

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

DISSERTATION

**Neurobiologische Grundlagen des Einflusses von Vorhersagen auf
die Wahrnehmung - Implikationen für die Pathogenesemodelle
von Schizophrenie und bipolarer Störung**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Hannes Rössler
aus Oranienburg

Datum der Promotion: 9. Dezember 2016

Inhaltsverzeichnis

1	EINFÜHRUNG	5
2	ZIELSTELLUNG	6
3	METHODIK	8
3.1	STUDIENDESIGN	8
3.2	PARADIGMEN	8
3.3	GENETISCHE ANALYSEN	10
3.4	FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (fMRT).....	11
3.5	STATISTISCHE DATENANALYSE UND AUSWERTUNGSSTRATEGIEN	11
4	ERGEBNISSE	12
5	DISKUSSION	16
6	LITERATURVERZEICHNIS	19
7	ANTEILSERKLÄRUNG DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATIONEN	23
8	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	24
9	AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN	25
10	LEBENS LAUF	54
11	KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE	55
12	DANKSAGUNG	56

Deutsches Abstract

Veränderungen in der Kontrolle und Vermittlung zwischen Top-down- und Bottom-up-Prozessen in der sensorischen Reizverarbeitung sind ebenso wie Disruptionen im dopaminergen System zentrale Bestandteile der Pathogenesemodelle der Schizophrenie und der bipolaren affektiven Störung. Ziel der vorliegenden Publikationsdissertation ist es, in Gesunden einen Zusammenhang zwischen visuellen Wahrnehmungsprozessen mit genetisch bedingten Veränderungen in der dopaminergen Neurotransmission nachzuweisen und Implikationen für die jeweiligen Pathogenesemodelle abzuleiten. In einer ersten Arbeit wurde in Gesunden ein Haplotyp der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) untersucht, der mit einer 11-25-fachen Steigerung des Dopaminspiegels einhergeht, und er wurde mit der Tendenz zu wahnhaften Überzeugungen sowie dem Effekt von Top-down-Prädiktionen auf visuelle Wahrnehmung in Zusammenhang gesetzt. Dabei zeigte sich, dass der COMT-Haplotyp mit dem höchsten resultierenden synaptischen Dopaminspiegel mit einer höheren Tendenz zu unbegründeten, wahnhaften Überzeugungen sowie mit einem stärkeren Einfluss von Vorhersagen auf Wahrnehmung einher ging und dass der Zusammenhang von Genetik und Wahn durch den Einfluss von Vorhersagen auf Wahrnehmung moduliert wird. In einer zweiten Arbeit wurde mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht a) welche neuronalen Prozesse diese Top-down-Vorhersagen auf Wahrnehmung vermitteln und b) welche Rolle die Neigung zu wahnhaften Überzeugungen dabei spielt. Wahnhafte Überzeugungen gingen mit verringerter perzeptueller Stabilität und einem verstärkten Einfluss von kognitiven Erwartungen auf Wahrnehmung einher, der sich in verstärkter präfrontaler Top-down-Modulation in primären visuellen Hirnregionen widerspiegelte. In einer dritten Arbeit wurden zwei Dopamin-assoziierte Kandidatengene der bipolaren Störung, der Dopamine active transporter (DAT-1) und der Dopaminrezeptor D4 (DRD4), auf einen Zusammenhang mit einem für die Erkrankung typischen Wahrnehmungsmerkmal überprüft. Eine Genvariante in DRD-4, jedoch keine der untersuchten DAT-1-Varianten, war mit diesem Wahrnehmungsmerkmal assoziiert. Die vorliegenden Arbeiten tragen auf mehreren methodischen Ebenen (Genetik, fMRT, Selbstbewertung, visuelle Experimente) zum Theoriemodell des Wahns, einem Hauptsymptom der Schizophrenie, als Folge fehlerhafter Vorhersagen sowie zum Endophänotypenmodell der bipolaren affektiven Störung bei. Sie gehören zu den ersten Arbeiten, die Dopamin-assoziierte genetische Marker für visuelle Wahrnehmungsmerkmale etablieren.

English Abstract

Aberrations in the control and mediation of top-down- and bottom-up-processes in sensory processing, as well as disruptions in the dopamine (DA) system are central features of recent theories on the emergence and persistence of both schizophrenia and bipolar disorder (BPD). The aim of the present dissertation is to show a relationship between visual perception and genetically determined aberrations in the dopaminergic system and to derive implications for the respective aetiological models.

In the first study, a haplotype of Catechol-O-methyl transferase (COMT), which leads to an up to 11-25-fold increase in synaptic dopamine levels, was examined in healthy participants. Its relationship with the tendency toward unfounded, delusional beliefs and with the effect of top-down-predictions on visual perception was examined. It was shown that the COMT haplotype associated with the highest synaptic DA-levels was associated with an increased tendency toward unfounded beliefs and with a stronger influence of predictions on perception. Notably, the correlation of the haplotype with the tendency toward delusional convictions was statistically mediated by the effect of predictions on visual perception.

In the second study, the neural processes that mediate top-down-predictions on visual perception and the role of the tendency toward unfounded beliefs in this process were examined using functional magnetic resonance imaging (fMRI). It was shown that delusional convictions are associated with attenuated perceptual stability and an increased effect of cognitive predictions on visual perception which reflected in increased prefrontal top-down modulation in primary visual areas.

In the third study, two BPD candidate-genes from the dopamine system, namely dopamine active transporter (DAT-1) and dopamine receptor D4 (DRD4) were analysed and their relationship with a disease-specific visual perception trait was examined. It was shown that a genetic variant in DRD-4 (but none of the examined variants in DAT-1) is linked to this perceptual trait.

The present studies add, along several methodological lines (genetics, fMRI, self-rating, visual experiments), to the aetiological model of delusions (as the consequence of erroneous predictions) and to the endophenotype of BPD. Crucially, the present studies are among the first that associate dopamine genetics with characteristic traits in visual perception.

1 Einführung

Eine der Hauptaufgaben des Gehirns ist es, Vorhersagen über seine Umgebung zu treffen¹. In diesem Sinne ist Wahrnehmung nicht lediglich die passive neurobiologische Abbildung externer physischer Stimuli (sog. Bottom-up-Verarbeitung), sondern sie unterliegt dem aktiven und dynamischen Einfluss höherer neuronaler Strukturen (sog. Top-Down-Verarbeitung), die über höher entwickelte kognitive Funktionen wie Erwartungen, Gedächtnis, Glaube, Gedanken, Kontext oder Ziele diese Vorhersagen vermitteln. Dieser Prozess wird als *perzeptuelle Inferenz* bezeichnet^{2,3}.

Ein hervorragender experimenteller Weg, perzeptuelle Inferenz zu untersuchen und gleichzeitig ein Paradebeispiel sensorischer Illusionen, ist die bistabile Wahrnehmung. Dabei sind die sensorischen Eigenschaften eines Stimulus (Bottom-up) perzeptuell ambig und lassen zwei mögliche Interpretationen (Top-down) zu. Die resultierenden Perzepte (d.h. die bewusst gewordenen Ergebnisse des Wahrnehmungsprozesses) wechseln deshalb zwischen zwei Zuständen spontan und ohne bewusste Kontrolle.

Besondere Relevanz hat die Erforschung perzeptueller Inferenzmechanismen für das Verständnis schwerer psychiatrischer Erkrankungen wie der Schizophrenie und der bipolaren affektiven Störung, da diese mit charakteristischen Veränderungen bzgl. endogener Vorhersagen in der visuellen Wahrnehmung einhergehen. So zeigen schizophrene Patienten z.B. eine geringere Tendenz zur Wahrnehmung der sog. 'Hollow mask-Illusion'⁴ (ein eigentlich konkaves Objekt wird hier als konvex wahrgenommen), was zu der Annahme führte, dass bei Schizophrenen ein verringerter Einfluss endogener Vorhersagen auf sensorischen Input besteht. Die Folge: sensorischer Input wird als übermäßig überraschend und bedeutsam wahrgenommen. Auf neurobiologischer Ebene wurde diese Theorie durch die Dopaminhypothese der Schizophrenie sowie durch Erkenntnisse zur Rolle von Dopamin für die Enkodierung von Vorhersagefehlern⁵ komplementiert: Vorhersagefehler sind dopaminerg vermittelte neuronale Signale, die das Ausbleiben oder ein Übertreffen der erwarteten Vorhersage kodieren. Es wird davon ausgegangen, dass eine pathologische Überaktivität mesolimbischer dopaminerger Neurotransmission zu aberranten Vorhersagefehlern führt, welche wiederum eine erhöhte, chaotische und unvorhersagbare Attribution von Salienz (d.h. Bedeutsamkeit) auf die als übermäßig überraschend und bedeutsam wahrgenommenen sensorischen Informationen (Bottom-up) zur Folge haben. Um diese Informationen in das bestehende interne Modell der Überzeugungen über die Welt zu integrieren, ist ein kognitives Erklärungsmodell (Top-down)

nötig. Es wird angenommen, dass dieser Prozess zur Entstehung von Wahn, einem der Hauptsymptome der Schizophrenie, beitragen könnte⁶⁻¹⁰.

