziellen Behandlung bedürfen (Beck et al. *in Revision*; Grüsser et al. 2004). Zur Validierung der Krankheitskategorien eignen sie sich aber aufgrund der hohen Variabilität

und des großen Überlappungsbereichs mit den Aktivierungsmustern bei gesunden Kontrollpersonen nicht.

Nicht viel besser sieht es aus für den Bereich der genetischen Untersuchungen, auch in Kombination mit bildgebenden Studien. Einerseits ist auch hier die Zahl der nicht replizierten Befunde hoch, andererseits erhöhen verschiedene Kandidatengene, sobald sie einmal identifiziert wurden, offenbar das Risiko für mehrere, klinisch unterschiedlich klassifizierte Krankheitsbilder, wie beispielsweise für schizophrene und bipolare Psychosen sowie für unipolare Depressionen (Chen et al. 2010; Prasad et al. 2010). Ein Ansatz zur Lösung dieser Problematik bestand in der Untersuchung von sogenannten Endophänotypen, das heißt, von neurobiologischen Mechanismen, die näher an der Genwirkung verortet werden können als dies bei beobachtbaren Verhaltensweisen der Fall ist. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die

genetische Konstitution der Promoterregion des Serotonin-Transporters die Funktion und Dichte der Transporter im Zellmodell signifikant beeinflusst (Lesch et al. 1996) und sich ebenfalls signifikant auf die Verfügbarkeit der Serotonin-Transporter im Hirnstamm *in vivo* auswirkt (Heinz et al. 2000; Reimold et al. 2007; Praschak-Rieder et al. 2007). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die genetische Konstitution der Serotonin-Transporter einen Einfluss auf die Aktivierung der Amygdala bei Präsentation von aversiven vs. von neutralen Bildreizen hat (Hariri et al. 2002; Heinz et al. 2005). Es wurde nun angenommen, dass die genetische Variabilität in der Promoterregion des Serotonin-Transporters sich direkt auf die Verfügbarkeit der Transporter *in vivo* auswirkt, welche die Aktivierung von zentralnervös relevanten Strukturen bei der Verarbeitung bedrohlicher Reize (wie der Amygdala) beeinflussen und, darüber vermittelt, eben nur noch leichtgradig auf

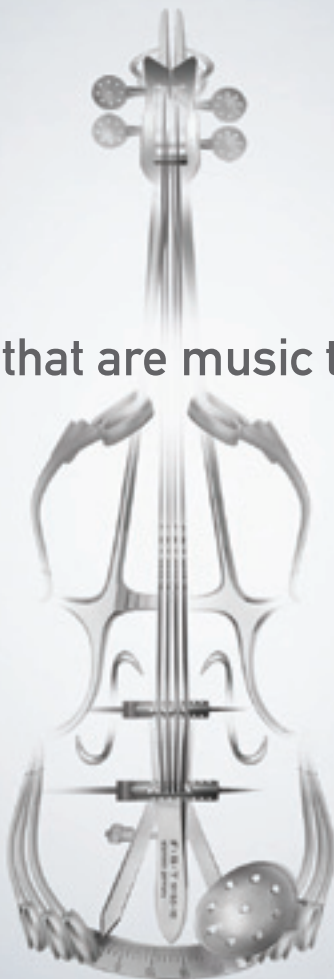
das Vorliegen von Ängstlichkeit selbst auswirken. Während also 0 - 3% des ängstlichen Verhaltens beim Menschen durch den Serotonin-Transporter-Polymorphismus erklärt werden können (Lesch et al. 1996), sind dies zwischen 5 und 20% der Amygdala-Aktivierung bei gesunden Personen (Hariri et al. 2006; Smolka et al. 2007), während die Funktion und Verfügbarkeit der Transporter um das Doppelte ansteigt (Abbildung 1). Allerdings zeigten nachfolgende Studien, dass weitere genetische Variationen einerseits in der Region des Serotonin-Transporter-Polymorphismus und andererseits in interagierenden Neurotransmittersystemen wie dem dopaminergen System mit den Auswirkungen der genannten Variation in der Promoterregion des Serotonin-Transporters interagieren (Smolka et al. 2007). Hinzu kommt, dass die Aktivierung einer limbischen Hirnregion wie der Amygdala, so relevant sie auch für die Verarbeitung aversiver Reize ist, nicht per se das Ausmaß der Ängstlichkeit eines Menschen erklärt, sondern nur in funktioneller Interaktion mit Hirnregionen wie dem anterioren Cingulum

und dem medialen präfrontalen Kortex, die zur Emotionsregulation beitragen (Heinz et al. 2005; Kienast et al. 2008). Bewusst angestrebte Steuerung und Reduktion der eigenen emotionalen Ansprechbarkeit kann dementsprechend genetische Differenzen in der Aktivierbarkeit der Amygdala ausgleichen, was zur hohen intra-individuellen Variabilität der Befunde beitragen kann (Schardt et al. 2010).

