

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

DISSERTATION

Neurobiologische Grundlagen interindividueller Unterschiede in der
visuellen Wahrnehmung

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maria Sekutowicz

aus Hamburg

Datum der Promotion: 14.09.2018

Inhaltsverzeichnis

1	ABSTRACT	3
2	EINFÜHRUNG	5
3	ZIELSETZUNG	6
4	METHODIK & DATENERHEBUNG	7
4.1	Paradigmen.....	7
4.1.1	<i>Bistabile Wahrnehmung</i>	7
4.1.2	<i>Induktion von Erwartungen</i>	7
4.1.3	<i>Kognitive Flexibilität</i>	8
4.2	Genotypisierung	9
4.3	Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	9
5	STUDIENDESIGN & ERGEBNISSE	10
5.1	Studie 1: Der Einfluss dopaminassoziierter Gene auf die perzeptuelle Stabilität.....	10
5.2	Studie 2: Wahn und die Rolle von Erwartungen in der perzeptuellen Inferenz.....	10
5.3	Studie 3: Verbindung wahnhafter Überzeugungen mit Dopaminverfügbarkeit	13
5.4	Studie 4: Striatale Aktivität verbindet kognitive und perzeptuelle Flexibilität.....	15
6	DISKUSSION	16
7	LITERATURVERZEICHNIS	20
8	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	24
9	ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	25
10	AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN	26
11	LEBENS LAUF	61
12	KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE	62
13	DANKSAGUNG	64

1 Abstract

Das Erzeugen einer stabilen und kohärenten Wahrnehmung unserer externen Umwelt stellt eine Herausforderung für unser visuelles System dar. Die uneindeutigen und verrauchten sensorischen Signale (*bottom-up*) werden hierbei mit Vorhersagen (*top-down*) integriert. Dieser, als perzeptuelle Inferenz bezeichnete Prozess, kann mittels bistabiler Wahrnehmungs-experimente untersucht werden. Bistabile Reize weisen uneindeutige physikalische Eigenschaften zweier sich ausschließenden Interpretationen auf und erzeugen persistierende Wahrnehmungswechsel. Die vorliegende Dissertation untersucht die interindividuelle Variabilität bistabiler Wahrnehmung hinsichtlich verschiedener genetischer, neurobiologischer und kognitiver Einflussfaktoren, um zu einem besseren Verständnis von perzeptuellen Inferenz-mechanismen als zentralem Bestandteil in Pathogenesemodellen der bipolaren affektiven Störung und der Schizophrenie beizutragen. In der ersten Studie wurden funktionelle dopamin-assoziierte Varianten zweier Kandidatengene der bipolaren Störung (DRD4, DAT1) mit perzeptueller Stabilität in Verbindung gebracht, wobei das Risiko-Allel DRD4-2R mit einer stabileren Perzeption einherging. In der zweiten Arbeit wurde die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) genutzt um neuronale Korrelate kognitiver Erwartungen in der perzeptuellen Inferenz zu bestimmen und diese mit Wahnsymptomatik zu verbinden. Hierbei ging eine verringerte perzeptuelle Stabilität mit verstärkten wahnhaften Überzeugungen und einem größeren Erwartungseffekt auf die visuelle Wahrnehmung einher, der als stärkere *top-down* Modulation präfrontaler Gehirnareale auf den primären visuellen Kortex identifiziert wurde. In der dritten Arbeit wurde die dopaminerge Bioverfügbarkeit mittels funktioneller Genvarianten der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) mit der Tendenz zu wahnhaften Überzeugungen und dem Erwartungseffekt auf die Wahrnehmung in Verbindung gesetzt. Dabei zeigte sich, dass höhere Dopaminspiegel mit Wahnsymptomatik korrelierten und dieser Zusammenhang durch den perzeptuellen Erwartungseffekt vermittelt wurde. In der abschließenden Studie wurden mittels fMRT neuronale Korrelate kognitiver Flexibilität mit interindividuellen Unterschieden der perzeptuellen Inferenz in Beziehung gesetzt. Die gefundene Korrelation von perzeptueller Stabilität mit kognitiver, flexibilitäts-abhängiger neuronaler Aktivität in den Basalganglien deutet darauf hin, dass fronto-striatale Gehirnareale auch bei der visuellen Wahrnehmung von Relevanz sind. Zusammenfassend etabliert die vorliegende Arbeit eine Beteiligung des Dopaminsystems bei perzeptuellen Inferenzmechanismen und impliziert über den Zusammenhang mit Wahnsymptomatik eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie. Zudem konnten erstmalig die bisher separat betrachteten Inferenzprozesse in Kognition und Perzeption als zusammenhängende und generelle integrative Mechanismen unseres Gehirns etabliert werden.

English Abstract

Maintaining a stable and unique experience of the world is a constant challenge to our visual system. As sensory data are often noisy, visual perception can be described as an inferential process that combines bottom-up sensory input with top-down predictions. This process of perceptual inference can be assessed using ambiguous stimuli that cause our perception to continuously switch between two mutually exclusive interpretations. The current dissertation investigated the impact of several genetic, neurobiological and cognitive factors on inter-individual differences in visual perception, in order to broaden the understanding of perceptual inference as a central feature in the pathogenesis of bipolar affective disorder and schizophrenia. In the first study we tested the association of two dopamine-associated candidate genes for bipolar disorder with functional impact on dopaminergic neurotransmission (DRD4, DAT1) with perceptual stability. We found the risk-allele DRD4-2R to be significantly associated with a more stable perception. In the second study functional magnetic resonance imaging (fMRI) was used to identify the neural correlates of top-down predictions on visual perception and to relate effects of learned expectations of perception to individuals' tendency towards unfounded beliefs. Participants with decreased perceptual stability had higher delusion scores and their perception was more strongly influenced by experimentally induced beliefs that were identified as increased prefrontal top-down modulation on primary visual areas. The third study investigated whether the tendency towards delusional conviction depended on dopaminergic neurotransmission by assessing a functional haplotype of Catechol-O-Methyltransferase (COMT). It was shown that substantially increased synaptic dopamine levels are not only associated with stronger delusion conviction, but also correlated with the degree of belief-induced bias on perception. The correlation between dopamine-levels and delusion conviction was shown to be mediated by the degree of the belief-induced bias on perception. In the last study fMRI was used to interrelate the neural correlates of cognitive flexibility with inter-individual differences in perceptual inference. Perceptual flexibility correlated with cognitive flexibility-associated activity in the right putamen as part of the basal ganglia. This points towards a relevance of fronto-striatal brain areas in visual perception. Taken together, this thesis proves the involvement of the dopaminergic system in the inferential processes of visual perception. The associations of delusional ideations with perceptual inference suggests an important role of the latter in the pathogenesis of schizophrenia. Further empirical support is provided for the general notion of shared mechanisms between perception and cognition.

2 Einführung

In unserer visuellen Wahrnehmung wirkt die externe Umwelt auf uns meist stabil und kohärent, als sei sie das Ergebnis eines rein passiven sensorischen Prozesses. Wir können beispielsweise die Distanz eines entfernten Autos auf einer leeren Landstraße einschätzen, indem wir die Perspektive und die Form des Schattens heranziehen. Dies ist der integrativen Leistung unseres Gehirns zu verdanken. Hierbei werden die häufig uneindeutigen und verrauchten visuellen Signale der externen Umwelt (*bottom-up*) mit auf Erfahrungswerten und unserem visuellen Gedächtnis basierenden Vorhersagen integriert (*top-down*). Die Entstehung eines visuellen Perzepts resultiert demnach aus einem Prozess der konstanten (Re)-Evaluation sensorischer Reize, der als perzeptuelle Inferenz bezeichnet wird.¹ Perzeptuelle Inferenz ist spätestens seit Helmholtz ein prominentes Beispiel für den konstruktivistischen Charakter unserer Wahrnehmung und kann experimentell mittels bistabilen Stimuli untersucht werden. Bistabile Stimuli sind ambige visuelle Reize, deren uneindeutige physikalische Eigenschaften zwei (oder mehr) sich gegenseitig ausschließende Interpretationen der visuellen Wahrnehmung zulassen. Bei einer solchen bistabilen Wahrnehmung erzeugen die ambigen Reize einen systematischen Fehler in der Vorhersagefähigkeit des Betrachters, unterbrechen die stabile Wahrnehmung und induzieren einen kontinuierlichen Wechsel zwischen den zwei möglichen perzeptuellen Interpretationen. Die Wahrnehmungswechsel persistieren und entziehen sich weitestgehend einer willentlichen Steuerung seitens des Betrachters. Die Frequenz solcher perzeptuellen Wechsel zeigt einerseits eine intraindividuelle Stabilität^{2,3} mit hoher genetischer Konkordanz⁴ und andererseits eine deutliche interindividuelle Variabilität in der Bevölkerung.⁵ Perzeptuelle Inferenz stellt damit ein geeignetes Paradigma dar um interindividuelle Unterschiede in den neuronalen Mechanismen der Integration von *bottom-up* Signalen mit *top-down* Einflüssen zu untersuchen. Eine Störung solcher Mechanismen wird bei verschiedenen neuro-psychiatrischen Erkrankungen postuliert.

Tatsächlich weisen Patienten mit einer bipolaren Störung, im Vergleich zu gesunden Probanden und anderen psychiatrischen Erkrankungen (z.B. Schizophrenie), eine geringere perzeptuelle Stabilität (längere Phasendauer der Perzepte) auf.⁶⁻⁸ Vor dem Hintergrund einer erheblichen genetischen Komponente der bipolaren affektiven Störung^{9,10} wird dies daher bereits als Endophenotyp diskutiert.¹¹ Endophenotypen sind als subklinische Marker zu verstehen, die genetisch determiniert sind, mit der Pathophysiologie einhergehen, jedoch unabhängig von deren Ausprägung einer Patientengruppe gemein sind.¹² Demnach basieren Endophenotypen auf bestimmten Genvarianten, bilden bei komplexen Krankheiten (wie der bipolaren Störung) einen Risikofaktor für die Morbidität und treten auch in der gesunden Bevölkerung auf. Hieraus ergibt sich die Hypothese, dass Risiko-Genvarianten für die bipolare Störung in der gesunden

Bevölkerung ebenfalls mit erhöhter perzeptueller Stabilität bei der bistabilen Wahrnehmung einhergehen (vgl. Studie 1).