Bisher hat keine Studie den Zusammenhang aller o.g. Aspekte des theoretischen Modells, d.h. überaktive dopaminerge Neurotransmission, einen erhöhten Einfluss kognitiver (Top-down) Vorhersagen auf instabile sensorische (Bottom-up) Informationen sowie unbegründete Überzeugungen oder Wahn, in einem gemeinsamen Modell dargestellt. Insbesondere die neurobiologische Rolle von Dopamin für perzeptuelle Inferenzmechanismen ist bislang ungeklärt und wurde bisher nicht ausreichend als Teil des o.g. Pathogenesemodells von Wahn beleuchtet.

Auch bei der bipolaren affektiven Störung, die ebenfalls mit Disruptionen der dopaminergen Neurotransmission assoziiert ist¹¹, sind charakteristische Merkmale in den individuellen Mustern der Wahrnehmung, insbesondere für ambige Stimuli, vorbeschrieben. Insgesamt zeigt sich hier eine stabilere Wahrnehmung, d.h. eine niedrige Frequenz der Wechsel einzelner Perzepte (d.h. der bewusst geworden Ergebnisse des Wahrnehmungsprozesses)¹²⁻¹⁵. Da diese Wahrnehmungsmerkmale eine hohe intraindividuelle Stabilität, interindividuelle Variabilität und hohe Konkordanz bei Zwillingen zeigen^{16,17}, liegt die Vermutung einer erblichen neurobiologischen Grundlage nahe. Dies trifft auch auf die bipolare affektive Störung selbst zu, deren genetische Grundlagen ein wichtiger aktueller Forschungsgegenstand sind¹⁸. Diese Gemeinsamkeit hat zu der Annahme geführt, dass eine niedrige Frequenz der Perzeptwechsel ein Endophänotyp der bipolaren affektiven Störung sein könnte¹⁹, d.h. ein messbares Korrelat der Erkrankung, das u.a. pathophysiologisch mit ihr assoziiert ist, gemeinsam vererbt wird, unabhängig vom Krankheitsstadium ist und ggf. als früher Marker für ein potentielles Erkrankungsrisiko genutzt werden könnte²⁰. Trotz der oben genannten Gemeinsamkeiten konnte bisher jedoch kein genetisches Korrelat gefunden werden, das die Überschneidung der bipolaren affektiven Störung mit dem Wahrnehmungsphänotyp 'stabilere Wahrnehmung' erklärt und zur weiteren Etablierung des möglichen Endophänotypen der bipolaren affektiven Störung beiträgt.

2 Zielstellung

Die vorliegenden Arbeiten sollen einem Verständnis des Zusammenhangs von Vorhersagen bei visueller Wahrnehmung mit Variationen dopaminergener Gene und Dopamin-assoziiierter neuronaler Aktivierungsmechanismen dienen. Aus den resultierenden Befunden sollen Implikationen für die Pathogenesemodelle von Schizophrenie und bipolarer Störung abgeleitet

werden. Als genetische Methode wurde die Untersuchung von Haplotypen (s) und VNTRs (engl.: *variable number tandem repeats*; Abfolge tandemartiger DNA-Sequenzwiederholungen) gewählt. Als relevantes Gen mit Bezug zur Wahnentstehung wurde das COMT-Gen untersucht, das vielfach in Bezug zu Wahn gesetzt wurde²¹ und dessen Produkt für die Catechol-O-Methyltransferase, ein dopaminabbauendes, neuronal exprimiertes Enzym, kodiert. Als relevante Gene mit Bezug zur Entstehung der bipolaren affektiven Störung wurden das Dopamine active transporter (DAT-1)-Gen und das Dopaminrezeptor D4 (DRD4)-Gen untersucht, die beide mit der Erkrankung assoziiert sind^{22,23}. Als weitere Methode wurde die funktionelle Magnetresonanztomographie genutzt, durch die Rückschlüsse auf neuronale Aktivität aufgrund höherer Durchblutung und resultierender stärkerer Anreicherung mit sauerstoffreichem Blut (messbar als sog. blood-oxygen-level-dependent-(BOLD)-Antwort) gezogen werden können. Auf Grundlage der Theorie, dass sowohl Schizophrenie als auch die bipolare affektive Störung Extremformen eines Phänotypen-Kontinuums darstellen^{19,24}, wurden alle Studien an gesunden Probanden durchgeführt. Dieser Ansatz ermöglichte es, den Störeinfluss von Medikation oder Krankheitsaktivität auszuschließen und mit einem dimensional und theoriegetriebenen Ansatz erste Evidenz auf der gesunden Seite des Kontinuums zu schaffen. Prinzipiell sollen folgende Fragen geklärt werden:

(1) Welchen Einfluss hat ein zuvor beschriebener COMT-Haplotyp, der mit einer 11-25-fachen Steigerung des Dopaminspiegels einhergeht, auf die Neigung Gesunder zu unbegründeten, wahnhaften Überzeugungen und auf den Effekt gelernter Erwartungen auf visuelle Wahrnehmung? Kann der Zusammenhang zwischen dopaminergen Genen, Wahrnehmung und Wahn in einem gemeinsamen statistischen Modell beschrieben werden? In welcher Weise trägt ein solches Modell zum o.g. Pathogenesemodell von Wahn bei?

(2) Welche Hirnregionen vermitteln den Effekt gelernter Erwartungen auf Wahrnehmung? Besteht ein Zusammenhang zwischen neuronalen Mechanismen beim Folgen gelernter Erwartungen auf Wahrnehmung mit instabilen sensorischen Vorhersagen? Gibt es einen Zusammenhang der o.g. Wahrnehmungscharakteristika mit der Neigung zu unbegründeten, wahnhaften Überzeugungen, wie sie im Rahmen der Schizophrenie auftreten? Wie lassen sich die Erkenntnisse in das o.g. Pathogenesemodell der Schizophrenie einordnen?

(3) Gibt es einen Zusammenhang der zwei o.g. Kandidatengene der bipolaren affektiven Störung mit der Neigung zu einer stabileren Wahrnehmung eines ambigen Stimulus, die zuvor als möglicher Endophänotyp der Erkrankung beschrieben wurde?

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Studie 1 Für die erste Studie wurden 102 gesunde Teilnehmer aus einer Gesamtkohorte von 112 Teilnehmern untersucht. Aus ihrem venösen Blut wurden vier Einzelnukleotid-Polymorphismen des COMT-Gens bestimmt (rs6269, rs4633, rs4818, sowie rs4860 - val¹⁵⁸met), die gemeinsam drei funktionell relevante COMT-Haplotypen bilden. Unbegründete, wahnhaftige Überzeugungen wurden mittels Selbstbeurteilung durch Peters et al. Delusions Inventory quantifiziert. Der Einfluss experimentell induzierter Erwartungen auf die visuelle Wahrnehmung wurde mittels Verhaltensexperiment untersucht.

Studie 2 In der zweiten Studie wurden zwei voneinander unabhängige Gruppen gesunder Teilnehmer untersucht: In Gruppe 1, bestehend aus 20 Teilnehmern, wurde mittels fMRT die zerebrale BOLD-Antwort auf das gleiche Verhaltensexperiment wie in der ersten Studie gemessen. Außerdem erfolgte die Messung unbegründeter, wahnhafter Überzeugungen analog zur ersten Studie. In Gruppe 2, bestehend aus 105 Teilnehmern aus derselben Gesamtkohorte wie in Studie 1, erfolgten die gleichen Messungen wie in Gruppe 1, jedoch ohne Erhebung von fMRT-Daten. Die Probanden nahmen außerdem an einem Verhaltensexperiment zur Messung der Perzept-Überlebenswahrscheinlichkeit teil.

Studie 3 Für die dritte Studie wurden 108 Teilnehmer aus der gleichen Gesamtkohorte wie in Studie 1 untersucht. Aus ihrem venösen Blut wurden VNTR-Polymorphismen von DRD4 und DAT-1 bestimmt. Die Messung der perzeptuellen Stabilität erfolgte mittels eines Verhaltensexperimentes.

