

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

DISSERTATION

Genetische und pharmakologische Einflüsse auf die Verarbeitung affektiver Informationen
und das Arbeitsgedächtnis – drei funktionelle MRT Studien an drei klinischen Populationen
und Gesunden

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Eva Friedel
aus Heidelberg

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. A. Heinz
 2. Prof. Dr. H. Flor
 3. Prof. Dr. Dr. J. Thome

Datum der Promotion: 07.09.2012

Abstract

Die dysfunktionale Regulation limbischer Strukturen durch Teile des präfrontalen Kortex wird als Pathogenesemodell zahlreicher psychiatrischer Erkrankungen angeführt. Verschiedenen Anteilen des Präfrontalkortex werden dabei unterschiedliche Prozesse zugeschrieben. Die Verarbeitung und Modulation emotionaler Informationen wird insbesondere medialen Anteilen zugeschrieben, während das Arbeitsgedächtnis vorrangig in lateralen Anteilen lokalisiert wird.

Gegenstand der vorliegenden Publikationsdissertation waren krankheitsbedingte Veränderungen dieser kortikalen Netzwerke und ihrer subkortikalen Projektionen sowie deren pharmakologische und genetische Modulationen.

Mit funktioneller Magnetresonanztomographie wurden unmedizierte depressive Patienten (Major Depressive Disorder, MDD), Patienten mit der Diagnose Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in der Kindheit und an paranoider Schizophrenie erkrankte Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. Bei depressiven Patienten wurde zusätzlich der Einfluss eines Polymorphismus des SCL6A4-Gens, das die Expression des Serotonintransporters 5-HTT moduliert, auf die funktionelle Aktivierung untersucht.

Zusammenfassend zeigten depressive Patienten bei der Verarbeitung negativer affektiver Reize eine durch die Expression des SCL6A4-Gens modulierte präfrontale Regulation limbischer Areale. Probanden mit der Diagnose eines ADHS in der Kindheit zeigten ebenfalls Veränderungen der kortikalen und subkortikalen Aktivierung auf affektive Reize. Diese Veränderung wurde durch die frühere Behandlung mit dem Medikament Methylphenidat (MPH) beeinflusst. Patienten mit paranoider Schizophrenie zeigten nach Umstellung von konventionellen Antipsychotika auf Aripiprazol, ein partiell dopaminagonistisches Antipsychotikum, eine veränderte Aktivierung in fronto-parietalen Regionen während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe.

Die aufgeführten Studien bestätigen den Einfluss frontaler Regulationsmechanismen auf die Stimmung und das Arbeitsgedächtnis, die durch Medikamente wie MPH und Aripiprazol, oder auch durch genetische Variationen wie beispielsweise des SCL6A4-Gens moduliert werden können.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
2. Zielstellung.....	6
3. Methodik.....	7
3.1 Studiendesign.....	7
3.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	8
3.3 Statistische Datenanalysen.....	9
4. Ergebnisse.....	11
5. Diskussion.....	15
6. Literatur.....	19
7. Anteilserklärung.....	23
8. Ausgewählte Publikationen.....	24
Lebenslauf.....	25
Komplette Publikationsliste.....	26
Selbstständigkeitserklärung.....	28
Danksagung.....	29

1. Einleitung

Die Wahrnehmung emotionaler Reize und damit die ihnen zugeschriebene Valenz und Qualität scheinen bei Patienten, die unter einer affektiven Störung leiden, verändert zu sein ^{1,2}. Negative Stimmungszustände können durch externe Reize ausgelöst werden, aber auch endogen durch veränderte Neurotransmission beispielsweise des Serotonins begünstigt werden ³.

In einer Studie an gesunden Probanden konnten Heinz et al. ⁴ einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Serotonintransporter-Gens SCL6A4 und der Aktivierung der Amygdala auf emotional negativ belegte Reize herstellen. Aktuell gesunde Träger der s-Variante (Risikovariante), die eine verminderte Expression des 5-HT (Serotonin) Transporters zur Folge hat, zeigten eine deutlich stärkere Amygdala-Aktivierung auf negative affektive Reize als die Träger der l-Variante (nicht-Risikovariante). Aus den genannten Studienergebnissen an gesunden Probanden ergab sich die Frage, ob eine dysfunktionale limbische Aktivierung (insbesondere der Amygdala) bei depressiven Patienten (Major Depressive Disorder, MDD) mit dem Risikoallel des SCL6A4 assoziiert ist, da Träger des s-Allels ein erhöhtes Risiko haben negative Stimmungszustände zu erfahren ^{5,6}.

Neben negativen Stimmungen wie Angst und Depression wird eine serotonerge Dysfunktion ebenso mit der Pathogenese impulsiven Verhaltens und exzessiven Alkoholkonsums in Verbindung gebracht ⁷⁻⁹. Emotionale Schwierigkeiten berichten sowohl depressive Patienten als auch Patienten mit der Diagnose Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Oftmals zeigen ADHS-Patienten neben Problemen der Aufmerksamkeit und Impulskontrolle emotionale Instabilität, extreme emotionale Reaktionen und emotionale Dysregulation. Studien belegen Defizite bei der Erkennung expressiver Emotionen wie Angst und Wut in Gesichtern ^{10, 11} aber auch bei der Selbstkontrolle und Expression negativer Emotionen ^{12, 13}. Auf Ebene der Neurotransmission wird dem Dopamin hierbei eine wichtige Rolle zugeschrieben ^{14, 15}. Methylphenidat (MPH) wirkt auf den Dopaminrezeptor und ist das Medikament erster Wahl in der Behandlung von ADHS. Während die Kurzzeiteffekte als Inhibitor des Dopamintransporters auf die kognitive Leistungsfähigkeit und Impulskontrolle gut belegt sind ¹⁶, fehlen Studien über die Langzeitwirkung des MPH, insbesondere auf die Verarbeitung affektiver Reize.