Auch bei schizophrenen Psychosen werden Veränderungen perzeptueller Inferenzmechanismen für die Erklärung der Pathogenese herangezogen.¹³ Demnach ist die Entstehung und Persistenz von falschen Wahrnehmungen (Halluzinationen) und falschen Überzeugungen (Wahn) einem Ungleichgewicht in der Integration der sensorischen Reize (*bottom-up*) mit intern generierten Vorhersagen (*top-down*) geschuldet, wobei irrelevanten sensorischen Informationen eine inadäquate Bedeutsamkeit zugeschrieben wird (aberrante Salienzattribution).¹⁴⁻¹⁶ Entsprechend der Dopaminhypothese der Schizophrenie wird angenommen, dass eine inadäquate Salienzattribution auf dopaminergen Signalen beruht und damit verbundene pathologische perzeptuelle Inferenzmechanismen daher mit einer veränderten dopaminergen Neurotransmission in Verbindung stehen.¹⁷ Die genaue regulative Funktion des Dopamins für perzeptuelle Inferenzmechanismen, sowie insgesamt für die Pathogenese der Schizophrenie ist gegenwärtig jedoch noch unzureichend verstanden (vgl. Studien 2 und 3).

Mithilfe bildgebender Verfahren ließen sich neurobiologische Korrelate der perzeptuellen Inferenz u.a. in fronto-parietalen Gehirnregionen lokalisieren^{18,19} – Regionen, die daneben auch mit höheren kognitiven Prozessen wie Exekutivfunktionen (z.B. kognitiver Flexibilität) in Verbindung gebracht werden.²⁰ Ähnlich wie die perzeptuelle Inferenz bezeichnet kognitive Flexibilität eine integrative Funktion unseres Gehirns. Sie beschreibt die Fähigkeit einerseits Kontrolle über aktuelle Zielen zu behalten und andererseits flexibel an sich ändernde, verhaltens-relevante Umweltbedingungen zu adaptieren.²¹ Kognitive Flexibilität wird experimentell durch Aufgaben erfasst, bei denen Probanden (unangekündigt) zwischen zwei kognitiven Zuständen wechseln müssen.^{20,22-25} Die konzeptionellen sowie neuroanatomischen Überschneidungen zwischen der kognitiven und der perzeptuellen Flexibilität (Inferenz) lassen vermuten, dass beide Prozesse nicht nur auf der Verhaltensebene korrelieren, sondern ebenfalls neurobiologisch auf gemeinsame Korrelate zurückzuführen sind (vgl. Studie 4).

3 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit untersucht die interindividuelle Variabilität bistabiler Wahrnehmung hinsichtlich verschiedener genetischer, neurobiologischer und kognitiver Einflussfaktoren, um somit zu einem besseren Verständnis perzeptueller Inferenzmechanismen beizutragen und insbesondere die folgenden Fragestellungen zu beantworten:

- (1) Kann über die Untersuchung funktioneller Genvarianten, die als Risikofaktoren für die bipolare affektive Störung gelten, eine Verbindung zwischen dopaminergem Neurotransmission und perzeptueller Stabilität aufgedeckt werden?

- (2) Welchen Einfluss haben induzierte Erwartungen auf den Prozess der perzeptuellen Inferenz und dessen neuronaler Korrelate? Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Grad der durch Suggestion veränderten Wahrnehmung mit der individuellen Ausprägung wahnhafter Überzeugungen?
- (3) Hängt die genetisch determinierte Dopaminverfügbarkeit mit der Induzierbarkeit von Erwartungen auf die bistabile Wahrnehmung und mit der individuellen Ausprägung wahnhafter Überzeugungen zusammen?
- (4) Gibt es einen Zusammenhang zwischen den neuronalen Korrelaten kognitiver Flexibilität und der individuellen Ausprägung perzeptueller Flexibilität?

4 Methodik & Datenerhebung

In dem folgenden Abschnitt werden die für die vorliegende Arbeit angewendeten, experimentellen Methoden kurz skizziert, bevor im Anschluss die spezifischen Versuchsdesigns und Ergebnisse der einzelnen Studien beschrieben werden.

4.1 Paradigmen

4.1.1 Bistabile Wahrnehmung

In allen Studien wurde die bistabile Wahrnehmung von Versuchspersonen erfasst, indem diese mit Tastendrücken ihre jeweilige Wahrnehmung eines ambigen Reizes berichteten. Die in Studie 1-3 verwendete kugelförmige Punktwolke (*random-dot-kinematogram*, RDK) bestand aus 450 bewegten Punkten, projiziert auf die Oberfläche einer virtuellen dreidimensionalen Kugel. Diese Punktwolke wird als rotierend wahrgenommen, wobei die Rotationsrichtung ambig ist und somit die Wahrnehmung zwischen einer „Linksdrehung“ und einer „Rechtsdrehung“ wechselt (Abb. 1A). In Studie 2 und 3 wurde der Reiz dichoptisch durch ein Stereoskop präsentiert, um eine Manipulation durch zusätzliche Tiefeninformationen zu erlauben (s.u.). Für Studie 4 wurde eine modifizierte Version des Necker-Würfels genutzt.²⁶ Die Ambiguität des Necker-Würfels basiert auf einem Perspektivwechsel in der Tiefenwahrnehmung des Kubus (Abb. 1C). Aus den erhobenen Daten konnte dann die durchschnittliche Phasendauer eines Perzepts (*mean phase durations*, MPD) ermittelt werden.

4.1.2 Induktion von Erwartungen

In Studie 2 und 3 wurde eine placebo-ähnliche experimentelle Manipulation durchgeführt²⁷, bei der spezifische Erwartungen bezüglich der visuellen Wahrnehmung induziert wurden (Abb. 1A). Abhängig von der Phase des Experiments, wurde der gleiche Reiz entweder in ambiger oder in nicht-ambiger Ausführung gezeigt. In den *baseline*-Phasen des Experiments betrachteten die

Probanden den ambigen Reiz kontinuierlich und berichteten die Wechsel der Rotationsrichtung. In der Lernphase trugen die Versuchsteilnehmer eine transparente Brille und betrachteten einen zuvor ohne ihr Wissen manipulierten Reiz, bei dem die Ambiguität mit zusätzlichen Tiefenreizen reduziert wurde. Die Manipulation führte zu der gehäuften Wahrnehmung einer der beiden Rotationsrichtungen (Abb.1B). Dadurch entstand für die Probanden fälschlicherweise ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Brille und Wahrnehmung der durch die falsche Erklärung, dass sich zwei polarisierende Filter in den Brillengläsern befanden, die je nach Ausrichtung die vermehrte Wahrnehmung einer der Rotationsrichtungen hervorrufen, verstärkt wurde. In der folgenden Testphase wurde wieder der vollständig ambige Stimulus präsentiert, um die induzierten Erwartungen mittels der Brille (bzw. dem induzierten Glauben an die polarisierenden Filter) auf die wahrgenommene Rotationsrichtung zu untersuchen. Der Grad des Einflusses der Erwartungen auf die wahrgenommene Rotationsrichtung wurde anhand des Verhältnisses von kongruenter und nicht-kongruenter Phasendauer eines Perzepts in der Testphase berechnet und in Bezug auf die Lernphase normalisiert (*belief-induced bias*).

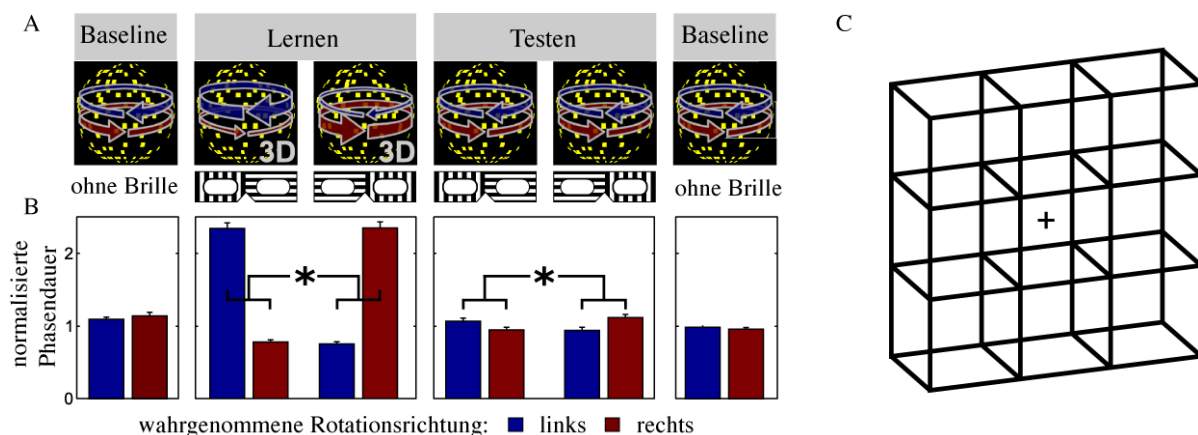


Abbildung 1. (A) Schematische Darstellung des fMRT- und des Experiments 2 (Studie 2 und 3). (B) Ausmaß der mittels Erwartungen induzierten abweichenden Wahrnehmung der Rotationsrichtung. Balken zeigen normalisierte mittlere Phasendauer eines Perzepts (*mean phase durations*) in Bezug auf die durchschnittliche Perzeptdauer in den *baseline*-Phasen (* $p=0,001$, abhängiger *t*-test, *p*-Wert basiert auf 10.000 Permutationen). (C) Bistabiler Stimulus aus Studie 4. Das Gitter aus Necker-Würfeln hat eine isometrische Perspektive, welche in einer Bistabilität bzgl. der Ausrichtung der Vorderwand resultiert.

4.1.3 Kognitive Flexibilität

Die Versuchsteilnehmer wurden instruiert, im ständigen Wechsel zwei numerische Aufgaben zu bearbeiten. Umgeben von einer Raute oder einem Quadrat, erschien fortlaufend eine Zahl (1-10), die entweder als gerade/ ungerade (bei Quadrat) oder kleiner/ größer fünf (bei Raute) klassifiziert werden sollte. Die Schwierigkeit dieses Paradigmas besteht darin, dass die Reihenfolge der Aufgabentypen unvorhersehbar ist (*rule-based task-switching*), der Versuchsteilnehmer also

möglichst flexibel zwischen den beide Aufgaben wechseln können sollte. Zudem wurden die Teilnehmer instruiert, nicht nur möglichst korrekt, sondern auch möglichst schnell mit entsprechendem Tastendruck zu antworten. Die Reaktionszeiten fallen nach einem Aufgabenwechsel erfahrungsgemäß länger aus als bei einer Wiederholung der gleichen Aufgabe. Die Differenz der Reaktionszeiten zwischen diesen beiden Bedingungen wird als Maß für die kognitive Flexibilität herangezogen.