3.2 Paradigmen

Wahrnehmungspadigmen Alle Teilnehmer führten in den drei Studien eine erweiterte Variante eines vorbeschriebenen visuellen Verhaltensexperimentes²⁵ durch, das mithilfe eines ambigen visuellen Reizes den Einfluss experimentell induzierter Erwartungen auf visuelle Wahrnehmung untersucht. Als Stimulus wurde dabei ein Dot-Kinematogramm verwendet, das als sich um ihre eigene Achse drehende Kugel wahrgenommen wird, deren Drehrichtung ambig ist und zwischen den Perzepten „Linksdrehung“ und „Rechtsdrehung“ wechselt. Die Wechsel der wahrgenommenen Drehrichtung zeigten die Teilnehmer über Tastendrucke an. Die Präsentation der Stimuli, sowie die Datenaufzeichnung erfolgte mittels Matlab (MathWorks) und der Cogent 2000 Toolbox (<http://www.vislab.ucl.ac.uk/cogent.php>). Die Stimuli wurden bei

allen Versuchsdurchgängen über ein Spiegelstereoskop betrachtet. Dies erlaubte in Studie 1 und 2 die Disambiguierung der Stimuli durch zusätzliche Tiefeninformationen (s.u.).

Induzierte Erwartungen Zur Messung des Effekts experimentell induzierter Erwartungen auf visuelle Wahrnehmung (Studie 1 und Studie 2, Gruppe 2) erfolgte zunächst die kontinuierliche Präsentation des ambigen Stimulus in einer Baseline-Phase. Aufgrund der Ambiguität des Stimulus war zu erwarten, dass die Wahrnehmung zwischen den Perzepten „Linksdrehung“ und „Rechtsdrehung“ oszillieren würde und dabei beide Drehrichtungen im Mittel gleich lang wahrgenommen würden. Anschließend wurden die Probanden in einer Lern-Phase instruiert, sie müssten nun eine 3D-Brille tragen, durch welche sie eine der beiden Drehrichtungen länger wahrnehmen würden. Tatsächlich hatte die Brille jedoch keinen Einfluss auf die Wahrnehmung des Stimulus. Stattdessen wurde den Probanden in dieser Lernphase (ohne deren Wissen) eine disambiguierte Version des Stimulus präsentiert, welche sich tatsächlich länger in eine der beiden Drehrichtungen drehte, aber der ambigen Version des Stimulus zum Verwechseln ähnlich sah. Ebenfalls ohne das Wissen der Teilnehmer erfolgte anschließend eine Test-Phase, in der der Stimulus wieder ambig war, die Teilnehmer jedoch weiterhin die Brille trugen und deshalb erwarteten, eine der beiden Drehrichtungen länger wahrzunehmen (Abb. 1). Aus den erhobenen Daten zur Dauer der wahrgenommenen Drehrichtungen des Stimulus wurden die durchschnittlichen Phasendauern (*mean phase durations, MPD*) berechnet. In Studie 2 (Gruppe 1) wurde das gleiche Paradigma im fMRT-Scanner getestet, wobei der Ablauf bzgl. der Länge und Anzahl der Versuchsdurchgänge leicht modifiziert war. Als Maß des Effekts experimentell induzierter Erwartungen auf visuelle Wahrnehmung (Studie 1 und 2) wurde der Quotient der mittleren Phasendauer der unerwarteten und der mittleren Phasendauer der erwarteten Drehrichtung in den Test-Blöcken gebildet und auf den entsprechenden Quotienten in den Lern-Blöcken normalisiert.

Perzeptuelle Stabilität In Studie 2 wurde als Maß der perzeptuellen Stabilität die Perzept-Überlebenswahrscheinlichkeit bestimmt. Dafür wurde das ambige Dot-Kinematogramm (s.o.) über 20 Minuten intermittierend präsentiert, d.h. für jeweils 0,6 Sekunden gezeigt und anschließend für jeweils 0,8 Sekunden ausgeblendet. Zur Ermittlung der Perzept-Überlebenswahrscheinlichkeit wurde der Anteil der Stimuluspräsentationen berechnet, in denen ein Perzept kongruent zum darauf folgenden war. In Studie 3 wurden als Maß der perzeptuellen Stabilität die durchschnittlichen Phasendauern (MPDs) aus allen fünf Baseline-Blöcken des oben beschriebenen Experimentes zur Induktion visueller Erwartungen ermittelt.

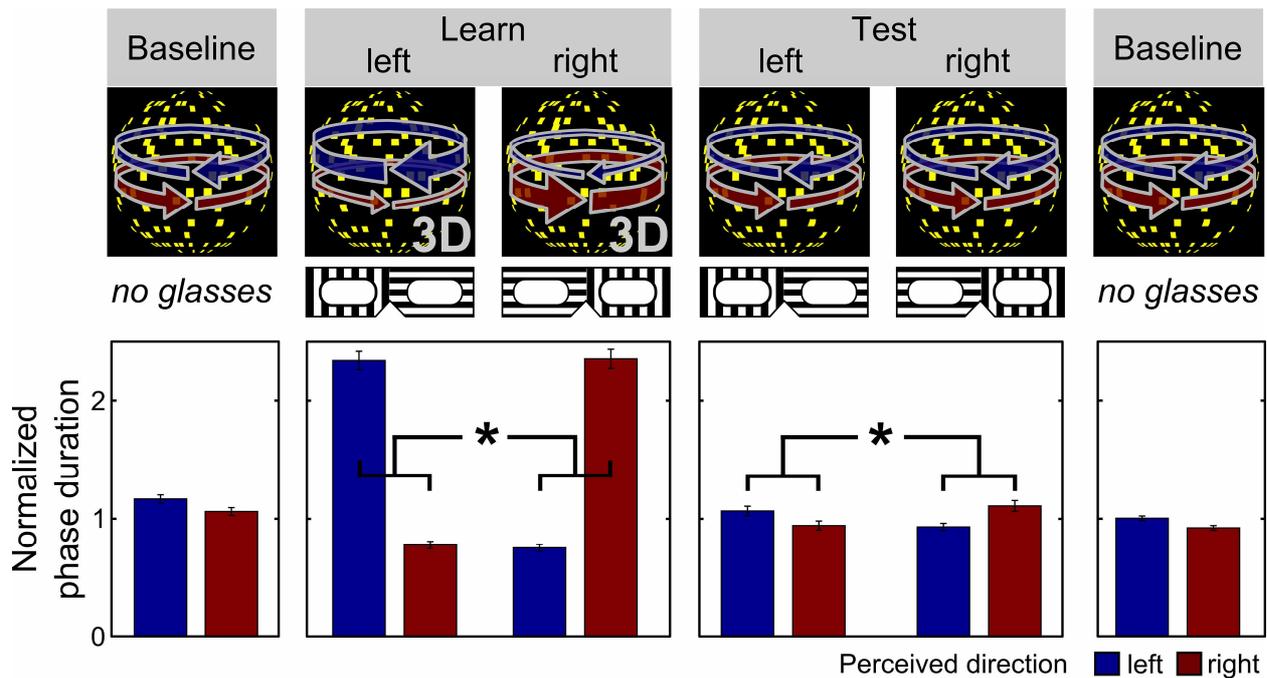


Abbildung 1: Darstellung des experimentellen Ablaufes zur Induktion von Erwartungen über visuelle Wahrnehmung. Baseline-Phase: zunächst erfolgte die kontinuierliche Präsentation des ambigen Stimulus in drei Blöcken. Beide Drehrichtungen wurden dabei annähernd gleich häufig wahrgenommen. Lern-Phase: die Probanden wurden instruiert, sie müssten nun eine 3D-Brille tragen, mit deren Hilfe sie den Stimulus weniger bistabil wahrnehmen. In zwei Blöcken wurde den Probanden ohne ihr Wissen eine durch dichoptische Tiefeninformationen disambiguierte Version des Stimulus präsentiert, deren Verhalten das der ambigen Version simulierte. Die wahrgenommenen Drehrichtungen entsprachen den Instruktionen und der Darstellung des disambiguierten Stimulus. Test-Phase: ohne das Wissen der Teilnehmer wurde wieder der ambige Stimulus gezeigt. Die wahrgenommenen Drehrichtungen entsprachen hier signifikant häufiger der mittels Brille instruierten Drehrichtung, was den Einfluss zuvor gelernter Erwartungen auf den Stimulus zeigt. Das Experiment endete mit einer Baseline-Phase in zwei Blöcken.

3.3 Genetische Analysen

Zur Untersuchung funktionell relevanter genetischer Varianten des Dopaminsystems in Studie 1 und Studie 3 erfolgte bei den jeweiligen Teilnehmern die venöse Blutentnahme in EDTA-Röhrchen mit anschließender DNA-Extraktion gemäß der Phenol-Chloroform-Extraktionsmethode, sowie die DNA-Quantifizierung mittels NanoDrop® 1000 Spektrophotometer.

