

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Neural Alterations of Fronto-Striatal Circuitry during Reward  
Anticipation in Euthymic Bipolar Disorder

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefanie Schreiter

aus Wolgast

Datum der Promotion: 22.09.2017

## **Inhaltsverzeichnis:**

	Seitenzahl
1. Abstract	2
2. Eidesstattliche Versicherung und ausführliche Anteilserklärung	5
3. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)	7
4. Ausgewählte Publikation	9
5. Lebenslauf	22
6. Publikationsliste	25
7. Danksagung	26

## 1. Abstract

**Background:** Bipolar disorder (BD), with the hallmark symptoms of elevated and depressed mood, is thought to be characterized by underlying alterations in reward-processing networks. However, to date the neural circuitry underlying abnormal responses during reward processing in BD remains largely unexplored. The aim of this study was to investigate whether euthymic BD is characterized by aberrant ventral (VS) activation patterns and altered connectivity with the prefrontal cortex in response to monetary gains and losses.

**Methods:** During fMRI 20 euthymic BD patients and 20 age-, gender-, and IQ-matched healthy controls completed a monetary incentive delay paradigm, to examine neural processing of reward and loss anticipation. A priori defined regions-of-interest (ROIs) included the VS and the anterior prefrontal cortex (aPFC). Psychophysiological interactions (PPIs) between these ROIs were estimated and tested for group differences for reward and loss anticipation separately.

**Results:** BD participants, relative to healthy controls, displayed decreased activation selectively in the left and right VS during anticipation of reward, but not during loss anticipation. PPI analyses showed decreased functional connectivity between the left VS and aPFC in BD patients compared to healthy controls during reward anticipation.

**Conclusions:** This is the first study showing decreased VS activity and aberrant connectivity in the reward-processing circuitry in euthymic, medicated BD patients during reward anticipation. Our findings contrast with research supporting a reward hypersensitivity model of BD, and add to the body of literature suggesting that blunted activation of reward processing circuits may be a vulnerability factor for mood disorders.

## **Zusammenfassung:**

Hintergrund: Die bipolare affektive Störung (BD) mit ihrer Kernsymptomatik von Phasen erhöhter beziehungsweise depressiver Stimmung, steht in Verdacht durch Veränderungen von neuronalen Netzwerken, die an der Belohnungsverarbeitung beteiligt sind, gekennzeichnet zu sein. Nichtsdestotrotz sind die Zusammenhänge neuronaler Netzwerke, die an Belohnungsprozessen beteiligt sind, wenig untersucht. Das Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob veränderte Aktivierungsmuster des ventralen Striatums sowie eine veränderte Konnektivität mit dem präfrontalen Cortex während Belohnungsprozessen in Form von monetären Gewinnen und Verlusten, bei euthymen Probanden mit bipolarer affektiver Störung vorliegen.

Methode: 20 euthyme Probanden mit bipolarer affektiver Störung sowie 20 alters-, geschlechts- und IQ-gematchte gesunde Kontrollen unterliefen funktioneller Magnetresonanztomografie-Messungen während eines monetären Belohnungsparadigmas, um neuronale Prozesse während der Antizipation von Gewinnen bzw. Verlusten zu untersuchen. A priori definierte Regionen (Regions-of-interests) umfassten das ventrale Striatum sowie den anterioren präfrontalen Cortex. Psychophysiologische Interaktionen (PPI) zwischen diesen Regionen wurden geschätzt und auf Gruppenunterschiede bezüglich Gewinn- und Verlustantizipation separat getestet.

Ergebnisse: Probanden mit bipolarer affektiver Störung zeigten im Vergleich mit gesunden Kontrollen eine verminderte Aktivierung im linken und rechten Striatum während der Antizipation von Belohnung, aber nicht von Verlusten. Psychophysiologische Interaktionsanalysen zeigten eine verminderte funktionelle Konnektivität zwischen dem linken ventralen Striatum und dem anterioren präfrontalen Cortex bei Probanden mit bipolarer affektiver Störung im Vergleich mit gesunden Kontrollen während der Antizipation von Belohnung.

Schlussfolgerung: Hierbei handelt es sich um die erste Studie, die eine verminderte Aktivität des ventralen Striatums und eine veränderte Konnektivität in den neuronalen Netzwerken unter der Antizipation von Belohnung bei euthymen, medizierten

Probanden mit bipolarer affektiver Störung zeigt. Unsere Ergebnisse kontrastieren bisherige Studien, die ein Belohnungs-Hypersensitivitäts-Model der bipolaren affektiven Störung annahmen und unterstreichen bisherige Studienergebnisse, die eine verminderte Aktivierung in belohnungsassoziierten neuronalen Netzwerken bei der bipolaren affektiven Störung insbesondere bei unmedizierten Probanden als Vulnerabilitätsfaktor zeigen konnten.