Schließlich wurde gezeigt, dass Umweltfaktoren wie der Nikotinkonsum mit dem Einfluss der genetischen Konstitution der Promoterregion des Serotonin-Transporters auf die *in vivo* Verfügbarkeit der Transporter im Hirnstamm interferieren und dass die Verfügbarkeit dieser Serotonin-Transporter per se nur einen moderaten Einfluss auf die Aktivierung der Amygdala bei Präsentation aversiver vs. neutraler Reize ausübt (Kobiella et al. 2011). Unabhängig von der tatsächlichen Verfügbarkeit der Serotonin-Transporter im Hirnstamm wirkt sich die genetische Konstitution dieser Transporter offenbar noch über einen zweiten Weg auf die Aktivierbarkeit der Amygdala aus,

nämlich durch Einfluss auf die Größe bzw. das Volumen der Amygdala, höchstwahrscheinlich also durch Einfluss auf die Entwicklung des Zentralnervensystems in der Ontogenese (Kobiella et al. 2011).

Die genannten Interaktionen wurden so ausführlich dargestellt, um zu zeigen, dass die vor zehn Jahren noch bestehende Hoffnung, die Lücke zwischen der Komplexität menschlichen Verhaltens einerseits und genetischen Wirkungen auf das Zentralnervensystem andererseits durch bildgebende Untersuchungen zu schließen dort an ihre Grenze kommt, wo die beobachtbaren Aktivierungsmuster und Alterationen in Neurotransmitter-Transportern und -Rezeptoren durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden, zu denen das Rauchen ebenso gehört wie die Interaktion mit weiteren Neurotransmittersystemen sowie funktionelle Interaktionen mit verschiedenen Hirnregionen. In dieser Situation kann die Anwendung innovativer mathematischer Verfahren wie der Einsatz von Support-Vector-Maschinen helfen, die komplexen Interaktionen zwischen Geno- und Phäno-



Instruments that are music to your hands.

FINE SURGICAL
INSTRUMENTS
FOR RESEARCH™

SHIPPING GLOBALLY
SINCE 1974

Request a catalog
at finescience.de or call
+49 (0) 62 21 – 90 50 50.

F · S · T®
FINE SCIENCE TOOLS



typen zu analysieren. Die einfache Hereingabe von immer mehr Variablen mit genetischer oder phänotypischer Information ist jedoch nicht die Lösung und dem Versuch vergleichbar, bei einer multiplen Regression die erklärte Varianz dadurch zu erhöhen, dass immer mehr unabhängige Faktoren zur Erklärung herangezogen werden. Um zu entscheiden, ob ein solches Verfahren tatsächlich einen Informationsgewinn bringt oder zu individuell sehr guten aber schlecht reproduzierbaren Lösungen führt, können Informationskriterien wie das Bayesian Information Criterion (BIC) oder das Akaike Information Criterion (AIC) herangezogen werden. Erste Untersuchungen mit diesem Ansatz zeigen, dass Haplotypanalysen oder die Einbeziehung komplexer genetischer Interaktionen zur Erklärung von Volumendifferenzen oder Aktivierungsunterschieden der einfachen Assoziation von singulären genetischen Polymorphismen mit den genannten phänotypischen Variablen unterlegen sein können (Puls et al. 2008; Abbildung 2).

All diese Überlegungen zeigen, dass die Komplexität menschlichen Verhaltens, welche diagnostisch in einer Vielzahl von

Verhaltenmustern klassifiziert wird, offenbar neurobiologisch zumindest mit den bisherigen Ansätzen nicht konsequent auf reliabel beobachtbare Mechanismen reduziert werden konnte. Welche Lösungsansätze bieten sich hier für die weitere Forschung?

Dimensionale statt kategoriale Ansätze in der Psychiatrie und Psychotherapie

Bei der Konstruktion des derzeitigen DSM 5, das heißt der neuen Krankheitsklassifikation der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft, werden explizit dimensionale Ansätze in die Krankheitsklassifikation aufgenommen. Beispielsweise wird davon ausgegangen, dass Frühstadien schizophrener Psychosen der manifesten Erkrankung insofern ähnlich und hinreichend reliabel zu identifizieren sind, dass ein solches Frühstadium diagnostiziert werden kann und damit eine eigene Störungsentität darstellen soll. Weiterhin wird angenommen, dass Persönlichkeitsauffälligkeiten, wie sie bei nahen Verwandten von Menschen mit schizophrenen Psychosen häufig vorkommen, ein der schizophrenen