Studie 1 Die Analyse der 4 Einzelnukleotid-Polymorphismen (*rs6269*, *rs4633*, *rs4818*, *rs4860*), die gemeinsam drei vorbeschriebene^{26,27} funktionell relevante COMT-Haplotypen bilden, erfolgte mittels TaqMan®-Real-Time-PCR mit einem ABI Prism® 7500 *Sequence Detection System* mit einem Allel-Diskriminierungs-Programm, angesteuert über die ABI Software (Applied Biosystems, Foster City, CA). Anschließend wurde zunächst mittels Haploview 4.2. überprüft, ob bei den vier SNPs ein starkes Linkage-Disequilibrium vorliegt. Da bei

heterozygoten SNP-Trägern keine eindeutige Zuordnung zu den Allelen möglich ist, wurden anschließend die drei funktionell relevanten COMT-Haplotypen aus den gewonnenen Daten statistisch ermittelt. Hierfür wurde die Software PHASE v2.1 genutzt.

Studie 3 Die Analyse der VNTR-Polymorphismen von DAT-1 (-9R, -10R) und DRD-4 (-2R, -4R, -7R) erfolgte, nach PCR-Amplifikation, mit Hilfe des ABI Capillary Electrophoresis Genetic Analyzer 3130 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) und entsprechenden Forward- und Reverse-Primern.

3.4 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die fMRT-Daten für Studie 2 (Gruppe 1) wurden an einem 3-Tesla-Magnetresonanztomographen (Magnetom TRIO, Siemens AG) mit 12-Kanal Kopfspule erhoben. Mit Hilfe eines an ein optisches System angeschlossenen PCs und eines Beamers wurden die visuellen Stimuli auf eine Mattscheibe an der Kopfspule projiziert. Die Stimuli wurden von den Probanden durch ein Spiegelstereoskop im MRT-Gerät betrachtet. Die wahrgenommenen Perzepte konnten über Tastendrucke im MRT-Gerät übermittelt werden.

3.5 Statistische Datenanalyse und Auswertungsstrategien

Studie 1 Um den Einfluss genetisch determinierter COMT-Aktivität auf experimentell induzierte Erwartungen über visuelle Wahrnehmung bzw. auf wahnhaftige Überzeugungen zu messen, wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei wurde die Anzahl an Allelen (2, 1 oder 0) jenes COMT-Haplotypen mit der höchsten resultierenden Enzymaktivität als unabhängige Variable benutzt. Der Effekt von Erwartungen auf visuelle Wahrnehmung bzw. die Punktschnee der Bewertungsachse „Conviction“ aus Peters et al. Delusions Inventory wurde als abhängige Variable benutzt. Für die Mediationsanalyse wurden der Effekt von Erwartungen auf visuelle Wahrnehmung als Mediatorvariable, die Allelanzahl des COMT-Haplotyps als unabhängige Variable und das Ergebnis aus der Peters et al. Delusions Inventory als abhängige Variable benutzt. Die Überprüfung des Hardy-Weinberg-Equilibriums erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Die statistischen Analysen erfolgten mittels SPSS (Version 20). Für die Mediationsanalyse wurde das Makro PROCESS für SPSS benutzt. Da im Rahmen der deskriptiven Statistik Abweichungen von der Normalverteilung auffielen, wurden alle Analysen mittels nicht-parametrischer Methoden berechnet (Bootstrapping mit 10.000 bzw. 50.000 Samples).

Studie 2 Die Analyse der behaviouralen Daten zum Effekt experimentell induzierter Erwartungen auf visuelle Wahrnehmung erfolgte analog zu Studie 1. Um den Zusammenhang

wahnhafter Überzeugungen mit perzeptueller Stabilität zu untersuchen, wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt (mit nicht-parametrischen Verfahren bei Abweichungen von der Normalverteilung, s.o.). Die Analyse der fMRT-Daten erfolgte mit dem Software-Pack SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Zunächst wurden mittels multivoxel-pattern-analysis (MVPA) die neuronalen Repräsentation der wahrgenommenen Perzepte im visuellen Kortex untersucht²⁸. Anschließend wurden in einer Standard-SPM-Analyse die neuronalen Korrelate von induzierten Erwartungen untersucht. In einer zentralen PPI-(psychophysiological interaction)-Analyse wurde dann die durch induzierte Erwartungen vermittelte Konnektivität von frontalen Arealen zu anderen Hirnarealen untersucht und mit der Neigung zu wahnhaften Überzeugungen in Korrelation gesetzt

Studie 3 Mittels Genepop 4.0.10. wurde die Genotypen-Verteilung gemäß des Hardy-Weinberg-Equilibriums berechnet. Polymorphismen mit zu geringer Frequenz ($\leq 5\%$) wurden von weiteren Analysen ausgeschlossen. Bei den übrigen Polymorphismen (DAT1-9R und -10R; DRD4-2R, -4R, -7R) wurden Korrelationsanalysen (ANOVA) mit den durchschnittlichen Phasendauern durchgeführt. Im Falle einer signifikanten Korrelation mit den Variablen 'Geschlecht' oder 'Alter' wurden diese in die Korrelationsanalysen als Kovariaten mit einbezogen (ANCOVA). Ein möglicher Zusammenhang von bistabiler Wahrnehmung mit der Arbeitsgedächtnisleistung wurde durch Korrelationsanalysen (ANOVAs) der durchschnittlichen Phasendauern mit dem d-prime aus dem N-Back-Task berechnet. Im Falle einer trendweisen Korrelation wurde der d-prime als Kovariate in o.g. Analysen zum Einfluss des Genotyps auf die durchschnittlichen Phasendauern mit einbezogen (ANCOVA). Die Analysen erfolgten mittels SPSS Version 14.0. und Matlab (MathWorks Inc.).

4 Ergebnisse

Studie 1 In den Untersuchungen zum Effekt induzierter Erwartungen auf die Wahrnehmung des ambigen Stimulus zeigte sich, wie schon in der Erstbeschreibung des Effekts²⁵, dass in der Lern-Phase (unambiger Stimulus) und insbesondere auch in der Test-Phase (ambiger Stimulus) signifikant häufiger jene Perzepte wahrgenommen wurden, die zu den induzierten Erwartungen kongruent waren. Die Stärke des Effekts induzierter Erwartungen auf die Wahrnehmung korrelierte dabei signifikant positiv mit der Tendenz zu unbegründeten, wahnhaften Überzeugungen (Abb. 2). Dies legt nahe, dass bei Probanden mit einer stärkeren Tendenz zu solchen unbegründeten Überzeugungen die Wahrnehmung stärker von ihren gelernten

Erwartungen beeinflusst wird. In den genetischen Analysen zeigte sich außerdem, dass sowohl die Stärke des Effekts von induzierten Erwartungen auf die Wahrnehmung, als auch die Tendenz zu unbegründeten, wahnhaften Überzeugungen negativ mit der Allelzahl jenes COMT Haplotypen mit der höchsten resultierenden Enzymfunktion (d.h. dem geringsten synaptischen Dopaminspiegel) korrelieren (Abb. 2). Dies weist darauf hin, dass ein hoher synaptischer Dopaminspiegel (infolge verringerter COMT-Aktivität) zum einen mit einer höheren Tendenz zu wahnhaften Überzeugungen einhergeht und zum anderen mit einem stärkeren Einfluss von Erwartungen auf visuelle Wahrnehmung. Die abschließende Mediatoranalyse zeigte, dass der Effekt des o.g. COMT-Haplotypen auf die Tendenz zu unbegründeten, wahnhaften Überzeugungen durch den Mediator "Effekt induzierter Erwartungen auf die Wahrnehmung" vermittelt wird (Abb. 3).