## 2. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stefanie Schreiter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Neural Alterations of Fronto-Striatal Circuitry during Reward Anticipation in Euthymic Bipolar Disorder“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

15.09.2016

---

Unterschrift

## Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: Stefanie Schreiter\*, Stephanie Spengler\*, Anna Willert, Sebastian Mohnke, Dorrit Herold, Susanne Erk, Nina Romanczuk-Seiferth, Esther Quinlivan, Catherine Hindi-Attar, Christian Banzhaf, Carolin Wackerhagen, Lydia Romund, Maria Garbusow, Thomas Stamm, Andreas Heinz, Henrik Walter & Felix BERPohl, **Neural Alterations of Fronto-Striatal Circuitry during Reward Anticipation in Euthymic Bipolar Disorder**, *Psychological Medicine*, 2016.

\*geteilte Erstautorenschaft

Beitrag im Einzelnen:

Beteiligung an der Konzeption der Studie und Fragestellung, Durchführung der Studie mit Rekrutierung der Probanden, Koordination der Erhebungen und Durchführung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) Messungen sowie Erhebung klinischer und soziodemografischer Parameter, Auswertung der fMRT-Daten, Literatursichtung und Verfassung des Manuskripts. Dabei konzentrierte ich mich auf die Analyse der Aktivitätsunterschiede der Regions-of-Interest (insbesondere Ventrals und Dorsales Striatum), wohingegen sich die zweitgenannte Erstautorin auf die Konnektivitätsanalyse (PPI) konzentrierte und hier an der Auswertung der Daten beteiligt war.

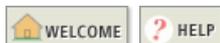
Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---

### **3. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)**



## Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

 Journals from: **subject categories PSYCHIATRY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

 Sorted by:  

Journals 1 - 20 (of 140)



Page 1 of 7

 
**Ranking is based on your journal and sort selections.**

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data <sup>i</sup>						Eigenfactor <sup>®</sup> Metrics <sup>i</sup>	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor <sup>®</sup> Score	Article Influence <sup>®</sup> Score
<input type="checkbox"/>	1	<a href="#">WORLD PSYCHIATRY</a>	1723-8617	2410	20.205	15.214	4.000	27	4.4	0.00688	4.639
<input type="checkbox"/>	2	<a href="#">JAMA PSYCHIAT</a>	2168-622X	4034	14.417	14.441	3.720	118	2.0	0.02168	5.796
<input type="checkbox"/>	3	<a href="#">AM J PSYCHIAT</a>	0002-953X	41752	13.505	15.298	3.402	92	>10.0	0.04657	5.653
<input type="checkbox"/>	4	<a href="#">MOL PSYCHIATR</a>	1359-4184	15797	13.314	13.274	2.892	167	5.6	0.04455	4.886
<input type="checkbox"/>	5	<a href="#">BIOL PSYCHIAT</a>	0006-3223	42289	11.212	10.799	3.653	190	8.1	0.07406	3.719
<input type="checkbox"/>	6	<a href="#">SCHIZOPHRENIA BULL</a>	0586-7614	14839	7.757	8.601	2.181	155	6.9	0.02865	2.657
<input type="checkbox"/>	7	<a href="#">PSYCHOTHER PSYCHOSOM</a>	0033-3190	2808	7.632	6.674	1.897	29	8.1	0.00460	2.108
<input type="checkbox"/>	8	<a href="#">J AM ACAD CHILD PSY</a>	0890-8567	18227	7.182	8.724	1.436	94	>10.0	0.02322	3.161
<input type="checkbox"/>	9	<a href="#">BRIT J PSYCHIAT</a>	0007-1250	22682	7.060	7.778	1.215	135	>10.0	0.02494	2.687
<input type="checkbox"/>	10	<a href="#">J CHILD PSYCHOL PSYC</a>	0021-9630	16111	6.615	7.141	1.025	121	9.7	0.02473	2.681
<input type="checkbox"/>	11	<a href="#">J NEUROL NEUROSUR PS</a>	0022-3050	26259	6.431	5.577	2.276	185	>10.0	0.03285	2.016
<input type="checkbox"/>	12	<a href="#">NEUROPSYCHOPHARMACOL</a>	0893-133X	22869	6.399	7.825	1.794	291	6.7	0.05002	2.647
<input type="checkbox"/>	13	<a href="#">ACTA PSYCHIAT SCAND</a>	0001-690X	12243	6.128	5.686	2.214	84	>10.0	0.01222	1.702
<input type="checkbox"/>	14	<a href="#">LANCET PSYCHIAT</a>	2215-0374	459	5.756	5.756	2.959	73	1.1	0.00150	2.415
<input type="checkbox"/>	15	<a href="#">J PSYCHIATR NEUROSCI</a>	1180-4882	2690	5.570	6.207	1.136	44	6.5	0.00551	2.034
<input type="checkbox"/>	16	<a href="#">TRANSL PSYCHIAT</a>	2158-3188	2862	5.538	5.980	0.571	203	2.8	0.01376	1.983
<input checked="" type="checkbox"/>	17	<a href="#">PSYCHOL MED</a>	0033-2917	20304	5.491	5.969	0.989	285	8.8	0.03656	2.083
<input type="checkbox"/>	18	<a href="#">J CLIN PSYCHIAT</a>	0160-6689	18062	5.408	5.944	1.156	179	9.6	0.02307	1.809
<input type="checkbox"/>	19	<a href="#">DEPRESS ANXIETY</a>	1091-4269	6362	5.004	5.520	0.848	99	5.7	0.01744	1.913
<input type="checkbox"/>	20	<a href="#">ADDICTION</a>	0965-2140	16558	4.972	5.489	1.746	197	8.2	0.03136	2.044