Psychose assoziiertes Störungsbild darstellen und deshalb aus dem großen Bereich der Persönlichkeitsstörungen ausgegliedert und den schizophrenen Psychosen im Klassifikationssystem direkt benachbart verortet werden sollen. Diese Ansätze bergen aber die große Schwierigkeit, dass relativ unreliabel diagnostizierbare Persönlichkeitsstörungen, die letztendlich Variationen menschlichen Seins ohne Vorliegen kulturübergreifend valider Diagnosekriterien darstellen, zu milden Formen schizophrener Psychosen reifiziert werden. Ein Beispiel ist die Diagnostik der schizotypen Persönlichkeitsstörung, bei der Kriterien wie seltsame (z.B. vage oder umständliche) Denk- und Sprechweisen, Argwohn oder der Mangel an engen Freunden als Klassifikationskriterien gelten. Anders als bei den Leitsymptomen schizophrener Psychosen, zu denen von den Patienten selbst berichtete und relativ reliabel und eindeutig klassifizierbare Symptome wie das Gefühl gehören, dass die eigenen Gedanken von außen gesteuert oder eingegeben werden oder das Stimmen (im Sinne akustischer Halluzinationen) das eigene Verhalten kommentieren, handelt es sich bei den Leitsymptomen der Persönlichkeitsstörungen um ubiquitär vorkommende Phänomene, deren Bewertung als Anzeichen einer psychischen Störung deutlichen gesellschaftlichen Einflüssen unterliegt. Denn wie viel soziale Zurückgezogenheit wird in einer Kultur gefordert und ab welchem Grad der Eigenbrötelei wird ein solches Verhalten als auffällig gewertet?

Während also die einfache dimensionale Aufreihung von leichten gegenüber schweren Krankheitsbildern bzw. Beeinträchtigungs- oder Störungsformen nicht wirklich zielführend erscheint, stellt sich die Frage, ob biologische Korrelate psychiatrischer Krankheiten nicht ganz anders verstanden werden sollten – nämlich als relativ einfache aber systematisch wirksame Verschiebungen bei Lernmechanismen, welche erst in Interaktion mit Persönlichkeit und Umwelt zu den komplexen Persönlichkeitsformen und Beeinträchtigungsmustern führen. Der große Vorteil eines Ansatzes, der sich auf Lernstörungen und ihre neurobiologischen Korrelate spezifiziert, ist also einerseits die Möglichkeit, grundlagennah den Einfluss von neurochemischen und neurobiologischen Faktoren auf Neurotransmittersysteme zu untersuchen, die an den jeweiligen Lernvorgang beteiligt sind, und andererseits, die Notwendigkeit, dass eher eine Vielzahl unterschiedlicher menschlicher Entwicklungen und ihre Beeinflussung durch gesellschaftliche wie autobiografische Faktoren explizit zuzulassen.