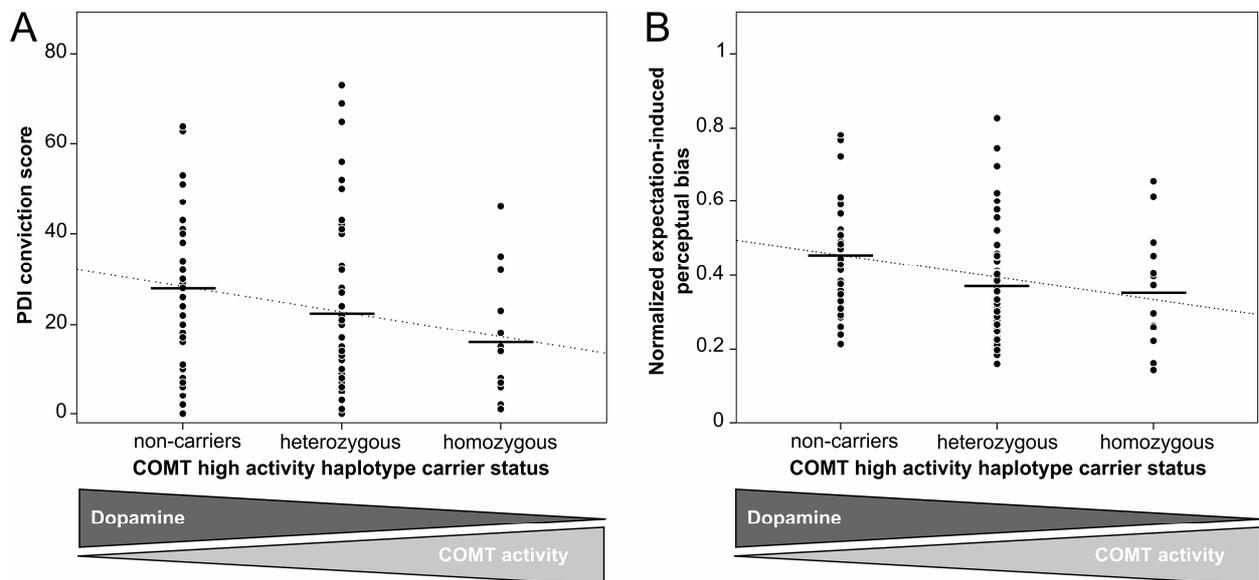


Abbildung 2: Einfluss des COMT Haplotypen-Trägerstatus auf den Score in der PDI-Subkala 'Überzeugung' (A) und auf die Stärke des Einflusses experimentell induzierter Erwartungen auf Wahrnehmung (B). Der Nicht-Träger-Status, assoziiert mit einem hohen synaptischen Dopaminspiegel, korrelierte dabei sowohl mit einer stärkeren Neigung zu unbegründeten, wahnhaften Überzeugungen ($B = -5.8$, $SE = 2.2$, $p = 0.01$, lineare Regression), als auch mit einem stärkeren Effekt von Erwartungen auf Wahrnehmung ($B = -0.06$, $SE = 0.02$, $p = 0.01$, lineare Regression).

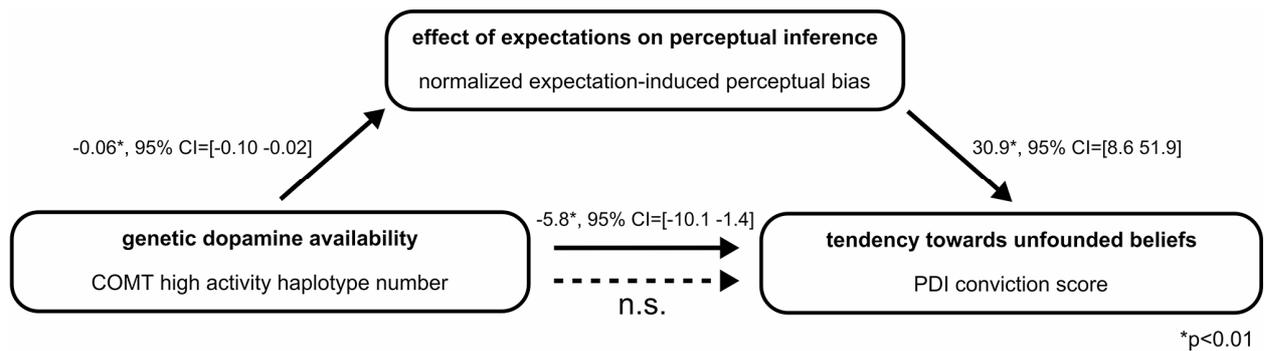


Abbildung 3: Ergebnisse der Mediatoranalyse zum Zusammenhang von Genetik, wahnhaften Gedanken und dem Effekt von Erwartungen auf Wahrnehmung. Die Analyse zeigte eine signifikante Reduktion der Signifikanz in der Korrelation des COMT-Haplotypen-Trägerstatus mit der Neigung zu unbegründeten, wahnhaften Gedanken auf nicht signifikante Werte, wenn als Mediator der Effekt von Erwartungen auf Wahrnehmung in das Modell mit eingeschlossen wurde.

Studie 2 Die Untersuchung des Zusammenhangs von unbegründeten, wahnhaften Gedanken mit der perzeptuellen Stabilität (reflektiert durch die Perzept-Überlebenswahrscheinlichkeit) zeigte eine negative Korrelation zwischen beiden Maßen, wobei diese am stärksten für die Unterkategorie "Überzeugung" aus Peters et al. Delusions Inventory war. Probanden mit stärker ausgeprägten wahnhaften Überzeugungen zeigten somit eine instabilere Wahrnehmung des Stimulus. Sowohl der Effekt von Erwartungen auf visuelle Wahrnehmung, als auch der Zusammenhang mit unbegründeten, wahnhaften Überzeugungen zeigte sich analog zu Studie 1 auch in der kleineren, von Studie 1 unabhängigen, MRT-Kohorte (Gruppe 1).

Die Analysen zum Effekt induzierter Erwartungen auf die neuronale Repräsentation der wahrgenommenen Perzepte im visuellen Kortex zeigten, dass die von den Probanden berichtete (experimentell induzierte) Wahrnehmung des Stimulus signifikant mit der dekodierten Aktivität im visuellen Kortex korrelierte. Deshalb ist zu vermuten, dass die Probanden nicht nur berichteten, was sie nach Induktion von Erwartungen sahen, sondern dass die induzierten Erwartungen auch Einfluss auf die neuronale Signalverarbeitung im visuellen Kortex hatten. In den folgenden Analysen sollten neuronale Korrelate dieser Assoziation gefunden werden. Aus Vorstudien ist bekannt, dass der orbitofrontale Kortex eine wichtige Rolle in der Generierung sensorischer Erwartungen spielt¹. Auch bei Studie 2 zeigte sich eine erhöhte Aktivität dieser Region während und nach der Induktion von Erwartungen. In einer anschließenden voxelweisen Konnektivitätsanalyse konnte gezeigt werden, dass in der Test-Phase des visuellen Experimentes eine stärkere Neigung zu wahnhaften Überzeugungen mit einer stärkeren Konnektivität zwischen orbitofrontalem und visuellem Kortex einherging (Abb. 4).

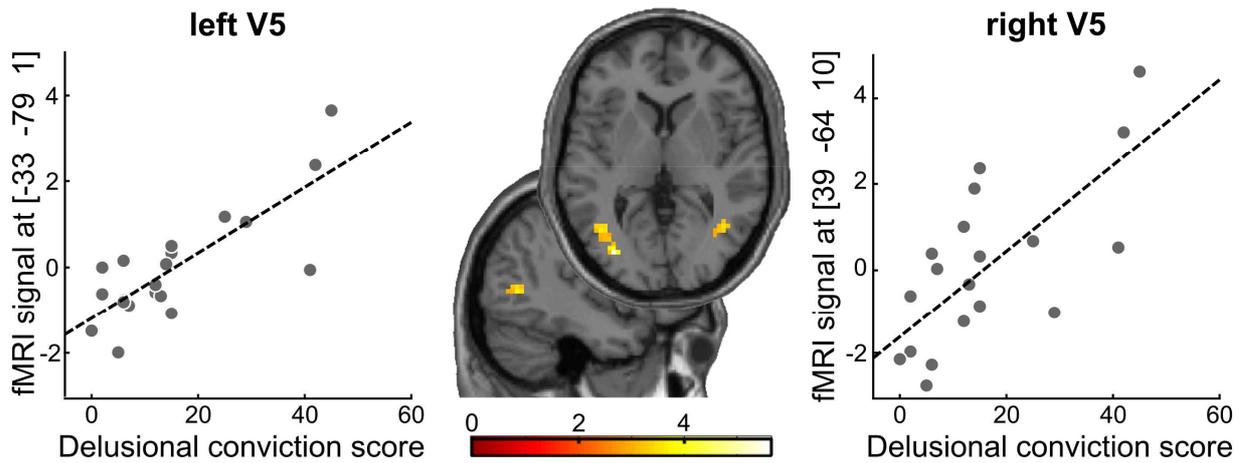


Abbildung 4: Positive Korrelation zwischen dem Grad wahnhafter Überzeugungen aus Peters et al. Delusions Inventory mit der funktionellen Konnektivität zwischen orbitofrontalem und visuellem Kortex (bilateral, hMT/V5) während der Test-Phase des visuellen Experiments (für V5 links: $r=0,49$; $p=0,003$; für V5 rechts: $r=0,44$; $p=0,035$). Jeder Punkt repräsentiert die Werte eines Probanden. Die gestrichelte Linie ist die approximierte Regressionsgerade. In den axialen und sagittalen fMRT-Schnitten sind jene Regionen gezeigt, in denen die Interaktion zwischen OFC und induzierten Erwartungen am stärksten mit wahnhaften Überzeugungen korrelierte.

Studie 3 Die Analysen zum Einfluss der Polymorphismen des DRD4-VNTR auf die perzeptuelle Stabilität (reflektiert durch die durchschnittliche Phasendauer der wahrgenommenen Perzepte) zeigten einen signifikanten Effekt für Träger des 2R-Allels. Deren Phasendauern waren (nach Ausschluss statistischer Ausreißer) im Vergleich zu Nicht-Trägern durchschnittlich 32% länger (Abb. 5). Im Gegensatz dazu konnte für die untersuchten DAT1-VNTRs kein signifikanter Effekt auf die durchschnittlichen Phasendauern gefunden werden.