4.2 Genotypisierung

In den Studien 1 und 3 wurden funktionell relevante Genvarianten des Dopaminsystems untersucht, um deren Einfluss auf die perzeptuelle Inferenz zu prüfen. Zur Bestimmung der Genotypen der beiden multiallelischen Varianten des Dopaminrezeptors D4 (DRD4) und des Dopamintransporters 1 (DAT1) (Studie 1) sowie der Haplotypen der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) (Studie 3) wurden die Versuchsteilnehmer einer einmaligen venösen Blutentnahme unterzogen. Nach Extraktion und Quantifizierung wurde die DNA mittels Polymerase Kettenreaktion (*polymerase-chain-reaction*, PCR) mit entsprechenden 5'-Fluoreszenz-markierten Primern amplifiziert. Im Anschluss wurde die VNTR-Fragmente (*variable-number tandem repeats*) der PCR-Produkte mit Hilfe kapillarer Elektrophorese analysiert und somit der individuelle Genotyp bestimmt (Studie1). In der Studie 3 erfolgte die DNA-Amplifikation mittels Real-Time-PCR und entsprechender Software zur Allel-Diskriminierung. Abschließend wurde das „*linkage disequilibrium*“ der vier Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) zueinander überprüft und drei relevanten Haplotypen als Kombination der untersuchten SNPs ermittelt.

4.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

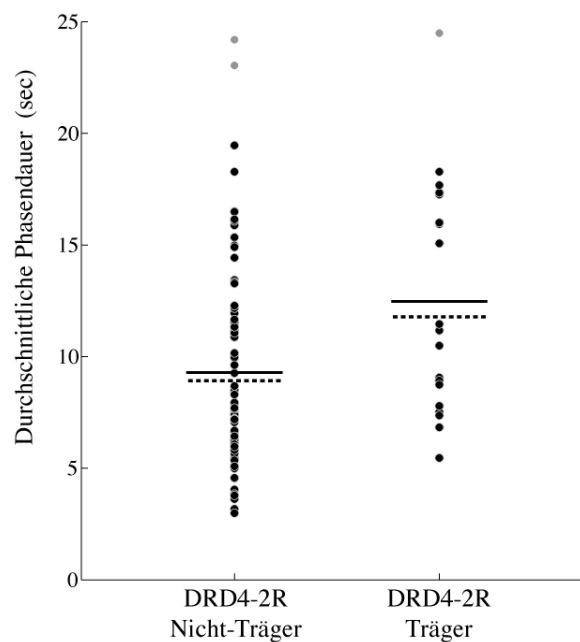
In den Studien 2 und 4 wurden die fMRT-Daten an einem 3 T Magnetresonanztomographen (TRIO, Siemens) mittels T2*-gewichteten Standard-EPI-Sequenzen (*echo planar imaging*) erhoben (38 Schichten, TR=2260ms in Studie 2 und 32 Schichten, TR=2000ms in Studie 4; Voxelgröße: 3 x 3 x 3 mm, TE: 25 ms). Die Analyse der fMRT-Daten erfolgte anhand der SPM8-Toolbox (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Die Vorverarbeitung beinhaltete eine Zeitkorrektur (*slice timing*), räumliche Bewegungskorrektur (*realignment*), Ko-Registrierung von strukturellen und funktionellen Bildern, Segmentierung der strukturellen Bilder sowie räumliche Normalisierung in Bezug auf den MNI Standard (*Montreal National Institut*) und räumliche Glättung (*smoothing*). In der anschließenden zweistufigen statistischen Auswertung wurden die Daten im Rahmen des allgemeinen linearen Modells geschätzt. In allen Gruppenanalysen wurde als Korrektur für multiples Testen die in SPM8 implementierte „*Family-Wise-Error*“-Korrektur (FWE) verwendet.

5 Studiendesign & Ergebnisse

5.1 Studie 1: Der Einfluss dopaminassoziierter Gene auf die perzeptuelle Stabilität

Ziel dieser Studie war es, über den Einfluss funktioneller Genvarianten die Assoziation zwischen dopaminergem Neurotransmission und perzeptueller Stabilität zu untersuchen. Hierfür wurden zwei vielversprechende dopaminassozierte Genvarianten für die bipolar affektive Störung untersucht.²⁸⁻³¹ Für beide Varianten sind funktionelle Auswirkungen auf die dopaminerge Neurotransmission beschrieben.³²⁻³⁴ Das DRD4-Gen kodiert für den Dopaminrezeptor D4 und beherbergt eine tandemartige Wiederholungssequenz (VNTR) von 48 Basenpaaren (bp), die 2-10 Mal im dritten Exon enthalten sein kann. Das Gen des Dopamintransporters 1 (DAT1, SLC6A3) beinhaltet eine VNTR-Genvariante von 40bp, welche 3-11 Mal vorkommen kann. Als Maß für die individuelle perzeptuelle Stabilität diente die mittlere Phasendauer (MPD) im RDK-Paradigma (s. Abb. 1A), gemessen an 115 gesunden Versuchsteilnehmern.

Ergebnisse. Die statistische Analyse der Genotyp-Effekte auf die perzeptuelle Stabilität ergab, dass Träger des DRD4-2R Allels, das funktionell mit einer intermediären Rezeptorfunktion einhergeht, im Mittel 34% längere MPD aufwiesen als Nichtträger des DRD4-2R Allels ($F = 7,08$;



$p = 0,009$; Abb. 2). Mit $d = 0,69$ (Cohens d) entspricht dieser Befund einer mittleren bis großen Effektstärke. Weitere Allele des DRD4-VNTR (DRD4-7R, DRD4-4R) sowie die Allele des DAT1-VNTR (DAT1-9R, DAT1-10R) wiesen keine signifikanten Assoziationen mit MPD auf.

Abbildung 2. Die einzelne durchschnittliche Phasendauer eines Perzepts (MPD) jedes Versuchsteilnehmers gruppiert nach Trägerstatus (Träger vs. Nicht-Träger des DRD4-2R). Die durchgezogene Linie repräsentiert die Mittelwerte der MPD in der jeweiligen Genotyp-Gruppe. Unterbrochene Linien kennzeichnen die durchschnittlichen MPDs nach Ausschluss potentieller Ausreißer ($>2,5$ SD, graue Punkte).

5.2 Studie 2: Wahn und die Rolle von Erwartungen in der perzeptuellen Inferenz

Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang von perzeptueller Stabilität und der Neigung zu wahnhaften Ideen in der gesunden Bevölkerung zu untersuchen, sowie neuronale Korrelate von Erwartungen im Kontext perzeptueller Inferenz zu identifizieren. Dafür wurde bei insgesamt 131 Probanden der Grad wahnhafter Ideen mittels Fragebogen (*Peters Delusion Inventory*, PDI)

erhoben.³⁵ Für die Messung der bistabilen Wahrnehmung wurde in einem ersten Verhaltensexperiment das ambige RDK verwendet (Abb. 1A), im Unterschied zu Studie 1 jedoch diskontinuierlich präsentiert, d.h. die Probanden berichteten die wahrgenommene Rotationsrichtung bei jedem kurzen Wiedererscheinen des Stimulus. Durch die Unterbrechungen der Präsentation bleibt die Bistabilität der Wahrnehmung zwar erhalten, jedoch werden endogene Vorhersagen aufgebaut, die den Prozess der perzeptuellen Inferenz bei Wiederbetrachtung fördern und damit die Wahrnehmung stabilisieren.³⁶ Als Maß für diese perzeptuelle Stabilität diente die Wahrscheinlichkeit, dass ein aktuelles Perzept (Rotationsrichtung) mit dem vor der Stimulationspause wahrgenommenen Perzept identisch war (*survival probability*). In einem zweiten Experiment wurde das RDK kontinuierlich gezeigt. Durch eine Placebo-Manipulation bei den Probanden jedoch zusätzlich eine spezifische Erwartung in Bezug auf die Wahrnehmung induziert (s. 4.1.2 und Abb. 1A). Ein Teil der Probanden absolvierte dieses Experiment während der fMRT, um die neuronalen Korrelate des Erwartungs-induzierten Einflusses auf perzeptuelle Inferenzmechanismen zu untersuchen.

Statistische Analysen. Um zu prüfen, ob experimentell induzierte Erwartungen perzeptuelle Inferenzmechanismen und somit neuronale Korrelate der visuellen Wahrnehmung verändern können, wurde das Verfahren der Multivoxel-Muster-Analyse (*multivoxel pattern analyse*, MVPA) angewandt. In der Vergangenheit konnten hierdurch mit hoher Sensitivität Inhalte der bewussten Wahrnehmung aus Voxel-Mustern vorhergesagt werden.³⁷ Als Klassifikationsalgorithmus diente die Methode der *support vector machine* (SVM). Zur Identifikation lokaler Aktivitätsmuster und um zu verifizieren, dass die neuronalen Korrelate der wahrgenommenen Rotationsrichtung bei einem physikalisch konstanten Reiz dekodierbar sind, wurde die MVPA in Kombination mit einer *searchlight*-Analyse über das gesamte Gehirn durchgeführt. Der Klassifikator wurde auf einer Teilmenge der fMRT-Daten (Trainings-Datensatz) trainiert und dann bei einer unabhängigen Teilmenge der Daten (Test-Datensatz) genutzt, um Vorhersagen über die wahrgenommene Rotationsrichtung zu generieren. Die resultierenden Hirnkarten (*accuracy-maps*) wurden räumlich normalisiert, geglättet und im Anschluss gegen das Zufallsniveau getestet (*t*-Test). Eine weitere *searchlight*-Analyse sollte die Dekodierbarkeit sensorischer Reizrepräsentation im visuellen Kortex prüfen und den Effekt induzierter Erwartungen auf neuronaler Ebene quantifizieren. Zunächst wurde hierfür die Prädiktionsgenauigkeit des Klassifikators zwischen der *baseline*-Phase und der Testphase verglichen (gepaarter *t*-Test) und dann geprüft, ob die Repräsentation der Rotationsrichtung im visuellen Kortex von induzierten Erwartungen beeinflusst wurden. Im Falle eines solchen Einflusses würden die von dem Klassifikator vorhergesagten Wahrnehmungen – genauso wie die von den Probanden berichteten – eine Tendenz zur erwartungskongruenten Wahrnehmung aufweisen. Die Stärke dieses

Erwartungseinflusses wurde für jeden Probanden berechnet aus dem Verhältnis erwartungskongruent zu nicht-erwartungskongruent MPD in der Test-Phase relativiert an der *baseline*-Phase.