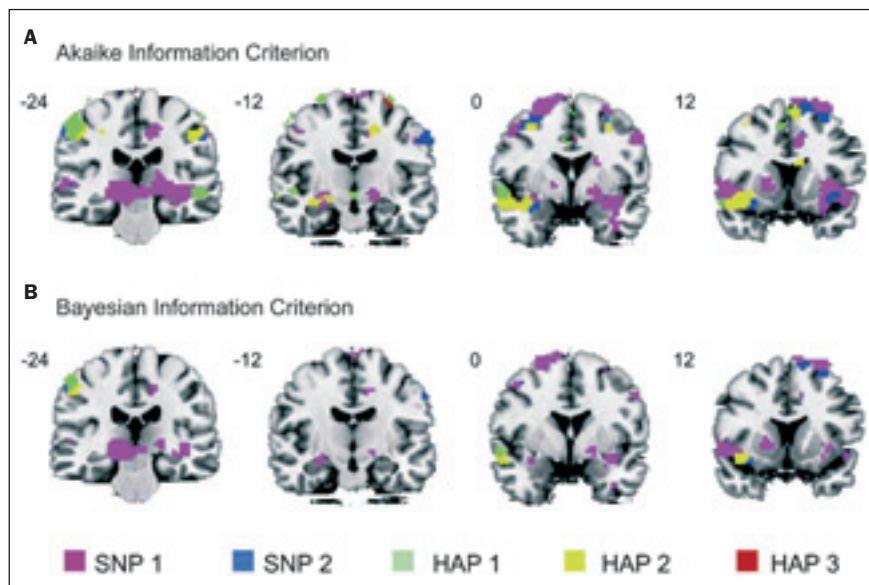


Abb. 2: Darstellung von Hirnregionen, in denen die Verarbeitung von emotional aversiven Bildern mit genetischen Varianten des COMT verbunden ist. Puls et al. (2009) verglichen den Einfluss individueller Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) mit Haplotypen in Hinblick auf die Einflüsse des Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Polymorphismus auf die neuronale Verarbeitung von affektiv negativen vs. neutralen Reizen mithilfe verschiedener mathematischer Ansätze („Akaike Information Criterion (AIC)“ und „Bayesian Information Criterion (BIC)“). Es zeigte sich, dass (ähnlich wie bei einer multiplen Regression) mehr unabhängige Variablen (d.h. mehr SNPs beziehungsweise Haplotypkonstruktionen) zwar einen leichten Zuwachs an erklärter Varianz liefern (in der Abbildung zusätzliche Voxel, deren Aktivierung durch die genetische Information erklärt wird), aber dass dann die Lösungen „übergenau“ („overfitted“) werden, mit der Gefahr mangelnder Replizierbarkeit. Deshalb wurde der einfache SNP (SNP 1) von beiden Informationskriterien für die Erklärung der bildgebenden Varianz bevorzugt.

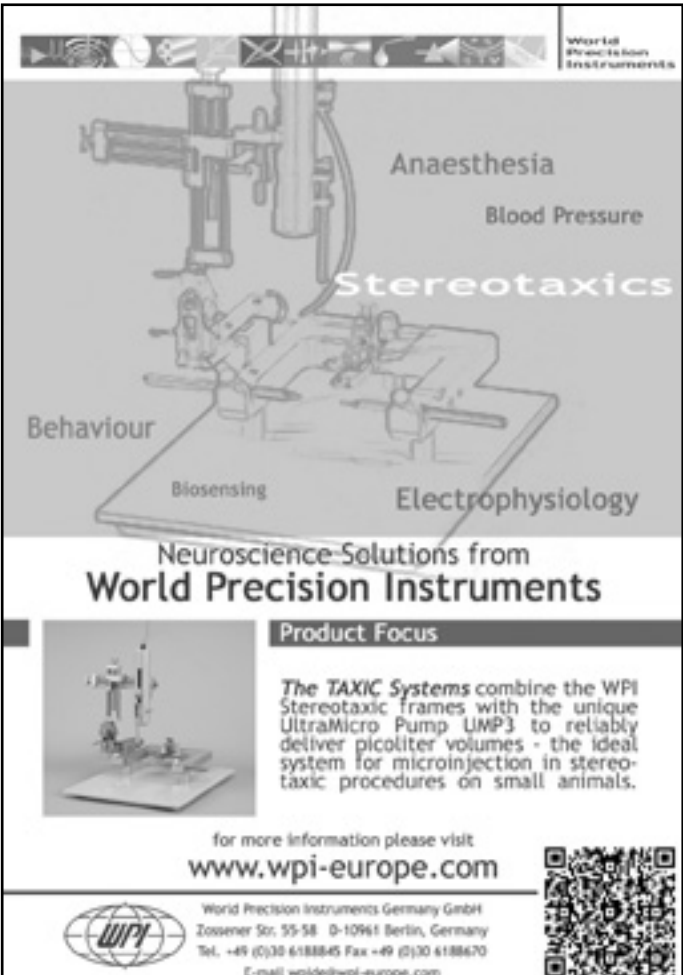
Störungen im Lernen aus positiver und negativer Verstärkung – neurobiologische Korrelate und klinische Relevanz