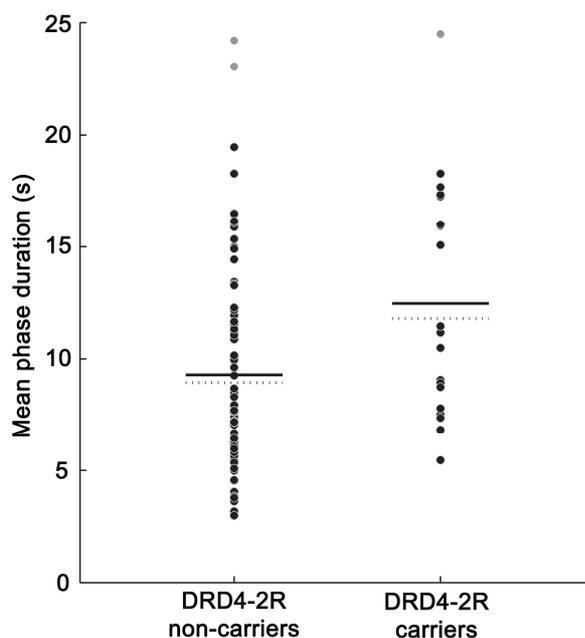


Abbildung 5: Abhängigkeit der durchschnittlichen Phasendauern (mean phase durations) vom Trägerstatus des DRD4-2R-Allels (Nicht-Träger vs. Träger). Jeder Punkt repräsentiert die Werte eines Probanden (graue Punkte: Ausreißer mit $>2,5$ Standardabweichungen vom Mittelwert). Die durchgezogenen Linien zeigen den Mittelwert der durchschnittlichen Phasendauern in der Gruppe an (gepunktete Linien: Mittelwerte nach Ausschluss der Ausreißer). Die Phasendauern von Allel-Trägern waren im Vergleich zu Nicht-Trägern signifikant länger ($p=0,009$ bzw. $p=0,007$ nach Ausschluss der Ausreißer; zweiseitige ANCOVA).

5 Diskussion

COMT, visueller Erwartungseffekt und unbegründete, wahnhaftige Überzeugungen

Die Daten der ersten Studie zeigen, dass unbegründete, wahnhaftige Überzeugungen bei Gesunden in Zusammenhang mit einem verstärkten Einfluss von Erwartungen auf die visuelle Wahrnehmung stehen. Sowohl die Neigung zu unbegründeten, wahnhaften Überzeugungen, als auch der Einfluss von Erwartungen auf Wahrnehmung sind dabei mit einem höheren synaptischen Dopaminspiegel assoziiert, der Folge des genetischen Nicht-Träger-Status einer hochaktiven und funktionell relevanten COMT-Variante ist.

Diese Studie ist eine der ersten, die den Zusammenhang eines individuellen genetischen Merkmals mit den Grundlagen visueller Wahrnehmung untersucht. Bisherige Studien zeigten, dass kortikale Regionen, insbesondere der präfrontale Kortex, elementar für die Top-down Strukturierung und Kontrolle eingehenden sensorischen Inputs im visuellen Kortex sind²⁹⁻³¹. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die dopaminerge Neurotransmission in diese Prozesse involviert ist³² und entscheidend an der Vermittlung zwischen sensorischem Input (Bottom-up) und Erwartungen (Top-down) beteiligt ist³³. Da COMT insbesondere im präfrontalen Kortex exprimiert wird, liegt es nahe, dass Unterschiede in der dopaminergen präfrontalen Neurotransmission die Variabilität des Erwartungseffektes bei der Wahrnehmung des ambigen Stimulus erklären. Damit trägt die Studie elementar zum neurobiologischen Verständnis der Grundlagen zu Top-down Strukturierungsprozesse visuellen Inputs bei.

Der Befund zur Assoziation des Nicht-Träger-Status des hochaktiven COMT-Haplotypen mit der Tendenz zu unbegründeten, wahnhaften Überzeugungen ist im Einklang mit der in vorherigen Arbeiten etablierten Assoziation von Dopamin mit pathologischem Wahn (z.B. bei Schizophrenie)^{5,8}. Der Übergang von unbegründeten Überzeugungen bei Gesunden hin zu ihrer pathologischen Form bei Erkrankten stellt dabei vermutlich ein Kontinuum dar^{34,35} und in einigen Vorstudien konnte bereits eine Assoziation individueller Unterschiede der dopaminergen Neurotransmission mit frühen Stufen auf diesem Kontinuum gezeigt werden³⁶⁻³⁸. In anderen Studien gelang dies jedoch nicht^{39,40}. Die aktuelle Studie nutzt die COMT-Haplotypen als einen funktionell hochrelevanten Marker für synaptische Dopaminspiegel und zeigt einen klaren Zusammenhang zwischen hohen Dopaminspiegeln mit der Tendenz zu wahnhaften Überzeugungen in Gesunden. Sie trägt damit zum Verständnis der Grundlagen des Kontinuums zwischen physiologischen und pathologischen (wahnhaften) Überzeugungen bei.

Für das theoretische Modell zur Wahnentstehung auf der Basis pathologischer Salienzattribution (s. Einleitung) konnte bisher keine Studie den Zusammenhang der wichtigsten relevanten

Aspekte, nämlich (1) eine überaktive dopaminerge Neurotransmission, (2) einen erhöhten Einfluss kognitiver (Top-down) Vorhersagen auf instabile sensorische (Bottom-up) Informationen und (3) unbegründete oder wahnhaftige Überzeugungen als Teil eines pathologischen Kontinuums gemeinsam darstellen. Dies gelang im letzten Teil der ersten Studie: es konnte gezeigt werden, dass genetisch bedingte, erhöhte dopaminerge Neurotransmission mit der Tendenz zu wahnhaften Überzeugungen einhergeht und dass diese Assoziation durch eine größere Tendenz zu kognitiven Erklärungen für sensorische Stimuli statistisch mediiert wird. Die Studie trägt somit auch elementar zum neurobiologischen Verständnis der Entstehung wahnhafter Überzeugungen bei.

fMRT, visueller Erwartungseffekt, perzeptuelle Stabilität und unbegründete, wahnhaftige Überzeugungen

Die zweite Studie trägt zu den theoretischen Erkenntnissen der ersten Studie bei. Sie zeigt, dass wahnhaftige Überzeugungen mit verringerter perzeptueller Stabilität und einem verstärkten kognitiven Einfluss von Erwartungen auf Wahrnehmung einhergehen, der sich in verstärkter präfrontaler Top-down-Modulation in primären visuellen Hirnregionen widerspiegelt. Der Zusammenhang von wahnhaften Überzeugungen mit verringerter perzeptueller Stabilität ist im Einklang mit Vorstudien an Gesunden⁴¹ und konnte in einer aktuellen Studie (die das gleiche Wahrnehmungspaaradigma wie diese Studie benutzte) auch in schizophrenen Patienten repliziert werden⁴². Einige Autoren vermuteten, dass der Zusammenhang auf einen verringerten Effekt endogener Vorhersagen und einen pathologischen Einfluss von Vorhersagefehlern auf Wahrnehmung zu erklären sei⁴³. Die zweite Studie legt nahe, dass ein verringerter Einfluss endogen generierter Vorhersagen über sensorischen Input zu einer erhöhten Instabilität früher sensorischer Repräsentationen führt und damit einen Grundstein für kognitive Prozesse bildet, die dieses Defizit durch Top-down-Einflüsse ausgleichen.

Im zweiten Teil der Studie konnte dieser Verdacht bestätigt werden: hier zeigte sich, dass geringere perzeptuelle Stabilität mit einem stärkeren Einfluss von Erwartungen auf visuelle Wahrnehmung assoziiert ist, welcher wiederum mit der Stärke wahnhafter Überzeugungen korreliert.

Im dritten Teil der Studie konnten dann neurofunktionale Korrelate dieser kognitiven Assoziationen ermittelt werden: es wurde gezeigt, dass die Neigung zu unbegründeten, wahnhaften Überzeugungen mit einer verstärkten (Top-down)-Konnektivität zwischen frontalem Kortex und visuellen kortikalen Regionen einhergeht, was nahelegt, dass sensorischer Input im visuellen Kortex direkt durch diese Top-down Einflüsse moduliert wird. Dies könnte einen

Mechanismus darstellen, der sich auf pathologische Formen wahnhafter Überzeugungen extrapolieren lässt: sind endogen generierte Vorhersagen für visuellen Input auf niedrigen hierarchischen Ebenen instabil, so könnte diese Instabilität durch einen erhöhten Einfluss von kognitiven Überzeugungen höherer hierarchischer Ebenen auf sensorischen Input kompensiert werden. Dies wiederum könnte zur Anpassung sensorischen Inputs an unbegründete, wahnhafte, pathologische Überzeugungen führen, welche dadurch rückbestätigt und in das präformierte kognitive Schema integriert würden. Es entstünde ein Circulus vitiosus, der die Entstehung und insbesondere die Hartnäckigkeit und Beständigkeit wahnhafter Gedanken erklären könnte. Die vorliegende Studie bestätigt somit auf der Basis neurofunktioneller Erkenntnisse ein theoretisches Modell zum Zusammenhang von Wahnentstehung und sensorischen Defiziten.