Mit Hilfe einer zusätzlichen univariaten Analyse der fMRT-Daten wurde eine Korrelation zwischen Gehirn-Aktivität und den experimentell induzierten Erwartungen geprüft. Die im ersten Schritt erstellten Kontrastbilder (erwartungskongruente vs. nicht-erwartungskongruente Perzeptwechsel) (Testphase) boten die Grundlage für die gruppenbezogene Analyse zur Berechnung des Effekts von Erwartungen (*belief-induced bias*) auf das fMRT-Signal.

Um darüber hinaus die Hypothese zu prüfen, dass bei Individuen mit steigender Tendenz zu wahnhaften Ideen auch die Gewichtung der endogenen Vorhersagen (*top-down*) wächst, wurde eine psychophysiologische Interaktions-Analyse (*PPI, psychophysiological interaction*) gerechnet. Hierbei stand der orbitofrontalen Kortex (OFC) im Vordergrund, da hier, wie aus Vorstudien bekannt, neuronale Aktivität mit experimentell induzierten Erwartungen assoziiert ist.³⁸ Die durch experimentell-induzierte Erwartungen vermittelte Konnektivität zwischen dem OFC zur Region hMT/V5 im visuellen Kortex (*Region-of-Interest-Analysis*) wurde mit der Tendenz zu wahnhaften Ideen korreliert.

Ergebnisse. Das Ausmaß wahnhafter Ideen, gemessen an der Gesamtpunktzahl im PDI-Fragebogen, war invers mit dem perzeptuellen Stabilitätsmaß (*survival probability*) korreliert ($r = -0,26$; $p = 0,008$; Produkt-Moment Korrelation, p-Wert basiert auf 10.000 Permutationen). Die Ergebnisse von Experiment 2 verifizierten zunächst den Effekt der induzierten Erwartungen auf die Wahrnehmung der Rotationsrichtung während der Präsentation des vollständig ambigen Reizes in der Testphase (Abb. 1B). Das Ausmaß des Einflusses der induzierten Erwartungen auf die visuelle Wahrnehmung (*belief-induced bias*) in der Testphase korrelierte signifikant mit dem Ausmaß wahnhafter Ideen ($r = 0,26$; $p = 0,005$; Produkt-Moment Korrelation, p-Wert basiert auf 10.000 Permutationen), wobei der stärkste Zusammenhang für die Subskala „Überzeugung“ gefunden wurde. Versuchsteilnehmer mit stärkeren wahnhaften Überzeugungen zeigten somit eine instabilere Wahrnehmung des ambigen Reizes und einen stärkeren Effekt von induzierten Erwartungen auf die Wahrnehmung.

Analog zu dem behavioralen Befund zeigten auch die MVPA-Ergebnisse des fMRT-Experiments (mit einer Gesamt-Prädiktionsgenauigkeit von 63%) signifikant mehr erwartungs-kongruente als nicht-kongruente Perzepte in der Testphase. Das Ausmaß dieser dekodierbaren Differenz der wahrgenommenen Rotationsrichtung korrelierte signifikant mit der von den Probanden berichteten Wahrnehmung des Stimulus. Demnach berichteten die Versuchspersonen nicht lediglich was ihnen durch die Manipulation suggeriert wurde, sondern die Informationsverarbeitung im

visuellen Kortex veränderte sich tatsächlich mit dem Ausmaß der experimentell induzierten Erwartungen.

Die funktionelle Konnektivitätsanalyse ergab, dass es im Gegensatz zu der Lernphase während der Testphase eine signifikante Assoziation zwischen dem Grad wahnhafter Ideen (PDI-Subskala „Überzeugung“) und der (Erwartungs-abhängigen) Konnektivität zwischen dem OFC und der hMT/V5 Region im visuellen Kortex gab. Folglich zeigte sich bei Versuchspersonen mit stärkeren wahnhaften Überzeugungen bei der Betrachtung des vollständig ambigen Reizes eine verstärkte Koppelung des OFC mit sensorischen Regionen des visuellen Kortex. Dies kann als neuronale Basis für den größeren Einfluss von endogenen Vorhersagen bei Personen mit Wahnneigung verstanden werden.

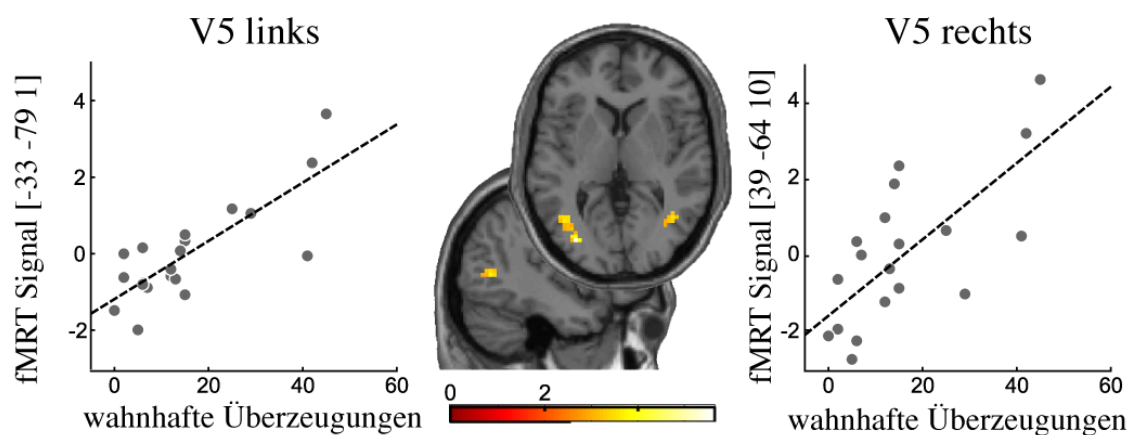


Abbildung 3. Korrelation des Ausmaßes wahnhafter Überzeugungen mit der funktionellen Konnektivität zwischen orbitofrontalem und visuellem Kortex (bilateral, hMT/V5) während der Test-Phase (V5 links: $r=0,49$; $p=0,003$; V5 rechts: $r=0,44$; $p=0,035$). Die gestrichelte Linie ist die geschätzte Regressionsgerade, jeder Punkt repräsentiert die Werte eines Probanden. Die axialen und sagittalen fMRT-Schnitte zeigen wo die Interaktion zwischen OFC und induzierten Erwartungen am stärksten mit wahnhaften Überzeugungen korrelierte.

5.3 Studie 3: Verbindung wahnhafter Überzeugungen mit Dopaminverfügbarkeit

Diese Studie untersuchte die neurobiologischen Grundlagen der interindividuellen Variabilität perceptueller Inferenzmechanismen bezogen auf die dopaminerge Neurotransmission. Der Fokus lag dabei auf dem Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Ausprägungen wahnhafter Ideen in der gesunden Bevölkerung und dem Einfluss von Erwartungen auf die visuelle Wahrnehmung. Dafür wurde geprüft, ob der interindividuellen Variabilität beider Phänomene funktionelle Genvarianten der COMT, dem Hauptenzym der synaptischen Dopamindegradierung, zugrunde liegen. Hierfür wurden vier SNPs (rs6269, rs4633, rs4818, rs4860) analysiert, die in Kombination drei Haplotypen mit unterschiedlicher Enzymaktivität bilden.^{39,40} Als Stichprobe dienten Versuchspersonen der Studie 2 [inkl. Daten des PDI-Fragebogen (Subskala „Überzeugung“) und des Wahrnehmungsexperiments zur Erwartungsinduktion].

Statistische Analysen. Der Grad der Enzymaktivität der COMT wurde mit Hilfe der Anzahl der vorhandenen funktionellen Haplotypen (2, 1 oder 0) jedes Versuchsteilnehmers bestimmt und als unabhängige Variable in zwei linearen Regressionsanalysen (mit der o.g. PDI-Subskala bzw. dem *belief-induced bias* als abhängige Variablen) genutzt. Zusätzlich wurde eine Mediations-analyse berechnet, um einen potentiellen Einfluss gesteigerter Erwartungen im Rahmen perzeptueller Inferenzmechanismen auf den Zusammenhang zwischen dopaminerger Neuro-transmission und der Tendenz zu wahnhaften Ideen zu ermitteln. Neben der Mediatorvariable „*belief-induced bias*“ wurde der COMT-Haplotyp als unabhängige und die o.g. PDI-Subskala als abhängige Variable eingesetzt. Die statistische Signifikanz wurde mittels nicht-parametrischem Bootstrapping (10000 bzw. 50000 Stichproben) ermittelt.

Ergebnisse. In den genetischen Analysen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der Enzymaktivität der COMT (und damit der synaptischen Dopaminverfügbarkeit) mit dem Grad der induzierten Erwartungen auf die wahrgenommene Rotationsrichtung (*belief-induced bias*), sowie auch mit der Tendenz zu wahnhaften Überzeugungen (PDI). Verringerte COMT-Aktivität und damit hohe synaptische Dopaminspiegel gingen zum Einen mit einem erhöhten Einfluss induzierter Erwartungen auf die visuelle Wahrnehmung ($B = -0,06$; $SE = 0,02$; $p = 0,01$; 95% [-0,10 - 0,02]), zum Anderen mit verstärkten wahnhaften Überzeugungen einher ($B = -5,8$; $SE = 2,2$; $p = 0,01$; 95% $CI = [-10,1 - 1,4]$) (Abb. 3). Die Mediatoranalyse zeigte, dass der Effekt des hoch-aktiven Haplotypen der COMT auf die Tendenz zu wahnhaften Ideen (PDI) durch den induzierten Erwartungseffekt (*belief-induced bias*) vermittelt wurde.