Am Weiteren fortgeschritten ist der Versuch, psychische Erkrankungen als Manifestationen von neurobiologisch relativ klar bestimmbar Veränderungen im Lernen aus Belohnung und Bestrafung zu erklären, bei den Suchterkrankungen. So war schon lange bekannt, dass alle Drogen mit Abhängigkeitspotenzial Dopamin freisetzen und dass ein verstärktes Auftreten des Drogensuch- und Konsumverhaltens von der Aktivierung der dopaminergen Neurotransmission abhängig ist (Beck et al. 2011; Di Chiara 2002; Heinz 2002). Weitere Untersuchungen ergaben nun, dass die chronische Einnahme von Drogen zu neuroadaptiven Veränderungen im Bereich der dopaminergen Neurotransmission führt, beispielsweise zu einer Down-Regulierung striärer Dopamin-D2-Rezeptoren, welche klinisch rückfallprädiktiv und neurobiologisch mit einer veränderten Reagibilität auf alkoholassoziierte vs. sonstige belohnungsanzeigende Reize verbunden ist. So zeigten bildgebende Untersuchungen, dass das Ausmaß der Down-Regulierung der Dopamin-D2-Rezeptoren im ventralen Striatum bei alkoholabhängigen Patienten direkt mit einer erhöhten neuronalen Aktivierung des medialen präfrontalen Kortex und anterioren Cingulums verbunden ist, wenn entgiftete alkoholabhängige Patienten mit Alkoholbildern konfrontiert sind (Heinz et al. 2004). Sowohl eine erhöhte Reagibilität im Bereich des medialen präfrontalen Kortex bei Konfrontation mit Alkoholbildern wie die verminderte Sensitivität von Dopamin-D2-Rezeptoren sind nun prädiktiv für den Rückfall (Beck et al. *in Revision*; Grüsser et al. 2004; Heinz et al. 1996). Während die dopaminerge Funktionsstörung also dazu beiträgt, dass alkoholbezogene Bilder in bestimmten Hirnregionen verstärkt prozessiert werden, führt sie offenbar gleichzeitig dazu, dass nicht-alkoholbezogene belohnungsanzeigende Reize eine verminderte Aktivierung im ventralen Striatum, dem Kernbereich des sogenannten hirneigenen Belohnungssystems, auslösen (Beck et al. 2009; Wrase et al. 2007). Aktuelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass bei alkoholabhängigen Patienten über die veränderte Reagibilität bei belohnungsanzeigenden Reizen hinaus eine quantifizierbare Verminderung der belohnungsabhängigen Lerngeschwindigkeit und Lernleistung vorliegt (Park et al. 2010; Abbildung 3). Sie wird durch eine gestörte funktionale Interaktion zwischen der Enkodierung von Vorhersagefehlern im ventralen Striatum und Regionen des präfrontalen Kortex erklärt, die an der Verhaltensplanung beteiligt sind. Ausgehend von einfachen Untersuchungen im Tiermodell (Di Chiara und Bassareo 2007; Schulz et al. 1992) kann die Auswirkung von Veränderungen der phasischen und tonischen Dopamin-freisetzung im Tiermodell mit computational berechenbaren Veränderungen im Lernen aus Belohnung und Bestrafung (dem sogenannten Vorhersagefehler) in Verbindung gebracht und in Modellen neuronaler Netzwerke simuliert werden (Frank et al. 2004; Schultz et al. 1997). Hier führt also ein direkter Weg vom Tiermodell und der systematischen Evaluation der möglichen Auswirkungen der neurobiologisch beobachtbaren Veränderungen in Netzwerkmodellen zur Hypothesenbildung, die beim Menschen falsifiziert werden kann.

In ähnlicher Weise konnte gezeigt werden, dass die chaotische oder stressabhängige Aktivierung der dopaminergen Transmission, die sich indirekt in verschiedenen Studien

mit Positron-Emissions-Tomographie bei schizophrenen Patienten nachweisen lässt (Abi Dargham et al. 2000; Kumakura et al. 1997) zu Veränderungen der neuronalen Aktivierbarkeit bei der Erwartung von Gewinn und Verlust führen kann und das belohnungsabhängige Lernen bei schizophrenen Patienten beeinträchtigt (Juckel et al. 2006; Schlagenhauf und Heinz 2010). Durch Kombination von genetischen Untersuchungen sowie neurochemischer und funktioneller Bildgebung (mittels Spektroskopie, Positron-Emissions-Tomographie und funktioneller Kernspintomographie) und die parallele computationale Modellierung der Verhaltensweisen, die in den jeweiligen Paradigmen untersucht werden, können mehrere Fragen beantwortet werden: Erstens, welche genetischen und/oder neurochemischen Faktoren Einfluss nehmen auf Neurotransmittersysteme, die – wie aus Tiermodellen bekannt – eine zentrale Rolle bei bestimmten Pavlovschen oder operanten Lernmechanismen spielen, und zweitens, ob die erhobenen Faktoren tatsächlich mit den beobachtbaren und computationalisierbaren Veränderungen im Lernverhalten beim Menschen assoziiert sind.

In ähnlicher Weise kann bei affektiven Erkrankungen das Lernen aus Bestrafung und Störungen im Bereich des negativen Affekts (anstelle des Lernens aus Belohnung und der damit hypothetisch assoziierten Störungen im Bereich des positiven Affekts) untersucht werden. So postulierten beispielsweise Peter Dayan und Quentin Huys, dass das serotonerge System eine zentrale Rolle für das Lernen aus aversiven Zuständen spielt (Dayan und Huys, 2008). Tatsächlich zeigen die eingangs genannten Untersuchungen, dass genetische Va-



World Precision Instruments

Anaesthesia
Blood Pressure
Stereotaxics
Behaviour
Biosensing
Electrophysiology

Neuroscience Solutions from
World Precision Instruments

Product Focus

The TAXIC Systems combine the WPI Stereotaxic frames with the unique UltraMicro Pump UMP3 to reliably deliver picoliter volumes - the ideal system for microinjection in stereotaxic procedures on small animals.