DRD4 und perzeptuelle Stabilität

In der dritten Studie konnte gezeigt werden, dass Träger des DRD4-2R-VNTRs signifikant höhere perzeptuelle Stabilität zeigten als Nicht-Träger, während dies bei keiner der untersuchten Varianten im DAT1-Gen der Fall war. Die Hauptfunktion von DRD4 ist es, die postsynaptische Adenylatzyklase zu hemmen und darüber die Umwandlung des second messengers ATP in cAMP zu hemmen. Für die 2R-Variante von DRD4 wurde eine intermediäre Fähigkeit zu dieser Hemmung vorbeschrieben⁴⁴ (geringer als die 4R-Variante, höher als die 7R-Variante). DRD4 wird vor allem im präfrontalen Kortex exprimiert. Dieser ist elementar für Funktionen, die unter dem Oberbegriff 'cognitive control' zusammengefasst werden und unter anderem die Arbeitsgedächtnisfunktion umfassen. Es konnte gezeigt werden, dass die Arbeitsgedächtnisleistung mit dem präfrontalen Dopaminspiegel in Form einer invertierten U-Kurve korreliert: sowohl ein sehr hoher, als auch ein sehr niedriger Dopaminspiegel gehen dabei mit geringerer Arbeitsgedächtnisleistung einher; optimal ist ein intermediärer Dopaminspiegel. Dementsprechend könnte auch eine intermediäre Hemmung der postsynaptischen Signaltransduktion, resultierend aus der 2R-Variante von DRD4, mit einer besseren präfrontalen Leistung einhergehen und so die stärkere Stabilisierung des ambigen Stimulus in DRD4-2R-Trägern erklären. Ein Zusammenhang des präfrontalen Kortex mit der Top-down Kontrolle der Stabilität ambiger Stimuli konnte bereits gezeigt werden²⁹⁻³¹; bisher konnte jedoch keine genetische Evidenz dafür geschaffen werden. Der hier vorliegende Befund und die o.g. Theorie zum Zusammenhang von DRD4 mit perzeptueller Stabilität sollten trotzdem vorsichtig interpretiert werden: neben der kleinen Stichprobe und dem lediglich indirekten, genetischen Maß für den synaptischen Dopaminspiegel konnte in der Studie auch kein direkter Zusammenhang zwischen der Arbeitsgedächtnisleistung und der perzeptuellen Stabilität bzw.

dem DRD4-2R-Trägerstatus nachgewiesen werden. Die Ergebnisse sollten deshalb in einer Studie mit größerer Fallzahl und ggf. mit weiteren kognitiven, neurobiologischen bzw. neurofunktionalen Markern des Dopaminsystems repliziert werden. Neben den oben diskutierten Befunden zu den neurobiologischen Grundlagen der Top-down-Modulation von Wahrnehmung schlägt der Befund jedoch eine erwähnenswerte Brücke zu einer psychiatrischen Pathologie: der bipolaren affektiven Störung. Für diese Erkrankung konnte ein Zusammenhang sowohl mit dem DRD4-2R-Trägerstatus²², als auch mit einer verringerten perzeptuelle Stabilität¹⁴ gezeigt werden (außerdem mit einer verringerten Arbeitsgedächtnisleistung⁴⁵, wobei, wie bereits erwähnt, dieser Zusammenhang in Studie 3 in gesunden DRD4-2R-Trägern nicht repliziert werden konnte). Der Zusammenhang von DRD4-2R und perzeptueller Instabilität könnte somit zum Verständnis eines Endophänotypen der bipolaren affektiven Störung beitragen. Weitere Studien, insbesondere mit einer größeren Probandenzahl und einer Vergleichsgruppe Erkrankter, wären hierfür nötig.

Schlussfolgerung Die vorliegenden Arbeiten zeigen, dass Genvarianten des Dopaminsystems für die hohe intraindividuelle Stabilität und die hohe interindividuelle Variabilität in der Strukturierung visueller sensorischer Informationen sowie an ihrer Integration mit kognitiven Vorhersagen (z.B. Glaube oder Erwartungen) verantwortlich sind. Außerdem zeigen sie, welche Hirnregionen funktionell an diesen Prozessen beteiligt sind. Zusammen mit behaviouralen Phänotypen konnte überdies neue Evidenz für Theorien zur Entstehung und Persistenz unbegründeter, wahnhafter Gedanken und zum Endophänotypen der bipolaren affektiven Störung geschaffen werden. Die Arbeit ist damit eine der ersten, die Genetik, funktionelle Bildgebung und behavioural Methoden vereint, um in gesunden (nicht medikamentös behandelten) Probanden a) Grundlagen der visuellen Wahrnehmung und b) theoretische Implikationen über die Ursachen und Folgen gestörter sensorischer Verarbeitung für die Pathogenesemodelle der Schizophrenie und der bipolaren affektiven Störung abzuleiten.

6 Literaturverzeichnis

1. Kveraga K, Ghuman A, Bar M. Top-down predictions in the cognitive brain. *Brain Cogn.* 2007;65:145-168. doi:10.1016/j.bandc.2007.06.007.
2. Gregory R. Knowledge in perception and illusion. *Trans R Soc B.* 1997;352:1121-1128.
3. Aggelopoulos NC. Perceptual inference. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;55:375-92.

4. Dima D, Roiser JP, Dietrich DE, et al. Understanding why patients with schizophrenia do not perceive the hollow-mask illusion using dynamic causal modelling. *Neuroimage*. 2009;46(4):1180-6.
5. Howes O, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophr Bull*. 2009;35(3):549-562.
6. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160(1):13-23.
7. Corlett PR, Krystal JH, Taylor JR, Fletcher PC. Why do delusions persist? *Front Hum Neurosci*. 2009;3(7):1-9.
8. Heinz A. Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia--psychopathological and behavioral correlates. *Eur Psychiatry*. 2002;17(1):9-16.
9. Fletcher P, Frith C. Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(1):48-58.
10. Notredame C-E, Pins D, Deneve S, Jardri R. What visual illusions teach us about schizophrenia. *Front Integr Neurosci*. 2014;8(8):1-16.
11. Cousins D a, Butts K, Young AH. The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11(8):787-806.
12. Miller S, Gynther B. Slow binocular rivalry in bipolar disorder. *Psychol Med*. 2003;33:683-692.
13. Hunt JM, Guilford JP. Fluctuation of an ambiguous figure in dementia praecox and in manic depressive patients. *J Abnorm Soc Psychol*. 1932;27(YRS 1932/3):443-452.
14. 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(1645):1839-48.
15. Pettigrew J, Miller S. A “sticky”interhemispheric switch in bipolar disorder? *Proc Biol Sci*. 1998;265(7):2141-2148.
16. Shannon RW, Patrick CJ, Bernat E. Genes contribute to the switching dynamics of bistable perception. *J Vis*. 2011;11:1-7.
17. Miller SM, Hansell NK, Ngo TT, et al. Genetic contribution to individual variation in binocular rivalry rate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(6):2664-8.
18. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*. 2009;164(1):331-43.
19. Ngo TT, Mitchell PB, Martin NG, Miller SM. Psychiatric and genetic studies of binocular rivalry: an endophenotype for bipolar disorder? *Acta Neuropsychiatr*. 2011;23(1):37-42.

20. Gottesman II, Ph D, Gould TD. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):636-645.
21. Craddock N, Owen MJ, Donovan MCO. The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes : evidence and lessons. *Mol Psychiatry*. 2006:446-458.
22. López León S, Croes E a, Sayed-Tabatabaei F a, 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(9):999-1003.
23. Pinsonneault J, Han D. Dopamine transporter gene variant affecting expression in human brain is associated with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(8):1644-1655.
24. Johns L, Os J van. The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clin Psychol Rev*. 2001;21(8):1125-41.
25. Sterzer P, Frith C, Petrovic P. Believing is seeing: expectations alter visual awareness. *Curr Biol*. 2008;18(16):R697–R698.
26. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet*. 2005;14(1):135-43.
27. Nackley a G, Shabalina S a, Tchivileva IE, et al. Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure. *Science (80-)*. 2006;314(5807):1930-3.
28. Haynes J-D. A Primer on Pattern-Based Approaches to fMRI: Principles, Pitfalls, and Perspectives. *Neuron*. 2015;87(2):257-270.
29. Windmann S, Wehrmann M, Calabrese P, Güntürkün O. Role of the prefrontal cortex in attentional control over bistable vision. *J Cogn Neurosci*. 2006;18(3):456–471.
30. De Graaf T a, de Jong MC, Goebel R, van Ee R, Sack AT. On the Functional Relevance of Frontal Cortex for Passive and Voluntarily Controlled Bistable Vision. *Cereb Cortex*. 2011.
31. Sterzer P, Kleinschmidt A. A neural basis for inference in perceptual ambiguity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(1):323-8.
32. Noudoost B, Moore T. Control of visual cortical signals by prefrontal dopamine. *Nature*. 2011;474(7351):372-5.
33. Friston KJ, Shiner T, FitzGerald T, et al. Dopamine, affordance and active inference. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(1):e1002327.
34. Freeman D. Delusions in the nonclinical population. *Curr Psychiatry Rep*. 2006;8(3):194-204.