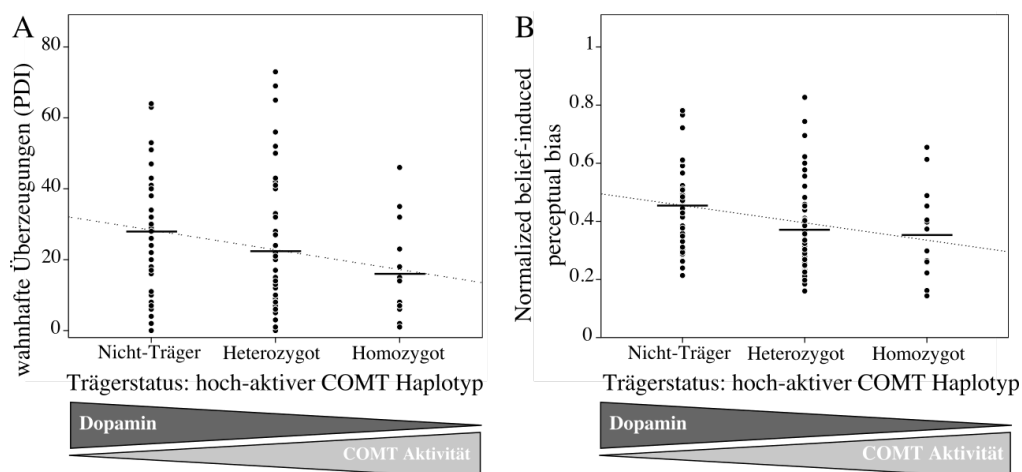


Abbildung 3. Zusammenhang zwischen Dopaminverfügbarkeit und wahnhaften Ideen, sowie perzeptueller Inferenz. Jeder Punkt repräsentiert die Werte eines Probanden. (A) Die Anzahl des hoch-aktiven Haplotypen in der COMT zeigte eine negative Korrelation mit der Subskala „Überzeugung“ des PDI-Fragebogens. (B) Die Anzahl des hoch-aktiven Haplotypen der COMT korrelierte negativ mit dem Grad des Einflusses von experimentell induzierten Erwartungen auf die Rotationsrichtung der ambigen Punktwolke.

5.4 Studie 4: Striatale Aktivität verbindet kognitive und perzeptuelle Flexibilität

Die vierte Studie widmete sich dem mechanistischen Zusammenspiel höherer kognitiver Funktionen und perzeptueller Inferenz. Konzeptuell liegt den Exekutivfunktionen wie auch der visuellen Wahrnehmung ein Prozess der konstanten (Re)-Evaluation zugrunde, so dass ein Ist-Zustand kontinuierlich angepasst wird. Die daraus resultierende Flexibilität in beiden Systemen – der visuellen und der kognitiven Domäne – variiert deutlich von Individuum zu Individuum und wird mit Dopamin-assoziierten fronto-parietalen bzw. striato-frontalen Signalen in Verbindung gebracht. Diese Vorbefunde aufgreifend wurde hier untersucht, ob die Ausprägung perzeptueller Flexibilität in Zusammenhang mit den neuronalen Korrelaten der kognitiven Flexibilität steht. 126 gesunde Versuchsteilnehmer unterzogen sich der fMRT-Messung während sie ein Paradigma zur kognitiven Flexibilität (*rule-based task-switching*, s. 4.1.3) absolvierten. Außerhalb des fMRTs wurde als individuelles Maß für perzeptuelle Flexibilität die mittlere Phasendauer (MPD) bei Betrachtung des ambigen modifizierten Necker-Würfels gemessen und als Kovariate im Rahmen eines *Random-Effects*-Modells aufgenommen.

Ergebnisse. Erwartungsgemäß war die mittlere Reaktionszeit bei Aufgabenwechseln deutlich erhöht im Vergleich zu Aufgabenwiederholungen ($88,69 \pm 5,21$ ms; SEM; $t = -17,03$; $p < 0,001$). Als neuronales Korrelat kognitiver Flexibilität spiegelte sich diese Differenz auch anhand großflächiger fMRT-Aktivierungen in fronto-parieto-striatalen Gehirnregionen wider. Die Ausprägung der perzeptuellen Flexibilität (MPD) zeigte eine signifikante Modulation dieses Effekts im rechten Putamen ($p < 0,05$; *FWE-whole brain corrected*, Abb.4). Einhergehend mit der neuronalen Assoziation konnte auch ein positiver Zusammenhang auf der Verhaltensebene festgestellt werden. Individuen mit geminderter kognitiver Flexibilität (große Differenz zwischen den Reaktionszeiten nach einem Wechsel und bei Wiederholung der Aufgabe) hatten durchschnittlich längere perzeptuelle Phasendauern und damit ebenfalls eine geringere Flexibilität bei der visuellen Wahrnehmung.

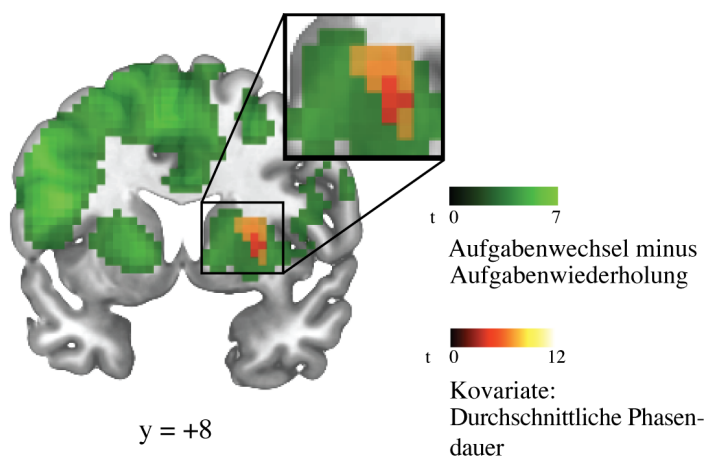


Abbildung 4. fMRT Aktivierung während der kognitiven Aufgabe des *rule-based task-switching* (in grün der Kontrast Aufgabenwechsel vs. -wiederholung, $p < 0,001$; $k=20$) und der Zusammenhang mit der perzeptuellen Flexibilität (in rot die Korrelation mit MPD während der bistabilen Wahrnehmung, $p < 0,001$; $k=20$). Die Überlappung beider ist in orange dargestellt.

6 Diskussion

Ausgehend von einer Relevanz der perzeptuellen Inferenz bei (1) der bipolaren Störung im Rahmen einer Endophenotyp-Hypothese, (2) der Schizophrenie über den Zusammenhang mit dopaminergem Neurotransmission und veränderter Gewichtung von *top-down* Informationsfluss sowie (3) den kognitiven Exekutivfunktionen durch die mechanistische und neurobiologische Ähnlichkeit der integrativen Inferenzprozesse, wurden in der vorliegenden Arbeit die Grundlagen perzeptueller Inferenzmechanismen in der visuellen Wahrnehmung auf verschiedenen neurobiologischen Ebenen untersucht.

Perzeptuelle Stabilität ist assoziiert mit dem DRD4-Risiko-Allel für bipolare Störung

In Studie 1 wurde untersucht, ob funktionelle Genvarianten des dopaminergen Transmittersystems das neurobiologische Bindeglied in dem etablierten Zusammenhang von bipolarer Störung mit erhöhter perzeptueller Stabilität darstellen könnten.⁶⁻⁸ Hierfür wurden zwei Dopamin-assoziierte Kandidatengene für die bipolare Störung ausgewählt und die durchschnittliche Phasendauer bei der bistabilen Wahrnehmung (MPD) je nach Genotyp miteinander verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass Träger des DRD4-2R-Allels im Vergleich zu Nicht-Trägern eine größere perzeptuelle Stabilität aufweisen. Der Trägerstatus des DRD4-7R bzw. des Wildtyp-Allels DRD4-4R hatte, wie auch die Allele des DAT1, keinen signifikanten Einfluss auf die interindividuelle Variabilität der perzeptuellen Stabilität.

Nach Bindung des Neurotransmitters Dopamin, führt der ausgelöste Signalweg am DRD4-Rezeptor postsynaptisch zu einer Hemmung der Adenylatzyklase und damit zu einer Reduktion des intrazellulären „*second-Messengers*“ cAMP. Diese Funktion des Rezeptors wird maßgeblich durch das Vorkommen der unterschiedlichen Allele beeinflusst, wobei dem DRD4-4R die höchste, dem DRD4-7R die niedrigste und dem DRD4-2R-Allel eine intermediäre Funktionalität des Rezeptors zugesprochen wird.³² Demnach führt eine moderate Inhibierung dieser intrazellulären Signaltransduktion zur Stabilisierung der Perzeption und damit zu durchschnittlich längeren Phasendauern bei der bistabilen Wahrnehmung. Dieses invertierte U-förmige Dosis-Wirkungs-Prinzip, bei dem sowohl eine exzessive als auch eine insuffiziente Dosis zu einer beeinträchtigten Wirkung führen, findet sich ähnlich bei dopaminergem Signalübertragung und höheren kognitiven Funktionen. Dabei führen geringe Abweichungen von einer optimalen dopaminergen Signalübertragung zu einer eingeschränkten Funktion des Arbeitsgedächtnisses in frontalen Regionen des Gehirns,²⁴ welche ebenfalls im Zusammenhang mit den Prozessen bistabiler Wahrnehmung stehen^{19,36,41} und als hauptsächlicher Expressionsort des DRD4 beschrieben sind. Einhergehend mit existierender Literatur,⁴² könnten frontale Gehirnareale in diesem Fall auf Grund der intermediären Hemmung der Signaltransduktion am DRD4 durch das DRD4-2R Allel

eine ausschlaggebende Rolle bei der *top-down* vermittelten Perzeptstabilisierung im Inferenzprozess spielen.

Die Abwesenheit eines Effekts für das DAT1 könnte z.B. mit einem zusätzlichen, nicht untersuchten funktionellen Polymorphismus erklärt werden, der im Kopplungsungleichgewicht (*linkage disequilibrium*) zu dem untersuchten VNTR steht.^{43,44} Die vorliegenden Ergebnisse bedürfen einer Replikation in einer größeren Stichprobe mit weiteren Dopamin-assoziierten neurobiologischen Markern sowie einer Verifikation bei Patienten mit der Diagnose bipolare Störung. Zusammenfassend gibt Studie 1 erstmalig einen Hinweis darauf, dass Dopamin das Bindeglied zwischen der bipolaren Störung und der bistabilen Wahrnehmung darstellen könnte, da nicht erkrankte Träger des Risiko-Allels DRD4-2R⁴⁵ dennoch eine signifikant höhere perzeptuelle Stabilität als Nicht-Träger zeigten. Dieser Befund trägt substantziell zu einem besseren Verständnis der neurobiologischen Mechanismen der perzeptuellen Inferenz bei und bekräftigt perzeptuelle Stabilität als Endophenotyp für die bipolare Störung.