for more information please visit
www.wpi-europe.com

World Precision Instruments Germany GmbH
Zossener Str. 55-58 · D-10961 Berlin, Germany
Tel. +49 (0)30 61888-45 Fax +49 (0)30 61888-70
E-mail wpi@wpi-europe.com

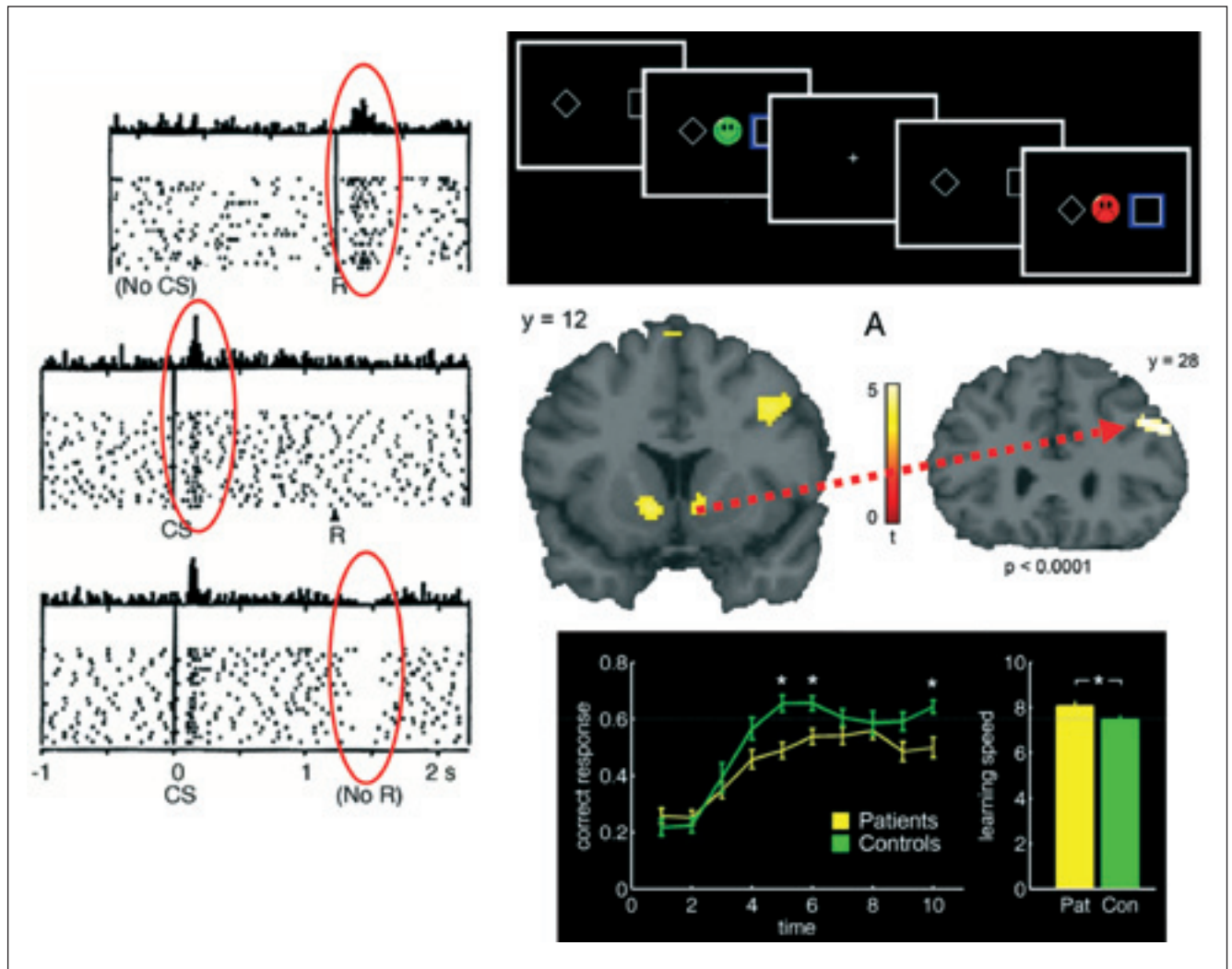


Abb. 3: Dysfunktionen im belohnungsassoziierten Lernen bei alkoholabhängigen Patienten.