35. Linscott R, Os J Van. Reviews of categorical versus continuum models in psychosis: evidence for discontinuous subpopulations underlying a psychometric continuum. Implications for DSM-. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6:391-419.
36. Krummenacher P, Mohr C, Haker H, Brugger P. Dopamine, paranormal belief, and the detection of meaningful stimuli. *J Cogn Neurosci.* 2010;22(8):1670-81.
37. Mohr C, Ettinger U. An Overview of the Association between Schizotypy and Dopamine. *Front psychiatry.* 2014;5(12):1-13.
38. Chen KC, Lee IH, Yeh TL, et al. Schizotypy trait and striatal dopamine receptors in healthy volunteers. *Psychiatry Res.* 2012;201(3):218-21.
39. Ettinger U, Joobar R, DE Guzman R, O'driscoll G a. Schizotypy, attention deficit hyperactivity disorder, and dopamine genes. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;60(6):764-7.
40. Raz A, Hines T, Fossella J. Paranormal experience and the COMT dopaminergic gene: A preliminary attempt to associate phenotype with genotype using an underlying brain theory. *Cortex.* 2008;44(10):1336-1341.
41. Teufel C, Kingdon A, Ingram J, Wolpert D. Deficits in sensory prediction are related to delusional ideation in healthy individuals. *Neuropsychologia.* 2010;48(14):4169-4172.
42. Schmack K, Schnack A, Priller J, Sterzer P. Perceptual instability in schizophrenia: Probing predictive coding accounts of delusions with ambiguous stimuli. *Schizophr Res.* 2015;2(2):72-77.
43. Voss M, Moore J, Hauser M, Gallinat J, Heinz A, Haggard P. Altered awareness of action in schizophrenia: a specific deficit in predicting action consequences. *Brain.* 2010;133(10):3104-12.
44. Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Tol HHM Van. Modulation of Intracellular Cyclic AMP Levels by Different Human Dopamine D4 Receptor Variants. *J Neurochem.* 1995;65(3):1157-1165.
45. Dc G, Ce B, Cakir S, Ja B, Najt P, Es M. Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar Disord.* 2006;8:117-123.

7 Anteilserklärung der ausgewählten Publikationen

Hannes Rössler hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

1. 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)
 - * geteilte Erstautorenschaft
 - 60%: Rekrutierung der Probanden, Durchführung der Experimente, Blutentnahmen und DNA-Extraktion, statistische Auswertung, Schreiben des Manuskriptentwurfes und substantielle Mitwirkung an der Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form
2. Schmack, Castro A, Rothkirch M, Sekutowicz M, Rössler H, Haynes J, Heinz A, Sterzer P: Delusions and the Role of Beliefs in Perceptual Inference, *Journal of Neuroscience* (2013)
 - 15%: Rekrutierung von Probanden, Durchführung und Auswertung von Experimenten, Teilauswertung von Experimenten, substantielle Mitwirkung an Entwurf und Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form.
3. Schmack K, Sekutowicz M, Rössler H, Brandl E, Müller D, Sterzer P: The influence of dopamine - related genes on perceptual stability, *European Journal of Neuroscience* (2013)
 - 30%: Rekrutierung der Probanden, Durchführung der Experimente, Blutentnahmen und DNA-Extraktion, statistische Auswertung, substantielle Mitwirkung an Entwurf und Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hannes Rössler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema " Neurobiologische Grundlagen des Einflusses von Vorhersagen auf die Wahrnehmung - Implikationen für die Pathogenesemodelle von Schizophrenie und bipolarer Störung" 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 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

Unterschrift

9 Ausgewählte Publikationen

Die Seiten 26-53 umfassen folgende Originalartikel:

Schmack K, Rössler H, Sekutowicz M, Brandl EJ, Müller DJ, Petrovic P, Sterzer P (2015) Linking unfounded beliefs to genetic dopamine availability. *Front Hum Neurosci* 9:1–10. Impact Factor (2014): 2,986
Diese Publikation ist online verfügbar: <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2015.00521>

Schmack, Castro A, Rothkirch M, Sekutowicz M, Rössler H, Haynes J, Heinz A, Sterzer P (2013) Delusions and the Role of Beliefs in Perceptual Inference. *J Neurosci* 33:13701–13712. Impact Factor (2013): 6,344
Diese Publikation ist online verfügbar: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1778-13.2013>

Schmack K, Sekutowicz M, Rössler H, Brandl E, Müller D, Sterzer P (2013) The influence of dopamine-related genes on perceptual stability. *Eur J Neurosci* 38:1–6. Impact Factor (2013): 3,669
Diese Publikation ist online verfügbar: <http://dx.doi.org/10.1111/ejn.12339>

10 Lebenslauf

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

11 Komplette Publikationsliste

ORIGINALARBEITEN

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)

Schmack, Castro A, Rothkirch M, Sekutowicz M, Rössler H, Haynes J, Heinz A, Sterzer P: Delusions and the Role of Beliefs in Perceptual Inference, *Journal of Neuroscience* (2013)

Schmack K, Sekutowicz M, Rössler H, Brandl E, Müller D, Sterzer P: The influence of dopamine - related genes on perceptual stability, *European Journal of Neuroscience* (2013)

* *geteilte Erstautorenschaft*

KONGRESSBEITRÄGE

Schmack K, Rössler H, Sekutowicz M, Brandl E, Müller D, Sterzer P (2013): Genetic differences in dopaminergic neurotransmission link perceptual inference with delusion-proneness. Poster, *36th European Conference on Visual Perception, Bremen*

Schmack, Castro A, Rothkirch M, Sekutowicz M, Rössler H, Haynes J, Heinz A, Sterzer P: Delusions and the role of beliefs in perceptual inference (2012). Poster, *35th European Conference on Visual Perception, Alghero, Italien*

Schmack K, Sekutowicz M, Rössler H, Brandl E, Müller D, Sterzer P: The association between dopamine-related gene polymorphisms and perceptual stability (2012). Poster, *35th European Conference on Visual Perception, Alghero, Italien*

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

12 Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Philipp Sterzer danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, das mir tiefe Einblicke in die Wahrnehmungsforschung ermöglicht hat. Bei Fragen, Ideen und Problemen stand er stets mit großem Interesse, wertvollen Hilfestellungen, Motivation und anregenden Diskussionen zur Seite und die offene, kreative und unkomplizierte gemeinsame Arbeitsatmosphäre hat maßgeblich zur Entstehung dieser Dissertation beigetragen.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Dr. med. Katharina Schmack, ohne deren hervorragende Betreuung die vorliegende Dissertation in dieser Form nicht entstanden wäre. Ihre wegweisenden Ideen, ihre stetige Ermutigung, ihre Geduld bei Fragen und ihre Entschlossenheit bei wichtigen Entscheidungen haben den Entstehungsprozess dieser Arbeit maßgeblich geprägt. Insbesondere ihr Mut zur interdisziplinären und mehrere Forschungsfelder überschreitenden Arbeit war für mich eine prägende Erfahrung.

Ich danke den Mitarbeitern der AG Visuelle Wahrnehmung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin sowie allen Koautoren der vorliegenden Studien. Insbesondere Maria Sekutowicz danke ich für die schöne Zeit der Datenerhebung und -auswertung, für ihre Ideen und kritischen Anmerkungen während unserer gemeinsamen Arbeit und vor allem für ihr Engagement bei den genetischen Untersuchungen.

Dank gilt meiner Familie und insbesondere meinen Eltern. Ihr unbedingtes Interesse, ihr offenes Ohr für Probleme, unsere langen Gespräche und ihre fortwährende Unterstützung waren mir eine große Hilfe während meines Studiums und bei der Erstellung dieser Arbeit. Sie haben mir mehr ermöglicht, als ich wünschen könnte. Dafür bin ich sehr dankbar und möchte ihnen diese Arbeit widmen.

Ich danke meinen Freunden, besonders Susanna und Wolf für unsere wunderbare gemeinsame Studienzeit.

Zuletzt danke ich Wiebke für ihre Liebe und ihre Unterstützung.