Journals 1 - 20 (of 140)



Page 1 of 7

#### **4. Ausgewählte Publikation**

*Schreiter S\*, Spengler S\*, Willert A, Mohnke S, Herold D, Erk S, Romanczuk-Seiferth N, Quinlivan E, Hindi-Attar C, Banzhaf C, Wackerhagen C, Romund L, Garbusow M, Stamm T, Heinz A, Walter W, Bermanpohl F.* Neural Alterations of Fronto-Striatal Circuitry during Reward Anticipation in Euthymic Bipolar Disorder. *Psychological Medicine* 2016 Nov;46(15):3187-3198.

DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291716001963>

























## **5. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## 6. Publikationsliste

**Schreiter S**, Spengler S, Willert A, Mohnke S, Herold D, Erk S, Romanczuk-Seiferth N, Quinlivan E, Hindi-Attar C, Banzhaf C, Wackerhagen C, Romund L, Garbusow M, Stamm T, Heinz A, Walter W, BERPPOHL F. Neural Alterations of Fronto-Striatal Circuitry during Reward Anticipation in Euthymic Bipolar Disorder. **Psychological Medicine** 2016 Aug 30:1-12.

Impact Factor: 5,491

**Schreiter S**, Winkler J, Bretz J, Schouler-Ocak M. What do Interpreters Cost? – A Retrospective Analysis of the Costs for Interpreters in Treatment of Refugees in a Psychiatric Outpatient Clinic in Berlin. **Psychotherapie - Psychosomatik - Medizinische Psychologie** 2016;66:1-5.

Impact Factor: 1,018

**Schreiter S**, Hassan A, Majic T, Wullschleger A, Schouler-Ocak M, BERPPOHL F, Gutwinski S. Obsessive-compulsive symptoms in a chronic sample of schizophrenia patients under Clozapine treatment. **Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie** 2016;84(11): 675-681.

Impact Factor: 0,803

Willert A, Mohnke S, Erk S, Schnell K, Romanczuk-Seiferth N, Quinlivan E, **Schreiter S**, Spengler S, Herold D, Wackerhagen C, Romund L, Garbusow M, Lett T, Stamm T, Adli M, Heinz A, BERPPOHL F, Walter H. Alterations in neural Theory of Mind processing in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives. **Bipolar Disorders** 2015;17: 880–891.

Impact Factor: 4,882

## **7. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, deren Mithilfe für die Anfertigung dieser Promotion von besonderer Bedeutung war:

Mein Dank gilt zunächst Prof. Dr. Felix BERPohl, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, für die kontinuierliche Unterstützung, für den immer konstruktiven und ermunternden Austausch.

ich danke weiterhin meiner Koautorin Stephanie Spengler für die Einführung und Unterstützung bei der Auswertung der fMRT-Daten. Weiter danke ich allen Koautoren für den konstruktiven Austausch und den reibungslosen Ablauf der Erhebungen.

Schließlich möchte ich mich bei den Probanden bedanken, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und ich mich bis heute immer in meinen Vorhaben unterstützt haben.