Linke Seite: In einer Primatenstudie untersuchten Schultz und Kollegen (1997) den Zusammenhang zwischen Dopamin, Belohnung und Lernen. Sie zeigten, dass eine unangekündigte Belohnung eine phasische Dopaminausschüttung auslöst (obere Reihe der linken Abbildung). Anschließend assoziierten sie die Belohnung mit einem ankündigenden Hinweisreiz. Jetzt zeigte der Affe nur noch während des belohnungsanzeigenden Ankündigungsreizes die Dopaminausschüttung und nicht mehr beim tatsächlichen Erhalt der Belohnung, die vollständig angekündigt wird, d.h. nicht überraschend ist (mittlere Reihe der linken Abbildung). Beim Ausbleiben der Belohnung trotz vorangegangener Ankündigung gab es einen deutlichen Abfall in der Dopaminausschüttung. Diese Beobachtung führte zu der Erkenntnis, dass dieses „Feuern“ der dopaminergen Neurone, die zum ventralen Striatum hin projizieren, eng verknüpft ist mit dem sogenannten „Vorhersagefehler“ (prediction error), welcher immer dann auftritt, wenn etwas besser oder schlechter als erwartet ist. Dieses Fehlersignal wird gebraucht, um belohnungsrelevante Assoziationen immer wieder zu aktualisieren und das Verhalten dementsprechend anzupassen, also zu lernen. Park et al. (2010) untersuchten solche Lernprozesse im Sinne einer Verhaltensanpassung durch Lernen und Umlernen bei wechselnden Stimulus-Belohnungskontingenzen in einer Gruppe von alkoholabhängigen Patienten versus gesunden Kontrollen mittels eines sogenannten „Reversal Learning“ Paradigmas (rechts: obere Abbildung): Hier wurden die Studienteilnehmer gebeten, eine von zwei geometrischen Figuren mittels Tastendruck auszuwählen und dann den „besseren“ der beiden Stimuli durch Versuch und Irrtum zu finden. Auf der Verhaltens-ebene zeigte sich, dass alkoholabhängige Patienten signifikant mehr Fehler machten und langsamer lernten. Auf neurobiologischer Ebene zeigte sich eine signifikant reduzierte funktionelle Konnektivität zwischen dem ventralen Striatum, der Kernregion des Belohnungssystems, wo der Vorhersagefehler enkodiert wird, und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex. Die Verminderung der Konnektivität war wiederum mit der Lerngeschwindigkeit korreliert: Je geringer die funktionale Konnektivität, desto langsamer lernten die Probanden.

riationen mit funktioneller Auswirkung auf die Serotoninwiederaufnahme die Aktivierung zentralnervöser Strukturen beeinflussen, welche auf die Präsentation aversiver und bedrohlicher Umweltreize

reagieren. Stressbedingte Veränderungen in der serotonergen Neurotransmission, wie sie sich beispielsweise bei sozial isolierten Primaten als langdauernde Veränderung finden (Heinz et al. 1998; 2001) können

demnach die zentral-nervöse Verarbeitung bedrohlicher Umweltreize und das Lernen aus aversiven Situationen („Bestrafung“) systematisch beeinflussen. Während bildgebende Untersuchungen zu Lernme-



chanismen bei affektiven Erkrankungen weitgehend noch ausstehen, erscheint es auch im Bereich aller Erkrankungen mit negativem Affekt (Angst- und Depressionserkrankungen) als sinnvoll, nach relativ basalen Veränderungen in computationalisierbaren Lernmechanismen wie dem Pavlovschen oder operanten Konditionieren zu suchen.

Das hier vorgeschlagene Prozedere beinhaltet also die enge Kooperation bzw. den engen Informationsaustausch zwischen der Grundlagenforschung, insbesondere zur quantifizierten Erfassung neurochemischer und genetischer Effekte auf basale Lernmechanismen im Tiermodell, mit der computational modellierten Erfassung individueller Lernstrategien einerseits und der Bestimmung ihrer neurochemischen und funktionalen Korrelate mittels bildgebender Untersuchungen andererseits. Als zentraler Ansatzpunkt wird bewusst Nosologie-übergreifend der Fokus auf einfache Mechanismen des Lernens, einerseits anhand von Umweltreizen im Sinne des Pavlovschen Konditionierens und andererseits anhand positiver und negativer Verstärkung im Sinne des operanten Konditionierens gewählt. Denn es wird postuliert, dass sich neurobiologische Faktoren direkt auf solche basalen Mechanismen auswirken. Eine beispielsweise durch den Stressfaktor sozialer Isolation ausgelöste Veränderung im serotonergen System kann demnach systematisch das Lernen aus aversiven Reaktionen und die Reaktion auf bedrohliche Umweltreize verändern. Ob dies im Endeffekt zu ängstlichem, depressiv zurückgezogenem oder aggressivem Verhalten führt, hängt dann aber im Sinne einer individuellen Lerngeschichte von einer Vielzahl von Faktoren ab, die sich nur teilweise neurobiologisch objektivieren lassen (Heinz et al. 2011) und die teilweise tief in den Einflussbereich gesellschaftlicher und kultureller Faktoren führt, welche neben biologischen Faktoren die individuell zur Verfügung stehenden Manifestationsmuster psychischen Leidens beeinflussen (Kleinman 1987; Penka et al. 2008).