Einfluss induzierter Erwartungen und wahnhafter Überzeugungen auf die neuronalen Korrelate perzeptueller Inferenz

Die Befunde der Studie 2 zeigen, dass perzeptuelle Inferenz maßgeblich von gelernten Erwartungen beeinflusst wird. In der untersuchten gesunden Stichprobe war das Ausmaß dieses Einflusses mit der individuellen Tendenz zu wahnähnlichen Überzeugungen verknüpft. Zudem gingen wahnhaftige Überzeugungen mit verringerter perzeptueller Stabilität einher, im Sinne eines verringerten Aufbaus endogener Vorhersagen evoziert durch eine intermittierende Präsentation des bistabilen Reizes. Im Einklang mit vorherigen Studien, die eine geringere „Anfälligkeit“ für optische Täuschungen und damit einen geringeren Einfluss endogener Vorhersagen gezeigt haben,¹⁶ kann folgendes Erklärungsmodell postuliert werden: Personen, deren selbstgenerierte Vorhersagen über sensorische Inputs weniger Einfluss auf die Wahrnehmung haben, tendieren zu instabilerer visueller Wahrnehmung. Ein solches Defizit könnte dann im weiteren Verlauf zu einer veränderten Salienzattribution sensorischer Reize und damit zur Entwicklung wahnhafter Überzeugungen beitragen. Tatsächlich zeigten Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden in einem identischen Versuchsaufbau eine verringerte perzeptuelle Stabilität, die invers mit Wahnsymptomatik korrelierte.⁴⁶ Auf neuronaler Ebene spiegelte sich das Ausmaß zu wahnhaften Überzeugungen mit einer verstärkten erwartungsabhängigen Konnektivität von frontalen zu visuellen Gehirnregionen wider. Demnach modulieren extensive Erwartungen (*top-down*) die Verarbeitung sensorischer Reize im visuellen Kortex verstärkt, wobei entsprechend der Tendenz zu wahnhaften Überzeugungen, eine Instabilität der Perzeption ausgelöst würde. Von besonderer Bedeutung ist hierbei einerseits die nachgewiesene Dekodierbarkeit der unterschiedlichen Interpretationen (Rotationsrichtungen) des bistabilen Reizes bzw. die

tatsächliche Änderung dieser neuronalen Aktivitätssignale durch die im Experiment gelernten Erwartungen. Es ist zu betonen, dass die Ergebnisse eine unmittelbare Assoziation zwischen geringer perzeptueller Stabilität und einer stärkeren Auswirkung der induzierten Erwartungen auf die visuelle Wahrnehmung suggerieren. Besteht also eine instabile Verarbeitung des sensorischen Inputs, wird dies von Vorhersagen aus nicht-sensorischen Arealen (*top-down*), z.B. Erwartungen bis hin zu wahnhaften Überzeugungen, kompensiert. Zusammenfassend konnte in Studie 2 gezeigt werden, dass interindividuelle Unterschiede bei der visuellen Wahrnehmung (Integration von Erwartungseffekten auf die sensorische Reizverarbeitung) den interindividuellen Unterschieden bei der Ausbildung und Aufrechterhaltung von (wahnhaften) Überzeugungen unterliegen. Dies trägt grundlegend zu dem Verständnis eines gemeinsamen regulativen neurofunktionellen Mechanismus von Wahnentstehung und perzeptueller Inferenz bei.

Induzierte Erwartungen, wahnhafte Überzeugungen und Dopaminverfügbarkeit

Anknüpfend an Studie 2 wurden in Studie 3 die Mechanismen der *top-down* modulierenden Prozesse der visuellen Wahrnehmung hinsichtlich genetischer Einflussfaktoren untersucht. Hierbei zeigte sich, dass mit der synaptischen Dopaminverfügbarkeit assoziierte COMT Haplotypen mit dem Ausmaß experimentell induzierter Erwartungen auf die visuelle Wahrnehmung zusammenhängen. Sowohl die Tendenz zu wahnhaften Überzeugungen als auch der Einfluss der gelernten Erwartungen waren dabei mit einem höheren Dopaminspiegel assoziiert, der durch die Abwesenheit des hochaktiven, funktionellen COMT-Haplotypen bedingt ist. Bereits Studie 1 lieferte Hinweise zur Relevanz des Dopaminsystems bei der perzeptuellen Inferenz in Form der durchschnittlichen Phasendauer eines Perzepts. Die Ergebnisse aus Studie 3 zeigen, dass der Einfluss erlernter Erwartungen auf die perzeptuelle Inferenz von der genetischen Ausprägung der synaptischen Dopaminverfügbarkeit abhängt. Da COMT und DRD4 primär im frontalen Kortex exprimiert werden und vorherige Studien zeigen, dass frontale Gehirnareale bei der *top-down* Modulation sensorischer Reizverarbeitung von elementarer Bedeutung sind,⁴² könnten Unterschiede in der frontalen dopaminergen Signaltransmission die Variabilität bei der perzeptuellen Inferenz erklären. Im Bereich der Vorhersagefehler-abhängigen Lerntheorie, werden Dopamin-vermittelte neuronale Signale als Vorhersagefehler konzeptualisiert, die Erwartungen (*top-down*) und sensorische Information (*bottom-up*) während des Inferenzprozesses abgleichen.^{47,48} Eine Dysfunktion solcher Inferenzprozesse wurde als zentraler Mechanismus bei der Ausbildung psychiatrischer Krankheitssymptome postuliert, insbesondere bei Wahnvorstellungen.⁴⁹ Vor diesem Hintergrund könnte eine exzessive mesolimbische Dopamintransmission ein fehlerhaftes Vorhersagefehlersignal kodieren und damit eine inadäquate Salienzattribution sensorischer Reize auslösen, was in der Konsequenz eine Entwicklung bzw.

Persistenz von Wahn zur Folge haben kann.^{14,15,49} In Übereinstimmung mit diesem Modell hatten die Probanden in der vorliegenden Studie mit höherer genetisch determinierter dopaminergere Bioverfügbarkeit eine größere Tendenz zu wahnhaften Überzeugungen. Für diese Assoziation wurde der Einfluss der gelernten Erwartungen als statistischer Mediator identifiziert. Es ist wichtig zu erwähnen, dass einzelne Symptome multifaktorieller Erkrankungen wie der Schizophrenie – entsprechend eines dimensionalen Ansatzes psychiatrischer Erkrankungen, der von einem Kontinuum zwischen Gesunden und Erkrankung ausgeht – auch bei gesunden Individuen vorkommen können. Zusammenfassend werden in dieser Studie interindividuelle Unterschiede in Dopaminverfügbarkeit, *top-down* Erwartungseffekt und Wahnüberzeugung als Einflussfaktoren auf die perzeptuelle Inferenz identifiziert. Dies trägt zur Aufklärung der neurobiologischen Grundlagen der visuellen Wahrnehmung bei und bestätigt neurobiologische Modelle¹³ zur Entstehung und Persistenz von Wahn.

Perzeptuelle Flexibilität, kognitive Flexibilität und neuronale Korrelate

Die Ergebnisse von Studie 4 zeigen erstmalig eine direkte Assoziation zwischen perzeptueller Inferenz und den kognitiven Exekutivfunktionen. Probanden mit durchschnittlich kürzerer Phasendauer eines Perzepts, und damit einer ausgeprägteren perzeptuellen Flexibilität, zeigten behavioral eine größere kognitive Flexibilität, was auf neuronaler Ebene mit der Aktivität des rechten Putamens zusammenhing. Diese Befunde haben nicht nur Auswirkungen auf unser Verständnis über die Verbindung zwischen inferenzbezogenen Prozessen in der Perzeption und Kognition, sondern bieten auch Aufschluss über die Mechanismen der bistabilen Wahrnehmung. So besteht eine seit langem geführte Debatte darüber, ob perzeptuelle Wechsel ihren Ursprung auf lokaler Ebene innerhalb sensorischer Gehirnregionen haben oder ob Schaltkreise nicht-sensorischer Areale des Gehirns die perzeptuellen Wechsel vermitteln.^{18,19} Obwohl es in der Literatur immer mehr Evidenz für eine kausale Rolle fronto-parietaler Gehirnregionen während der Übergänge zwischen perzeptuellen Interpretationen gibt,^{41,42,50,51} ordnen andere Autoren die Aktivität dieser Regionen eher reaktiv als Folge einer initialen Destabilisierung des Perzepts auf der Ebene des sensorischen Kortex ein.⁵²⁻⁵⁴ Die neurofunktionale Verbindung zwischen der perzeptuellen Stabilität und der kognitiven Flexibilität in den Basalganglien sowie der positiven Korrelation von kognitiver und perzeptueller Flexibilität auf Verhaltensebene können zwar keinen kausalen Zusammenhang aufzeigen, sprechen aber eher gegen einen alleinigen Ursprung perzeptueller Wechsel in sensorischen Gehirnarealen. In Übereinstimmung mit früheren Befunden konnte in Studie 4 gezeigt werden, dass die Basalganglien neben fronto-parietalen Gehirnarealen für die kognitive Flexibilität relevant sind.^{20,55} Im Rahmen der Gating-Theorie wird den Basalganglien eine selektive Filterfunktion zugesprochen, welche dynamisch die (Re)-Evaluation

kognitiver Repräsentationen im frontalen Kortex ermöglicht und damit substantiell zur kognitiven und möglicherweise auch zur perzeptuellen Flexibilität beiträgt.^{22,25} Zusammenfassend kann aus den vorliegenden Ergebnissen abgeleitet werden, dass neuronale Mechanismen in den Basalganglien, die in einer flexibleren kognitiven Leistung resultieren, ebenfalls zu Flexibilität im Bereich der visuellen Wahrnehmung beitragen, indem sie einen effizienten *top-down* Informationsfluss bei der perzeptuellen Inferenz fördern.

Schlussfolgerung Die vorliegenden Arbeiten belegen, dass genetisch-determinierte Unterschiede in der dopaminergen Neurotransmission zur interindividuellen Variabilität perzeptueller Inferenzmechanismen beitragen. Dopamin scheint dabei einerseits beteiligt an der Perzeptstabilisierung, sowie andererseits an der Integration von Erwartungseffekten auf die sensorische Reizverarbeitung. Damit könnten solche perzeptuellen Inferenzmechanismen, neben der defizitären Dopamintransmission, als Biomarker für psychiatrische Erkrankungen, wie bipolare Störung und Schizophrenie, fungieren. Zudem konnten Zusammenhänge zwischen Wahnsymptomatik und Erwartungseffekten bei der visuellen Wahrnehmung gezeigt werden, die implizieren, dass perzeptuelle Inferenzmechanismen eine elementare Rolle in der Entstehung von Symptomen der Schizophrenie spielen. Mittels fMRT konnten neuronalen Korrelate für die integrativen Prozesse der visuellen Wahrnehmung und deren Veränderung als wachsende präfrontale Modulation (*top-down*) primärer visueller Areale ermittelt werden. Schließlich wurden neuronale Maße kognitiver Flexibilität mit interindividuellen Unterschieden der perzeptuellen Inferenz in Beziehung gesetzt und damit bisher separat betrachtete Inferenzprozesse in Kognition und Perzeption als generelle integrative Mechanismen unseres Gehirns etabliert.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Gregory RL. Knowledge in perception and illusion. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 1997; 352: 1121–1127.
- 2 George RW. The Significance of the Fluctuations Experienced in Observing Ambiguous Figures and in Binocular Rivalry. *J Gen Psychol* 1936; 15: 39–61.
- 3 Pettigrew JD, Miller SM. A ‘sticky’ Interhemispheric Switch in Bipolar Disorder? *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1998; 265: 2141–2148.
- 4 Miller SM, Hansell NK, Ngo TT, Liu GB, Pettigrew JD, Martin NG, Wright MJ. Genetic contribution to individual variation in binocular rivalry rate. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107: 2664–2668.
- 5 Kleinschmidt A, Sterzer P, Rees G. Variability of perceptual multistability: from brain state to individual trait. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012; 367: 988–1000.
- 6 Hunt JM, Guilford JP. Fluctuation of an ambiguous figure in dementia praecox and in manic-depressive patients. *J Abnorm Soc Psychol* 1933; 27: 443–452.
- 7 Krug K, Brunskill E, Scarna A, Goodwin GM, Parker AJ. Perceptual switch rates with ambiguous structure-from-motion figures in bipolar disorder. *Proc Biol Sci* 2008; 275: 1839–1848.

- 8 Nagamine M, Yoshino A, Miyazaki M, Takahashi Y, Nomura S. Difference in binocular rivalry rate between patients with bipolar I and bipolar II disorders. *Bipolar Disord* 2009; 11: 539–546.
- 9 McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The Heritability of Bipolar Affective Disorder and the Genetic Relationship to Unipolar Depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 497–502.
- 10 Kieseppa T. High Concordance of Bipolar I Disorder in a Nationwide Sample of Twins. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1814–1821.
- 11 Ngo TT, Mitchell PB, Martin NG, Miller SM. Psychiatric and genetic studies of binocular rivalry: an endophenotype for bipolar disorder? *Acta Neuropsychiatr* 2011; 23: 37–42.
- 12 Gottesman II, Gould TD. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636–645.
- 13 Fletcher PC, Frith CD. Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 48–58.
- 14 Heinz A. Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia--psychopathological and behavioral correlates. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 2002; 17: 9–16.
- 15 Kapur S. Psychosis as a State of Aberrant Salience: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 13–23.
- 16 Notredame C-E, Pins D, Deneve S, Jardri R. What visual illusions teach us about schizophrenia. *Front Integr Neurosci* 2014; 8:63
- 17 Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III—The Final Common Pathway. *Schizophr Bull* 2009; 35: 549–562.
- 18 Leopold DA, Logothetis NK. Multistable phenomena: changing views in perception. *Trends Cogn Sci* 1999; 3: 254–264.
- 19 Sterzer P, Kleinschmidt A, Rees G. The neural bases of multistable perception. *Trends Cogn Sci* 2009; 13: 310–318.
- 20 Stelzel C, Basten U, Montag C, Reuter M, Fiebach CJ. Frontostriatal involvement in task switching depends on genetic differences in d2 receptor density. *J Neurosci* 2010; 30: 14205–14212.
- 21 Monsell S. Task switching. *Trends Cogn Sci* 2003; 7: 134–140.
- 22 Durstewitz D, Seamans JK. The Dual-State Theory of Prefrontal Cortex Dopamine Function with Relevance to Catechol-O-Methyltransferase Genotypes and Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 739–749.
- 23 Stelzel C, Fiebach CJ, Cools R, Tafazoli S, D’Esposito M. Dissociable fronto-striatal effects of dopamine D2 receptor stimulation on cognitive versus motor flexibility. *Cortex* 2013; 49: 2799–2811.
- 24 Cools R, D’Esposito M. Inverted-U–Shaped Dopamine Actions on Human Working Memory and Cognitive Control. *Biol Psychiatry* 2011; 69: e113–e125.
- 25 Frank MJ, Loughry B, O’Reilly RC. Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: A computational model. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2001; 1: 137–160.
- 26 Kornmeier J, Bach M. Ambiguous Figures – What Happens in the Brain When Perception Changes But Not the Stimulus. *Front Hum Neurosci* 2012; 6:51.
- 27 Sterzer P, Frith C, Petrovic P. Believing is seeing: expectations alter visual awareness. *Curr Biol* 2008; 18: R697–R698.

- 28 Muglia P, Petronis A, Mundo E, Lander S, Cate T, Kennedy JL. Dopamine D4 receptor and tyrosine hydroxylase genes in bipolar disorder: evidence for a role of DRD4. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 860–866.
- 29 Ohadi M, Keikhaee MR, Javanbakht A, Sargolzaee MR, Robabeh M, Najmabadi H. Gender dimorphism in the DAT1 -67 T-allele homozygosity and predisposition to bipolar disorder. *Brain Res* 2007; 1144: 142–145.
- 30 Serretti A, Mandelli L. The genetics of bipolar disorder: genome ‘hot regions,’ genes, new potential candidates and future directions. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 742–771.
- 31 Pinsonneault JK, Han DD, Burdick KE, Kataki M, Bertolino A, Malhotra AK, Gu HH, Sadee W. Dopamine transporter gene variant affecting expression in human brain is associated with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2011; 36: 1644–1655.
- 32 Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HHM. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem* 1995; 65: 1157–1165.
- 33 Miller GM, Madras BK. Polymorphisms in the 3'-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affect reporter gene expression. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 44–55.
- 34 VanNess SH, Owens MJ, Kilts CD. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genet* 2005; 6: 55.
- 35 Peters ER, Joseph SA, Garety PA. Measurement of Delusional Ideation in the Normal Population: Introducing the PDI (Peters et al. Delusions Inventory). *Schizophr Bull* 1999; 25: 553–576.
- 36 Leopold DA, Wilke M, Maier A, Logothetis NK. Stable perception of visually ambiguous patterns. *Nat Neurosci* 2002; 5: 605–609.
- 37 Haynes J-D, Rees G. Decoding mental states from brain activity in humans. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 523–534.
- 38 Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and Opioid Analgesia-- Imaging a Shared Neuronal Network. *Science* 2002; 295: 1737–1740.
- 39 Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, Goldman D, Xu K, Shabalina SA, Shagin D, Max MB, Makarov SS, Maixner W. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 135–143.
- 40 Nackley AG, Shabalina SA, Tchivileva IE, Satterfield K, Korchynskiy O, Makarov SS, Maixner W, Diatchenko L. Human Catechol-O-Methyltransferase Haplotypes Modulate Protein Expression by Altering mRNA Secondary Structure. *Science* 2006; 314: 1930–1933.
- 41 Weilhhammer VA, Ludwig K, Hesselmann G, Sterzer P. Frontoparietal Cortex Mediates Perceptual Transitions in Bistable Perception. *J Neurosci* 2013; 33: 16009–16015.
- 42 Sterzer P, Kleinschmidt A. A neural basis for inference in perceptual ambiguity. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104: 323–328.
- 43 Ueno S, Nakamura M, Mikami M, Kondoh K, Ishiguro H, Arinami T, Komiyama T, Mitsushio H, Sano A, Tanabe H. Identification of a novel polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene and the significant association with alcoholism. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 552–557.
- 44 Mill J, Asherson P, Craig I, D'Souza UM. Transient expression analysis of allelic variants of a VNTR in the dopamine transporter gene (DAT1). *BMC Genet* 2005; 6: 3.
- 45 López León S, Croes EA, Sayed-Tabatabaei FA, Claes S, Van Broeckhoven C, van Duijn CM. The dopamine D4 receptor gene 48-base-pair-repeat polymorphism and mood disorders: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 999–1003.

- 46 Schmack K, Schnack A, Priller J, Sterzer P. Perceptual instability in schizophrenia: Probing predictive coding accounts of delusions with ambiguous stimuli. *Schizophr Res Cogn* 2015; 2: 72–77.
- 47 Friston KJ, Shiner T, FitzGerald T, Galea JM, Adams R, Brown H, Dolan RJ, Moran R, Stephan KE, Bestmann S. Dopamine, Affordance and Active Inference. *PLOS Comput Biol* 2012; 8: e1002327.
- 48 Friston K, Schwartenbeck P, FitzGerald T, Moutoussis M, Behrens T, Dolan RJ. The anatomy of choice: dopamine and decision-making. *Phil Trans R Soc B* 2014; 369: 20130481.
- 49 Pankow A, Knobel A, Voss M, Heinz A. Neurobiological Correlates of Delusion: Beyond the Salience Attribution Hypothesis. *Neuropsychobiology* 2012; 66: 33–43.
- 50 Kanai R, Bahrami B, Rees G. Human Parietal Cortex Structure Predicts Individual Differences in Perceptual Rivalry. *Curr Biol* 2010; 20: 1626–1630.
- 51 Kanai R, Carmel D, Bahrami B, Rees G. Structural and functional fractionation of right superior parietal cortex in bistable perception. *Curr Biol* 2011; 21: R106–R107.
- 52 Knapen T, Brascamp J, Pearson J, Ee R van, Blake R. The Role of Frontal and Parietal Brain Areas in Bistable Perception. *J Neurosci* 2011; 31: 10293–10301.
- 53 Brascamp J, Blake R, Knapen T. Negligible fronto-parietal BOLD activity accompanying unreportable switches in bistable perception. *Nat Neurosci* 2015; 18:1672–1678
- 54 Frässle S, Sommer J, Jansen A, Naber M, Einhäuser W. Binocular Rivalry: Frontal Activity Relates to Introspection and Action But Not to Perception. *J Neurosci* 2014; 34: 1738–1747.
- 55 Kim C, Cilles SE, Johnson NF, Gold BT. Domain general and domain preferential brain regions associated with different types of task switching: A Meta-Analysis. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 130–142.