Neurobiologische Forschungsstrategien und -befunde entbinden nicht von der Notwendigkeit, im klinischen Alltag reliable Diagnosekriterien und eine überschaubare, klinisch sinnvolle Auswahl an Krankheitskategorien zu definieren. Gegenüber der Vervielfältigungssucht psychischer Störungsbilder empfiehlt sich aber eine Konsensbildung bezüglich universell anwendbarer, kulturübergreifender Krankheitsbilder (wie sie bei De-

menzen und Delirien möglich ist und bei schizophrenen Psychosen und schweren affektiven Erkrankungen als zumindest konsensuell möglich erscheint), während eine neurobiologische Reifizierung der Vielfalt psychischer Leidenszustände, wie sie sich in verschiedenen gesellschaftlichen Entfremdungssituationen manifestieren können, nicht zielführend erscheint. Sie sind deswegen nicht weniger ernst zu nehmen, da es sich um genuine Ausprägungen menschlichen Leidens handelt, aber sie bedürfen weder der Rechtfertigung noch der Verdinglichung durch neurobiologische Forschung.

Literatur

- Beck, A., Grace, A.A. und Heinz, A. (2011): Reward Processing. In: Adinoff, B. und Stein, E.A. (Hrsg.) *Neuroimaging in Addiction*. New York: Wiley-Blackwell. 107-132.
- Frank, M.J., Seeberger, L.C., O'reilly, R.C. (2004): By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 306(5703):1940-3.
- Heinz, A.J., Beck, A., Meyer-Lindenberg, A., Sterzer, P. und Heinz, A. (2011): Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. *Nature Reviews Neuroscience* 12(7):400-13.
- Kienast, T., Hariri, A.R., Schlagenhaut, F., Wrase, J., Sterzer, P., Buchholz, H.G., Smolka, M.N., Gründer, G., Cumming, P., Kumakura, Y., Bartenstein, P., Dolan, R.J. und Heinz, A. (2008): Dopamine in amygdala gates limbic processing of aversive stimuli in humans. *Nature Neuroscience* 11(12):1381-2.
- Schultz, W., Dayan, P. und Montague, P.R. (1997): A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275(5306):1593-9.

Eine vollständige Literaturliste ist bei e-Neuroforum, der englischen Online-Version bei Springer Link zu finden.

Kurzbiografien

Anne Beck, Dr. Dipl. Psych. ist wissenschaftliche Mitarbeiterin und Leiterin der Arbeitsgruppe „Emotional Neuroscience“ an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin mit dem Schwerpunkt Suchtforschung. Sie studierte Psychologie an der Freien Universität und promovierte im Bereich der medizinischen Wissenschaften an der Charité. Ihr aktueller Forschungsschwerpunkt liegt auf der Untersuchung der neurobiologischen Grundlagen von Belohnungsverarbeitung und assoziierten Lernmechanismen sowie vermittelnder Persönlichkeitsfaktoren, insbesondere der Impulsivität.

Andreas Heinz, Prof. Dr., hat eine Professur für Psychiatrie und ist Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Er studierte Medizin, Philosophie und Anthropologie an der Ruhr-Universität Bochum, der Freien Universität Berlin und an der Howard University, Washington DC. Er arbeitete mit Markku Linnola und Daniel Weinberger an den National Institutes of Health. Seine Forschungsschwerpunkte sind die dopaminerge und serotonerge Neurotransmission und deren Einflüsse auf belohnungsassoziiertes Lernen, kritische Neurowissenschaft und transkulturelle Psychiatrie. Im Juni 2011 erhielt er einen „Leibniz Chair“ des Leibniz-Instituts für Neurobiologie (LIN) Magdeburg für exzellente Forschungsleistungen im Bereich der Neurowissenschaften.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Andreas Heinz
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charité Campus Mitte
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel.: +49 30 450517002
Fax: +49 30 450517921
E-Mail: andreas.heinz@charite.de

Dr. Dipl. Psych. Anne Beck
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charité Campus Mitte
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel.: +49 30 450517027
Fax: +49 30 450517944
E-Mail: anne.beck@charite.de

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Gress-Heister, Markus
(vormals: Kaiserslautern)
Müller, Iris (vormals: Magdeburg)
Saevarsson, Styrmir
(vormals: Atlanta, USA)
Vogt, Johannes A. (vormals: Berlin)

Für Hinweise sind wir dankbar.