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Maria Sekutowicz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Neurobiologische Grundlagen interindividueller Unterschiede in der visuellen Wahrnehmung“ 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) 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.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Maria Sekutowicz

9 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Maria Sekutowicz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. Schmack K*, **Sekutowicz M***, Rössler H, Brandl EJ, Müller DJ, Sterzer P: The influence of dopamine - related genes on perceptual stability. European Journal of Neuroscience (2013)
 - geteilte Erstautorenschaft
 - Konzeption der genetischen Analysen, Rekrutierung der Probanden, Durchführung der Verhaltensexperimente, DNA-Extraktion und Genotypisierung, Datenanalyse und statistische Auswertung, Schreiben des Manuskripts und substantielle Mitwirkung an Entwurf und Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form.
2. Schmack K, Gómez-Carrillo de Castro A, Rothkirch M, **Sekutowicz M**, Rössler H, Haynes JD, Heinz A, Sterzer P: Delusions and the Role of Beliefs in Perceptual Inference. Journal of Neuroscience (2013)
 - Rekrutierung von Probanden, Durchführung und Auswertung von Verhaltensexperimenten, substantielle Mitwirkung an Entwurf und Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form.
3. Schmack K, Rössler H, **Sekutowicz M**, Brandl EJ, Müller DJ, Petrovic P, Sterzer P: Linking unfounded beliefs to genetic dopamine availability. Frontiers in Human Neuroscience (2015)
 - Konzeption der genetischen Analysen, Rekrutierung der Probanden, Durchführung der Verhaltensexperimente, DNA-Extraktion und Genotypisierung, statistische Auswertung, Schreiben des Manuskriptentwurfes, substantielle Mitwirkung an der Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form
4. **Sekutowicz M**, Schmack K, Steimke R, Paschke L, Sterzer P, Walter W, Stelzel C: Striatal activation as a neural link between cognitive and perceptual flexibility. NeuroImage (2016)
 - Planung und Konzeption der Studie, Datenanalyse und statistische Auswertung, Schreiben des Manuskriptentwurfes, substantielle Mitwirkung an Entwurf und Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form.

Unterschrift, Datum und Stempel
des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

10 Ausgewählte Publikationen

Die Seiten 27-60 umfassen folgende Originalarbeiten:

Schmack, K. *, Sekutowicz, M. *, Rössler, H., Brandl, E. J., Müller, D. J., & Sterzer, P. (2013). The influence of dopamine-related genes on perceptual stability. *European Journal of Neuroscience*, 38(9), 3378–3383.

Impact Factor (2013): 3.669

*geteilte Erstautorenschaft

Diese Publikation ist online verfügbar: <https://doi.org/10.1111/ejn.12339>

Schmack, K., Gómez-Carrillo de Castro, A., Rothkirch, M., Sekutowicz, M., Rössler, H., Haynes, J.-D., Sterzer, P. (2013). Delusions and the Role of Beliefs in Perceptual Inference. *Journal of Neuroscience*, 33(34), 13701–13712.

Impact Factor (2013): 6.747

Diese Publikation ist online verfügbar: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1778-13.2013>

Schmack, K., Rössler, H., Sekutowicz, M., Brandl, E. J., Müller, D. J., Petrovic, P., & Sterzer, P. (2015). Linking unfounded beliefs to genetic dopamine availability. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9.

Impact Factor (2015): 3.634

Diese Publikation ist online verfügbar: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00521>

Sekutowicz, M., Schmack, K., Steimke, R., Paschke, L., Sterzer, P., Walter, H., & Stelzel, C. (2016). Striatal activation as a neural link between cognitive and perceptual flexibility. *NeuroImage*, 141, 393–398.

Impact Factor (2016): 5.835

Diese Publikation ist online verfügbar: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.046>

11 Lebenslauf

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

12 Komplette Publikationsliste

Sekutowicz M, Guggenmos M, Schmack K, Garbusow M, Sebold M, Wittchen H-U, Zimmermann U, Smolka M, Heinz H, Sterzer P. Functional activation patterns underlying Pavlovian-to-instrumental transfer predict relapse in alcohol dependence. *In Vorbereitung*

M. Guggenmos, M. Scheel, **M. Sekutowicz**, M. Garbusow, M. Sebold, K. Charlet, A. Beck, H-U. Wittchen, U. Zimmermann, M. Smolka, A. Heinz, P. Sterzer, K. Schmack (2017). Decoding diagnosis and lifetime consumption in alcohol dependence from grey-matter pattern information. *Acta Psychiatr Scand.*137(3):252-262

M. Guggenmos, K. Schmack, **M. Sekutowicz**, M. Garbusow, M. Sebold, H-U. Wittchen, U. Zimmermann, M. Smolka, A. Heinz, P. Sterzer (2017). Quantitative neurobiological evidence for accelerated brain aging in alcohol dependence. *Transl Psychiatry.* Dec11;7(12):1279

M. Sekutowicz, K. Schmack, R. Steimke, L. Paschke, P. Sterzer, H. Walter, C. Stelzel (2016) Striatal activation as a neural link between cognitive and perceptual flexibility. *NeuroImage* 141:393–398.

S. Ludwig, B. Spitzer, AM. Jacobs, **M. Sekutowicz**, P. Sterzer, F. Blankenburg (2016) Spectral EEG abnormalities during vibrotactile encoding and quantitative working memory processing in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical* 11:578–587.

K. Schmack, H. Rössler, **M. Sekutowicz**, E. Brandl, DJ. Müller, P. Petrovic, P. Sterzer. Linking unfounded beliefs to genetic dopamine availability. *Frontiers in Human Neuroscience.* 2015 Sep 30;9:521

K. Schmack*, **M. Sekutowicz***, H. Rössler, E. Brandl, D. J. Müller, P. Sterzer. The influence of dopamine-related genes on perceptual stability. *European Journal of Neuroscience.* 2013 Nov;38(9):3378-83 *geteilte Erstautorenschaft

K. Schmack, A. Gomez-Carrillo del Castro, M. Rothkirch, **M. Sekutowicz**, H. Rössler, J.D. Haynes, A. Heinz, P. Petrovic, P. Sterzer. Delusions and the role of beliefs in perceptual inference. *Journal of Neuroscience.* 2013 Aug 21;33(34):13701-12

H. Xie, S. Hou, J. Jiang, **M. Sekutowicz**, J. Kelly, BJ. Bacskai. Rapid cell death is preceded by amyloid plaque-mediated oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) USA.* 2013 May 7;110 (19): 7904-9

M. Rothkirch, T. Stein, **M. Sekutowicz**, P. Sterzer. Looking without seeing: A direct oculo-motor correlate of unconscious visual processing. *Current Biology.* 2012 Jul 10;22(13):R514-5.

Konferenzbeiträge

Sekutowicz M, Guggenmos M, Schmack K, Garbusow M, Sebold M, Wittchen H-U, Zimmermann U, Smolka M, Heinz H, Sterzer P. Functional activation patterns underlying Pavlovian-to-instrumental transfer predict relapse in alcohol dependence. *Society of Biological Psychiatry (SOBP)*, NYC, USA, 2018

M. Sekutowicz, C. Stelzel, K. Schmack, R. Steimke, L. Paschke, P. Sterzer, H. Walter, Striatal activation as a neural link between cognitive and perceptual flexibility. *Organization of Human Brain Mapping (OHBM)*, Hamburg, Deutschland, 2014

M. Sekutowicz, M. Rothkirch, P. Sterzer, Looking at the smile without seeing the face - unconscious emotion processing. *European Conference on Visual Perception (ECVP)*, Bremen, Deutschland, 2013

K. Seymour, T. Stein, T. Rusch, **M. Sekutowicz**, P. Sterzer, Delusions and the tilt illusion. *European Conference on Visual Perception (ECVP)*, Bremen, Deutschland, 2013

K. Schmack, H. Rössler, **M. Sekutowicz**, E. Brandl, D.J. Müller, P. Sterzer, Genetic differences in dopaminergic neurotransmission link perceptual inference with delusion-proneness. *European Conference on Visual Perception (ECVP)*, Bremen, Deutschland, 2013

M. Sekutowicz, K. Schmack, H. Rössler, E. Brandl, D. J. Müller, P. Sterzer, Linking bipolar disorder and bistable perception: genetic differences in dopaminergic neurotransmission confer perceptual stability in healthy volunteers. *Society of Biological Psychiatry (SOBP)*, San Francisco, USA, 2013

M. Sekutowicz, K. Schmack, H. Rössler, E. Brandl, D. J. Müller, P. Sterzer. The association between dopamine-related gene polymorphisms and perceptual stability. *European Conference on Visual Perception (ECVP)*, Alghero, Italien, 2012

P. Sterzer, M. Rothkirch, **M. Sekutowicz**, H. Rössler, J.D. Haynes and K. Schmack. Delusions and the role of beliefs in perceptual inference. *European Conference on Visual Perception (ECVP)*, Alghero, Italien, 2012

M. Sekutowicz, K. Schmack, H. Rössler, E. Brandl, D. J. Müller, P. Sterzer. The influence of dopamine-related gene polymorphisms on perceptual stability. *Berlin Brain Days*, 2011

H. Xie, **M. Sekutowicz**, B. J. Bacskai. In vivo imaging of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neuritis associated with amyloid plaques in an Alzheimer disease mouse model. *Society of Neuroscience (SfN)*, Chicago, USA, 2009

13 Danksagung

Als erstes möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Philipp Sterzer für die beständige, uneingeschränkte Unterstützung und seine stets motivierende und engagierte Betreuung bei der Realisierung meiner Promotion danken.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Dr. Katharina Schmack für ihre geduldige Beratung und beständige Anleitung über den gesamten Verlauf meiner Doktorarbeit. Ihre brillante, geduldige und intensive Unterstützung haben maßgeblich zu dem Entstehungsprozess der vorliegenden Arbeit beigetragen.

Ich danke ebenso allen Mitarbeitern der AG Visuelle Wahrnehmung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, insbesondere Dr. Marcus Rothkirch, Dr. Gregor Wilbertz und Dr. Matthias Guggenmos für ihre wertvolle Hilfestellung und anregenden Diskussionen sowie die kreative und unkomplizierte gemeinsame Arbeitsatmosphäre.

Außerdem danke ich Dr. Hannes Rössler für die produktive und schöne Zeit der Datenerhebung und -auswertung sowie Prof. Dr. Daniel Müller für sein großartiges Engagement bei den genetischen Untersuchungen.

Ich danke ebenfalls Prof. Dr. Christine Stelzel für ihre wertvolle Betreuung. Ihre neuen Ideen und die interdisziplinäre Zusammenarbeit haben maßgeblich zur Entstehung dieser Dissertation beigetragen.

Ich danke meinen Freunden und besonders meinen Eltern für ihre fortwährende Unterstützung und liebevolle Begeisterung in allen Phasen meiner Ausbildung.

Meinen Kindern danke ich für ihren Frohsinn und ihre Nachsicht.

Zuletzt danke ich Florian für seine Liebe und seinen uneingeschränkten Rückhalt.