Der Neurotransmitter Dopamin ist auch von zentraler Bedeutung für Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis. Neben der Positivsymptomatik, wie Wahnerleben und

Halluzinationen, leiden schizophrene Patienten an Affektverflachung und Schwierigkeiten in der Emotionserkennung oder Emotionsexpression¹⁷⁻¹⁹. Innerhalb dieser unter dem Begriff Negativsymptomatik subsumierten Aspekte, nehmen kognitive Störungen wie eine Einschränkung des Arbeitsgedächtnis eine herausragenden Stellung ein²⁰. Zur Entstehung dieser Dysfunktionen werden unterschiedliche Pathogenesemodelle diskutiert. Eine der einflussreichsten Theorien bezieht sich auf die Veränderungen der Verfügbarkeit von Dopaminrezeptoren sowie der Dopaminsynthesekapazität bei schizophrenen Störungen. Diese sind ebenso umfangreich dokumentiert wie ihre Beziehung zu verschiedenen psychopathologischen (Positivsymptomatik) und neuropsychologischen (Arbeitsgedächtnis) Variablen²¹. Tiermodelle verweisen ebenfalls auf die Bedeutung optimaler dopaminergener Stimulation des frontalen Kortex für das Arbeitsgedächtnis²². Aripiprazol als partieller Dopaminagonist nimmt dabei eine Sonderstellung unter den übrigen dopaminantagonistisch wirksamen Antipsychotoika ein. Es hat eine niedrigere intrinsische Aktivität am D2-Rezeptor als volle Antagonisten; es agiert als funktioneller Antagonist in hyperdopaminergen Zuständen und als funktioneller Agonist in hypodopaminergen Zuständen, abhängig von den natürlich vorhandenen Transmitterkonzentrationen²³. Deshalb ist seine Wirkung auf die Aktivierung des frontalen Kortex während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe besonders interessant.

2. Zielstellung

Die vorliegende Arbeit dient dem erweiterten Verständnis dysfunktionaler kortikaler Aktivierungs- und Regulationsmechanismen im Hinblick auf die Verarbeitung affektiver Informationen und das Arbeitsgedächtnis bei drei unterschiedlichen psychischen Erkrankungen: der depressiven Störung, dem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom und der schizophrenen Störung. Jede dieser Erkrankungen wurde unter anderem mit einer dysfunktionalen Aktivierung unterschiedlicher Regionen des frontalen Kortex und verbundener subkortikaler Strukturen in Verbindung gebracht. Da es sich um eigenständige Störungsbilder und distinkte klinische Populationen handelt, wurde jede Studie gesondert konzipiert und ausgewertet.

Als Methode wurde die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) gewählt, welche die zerebrale Blood-Oxygen-Level-Dependent-(BOLD)-Antworten misst und über den Mechanismus der neurovaskulären Kopplung Rückschlüsse auf neuronale Aktivitäten zulässt.

Im Einzelnen sollten folgende Fragen geklärt werden:

1. Welchen Einfluss hat die funktionelle Koppelung subkortikaler limbischer Strukturen wie der Amygdala mit dem präfrontalen Kortex bei der Verarbeitung affektiver Informationen, insbesondere wenn diese unerwartet verarbeitet werden? Welche Funktionen haben modulierende genetische Polymorphismen des Serotonintransporter genotyps (5-HTT) auf diesen Regulationsmechanismus bei einer gesunden Kontrollgruppe und depressiven Patienten? Gibt es einen Zusammenhang zwischen dysfunktionalen präfrontal-limbischen Regulationsmechanismen und der Schwere der depressiven Störung?

2. Welchen Einfluss hat die Diagnose ADHS in der Kindheit auf die Verarbeitung positiver und negativer affektiver Informationen bei erwachsenen Probanden, insbesondere bei dem Vergleich von Antizipation und Wahrnehmung der affektiven Stimuli? Wie verhält sich das Aktivierungsmuster in emotionsverarbeitenden Regionen wie Amygdala, ventrales Striatum und dem anterioren Cingulum, die schon früher mit ADHS in Verbindung gebracht wurden? Welchen Einfluss hat hierauf die medikamentöse Behandlung der jetzt erwachsenen Probanden mit MPH in der Kindheit?

3. Zeigt sich ein Unterschied in der kognitiven Kapazität und im Arbeitsgedächtnis zwischen schizophrenen Patienten, wenn sie entweder mit einem konventionellen Antipsychotikum (sogenannte „First Generation Antipsychotics“ FGA, z.B. Haloperidol) oder mit dem atypischen Antipsychotikum (sogenannte „Second Generation Antipsychotics“ SGA) Aripiprazol mit partiell dopaminagonistischer Funktion behandelt wurden?

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Studie 1

In die erste Studie wurden 21 unmedizierte depressive Patienten und 21 nach Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildung angepasste gesunde Kontrollprobanden eingeschlossen. Zunächst wurde aus der Verarbeitung venösen Blutes der Genotyp SCL6A4 des Serotonintransporters (5-HTT) bestimmt; die Probanden wurden dann in Gruppen mit Allelkombinationen aufgeteilt, die zu einer hohen bzw. niedrigen Expression und funktionellen Kapazität des 5-HTT führen. Im Anschluss wurde mit fMRT die zerebrale BOLD-Antwort der Teilnehmer aufgezeichnet, während sie emotionale Bilder betrachteten. Diese wurden zum Teil angekündigt und zum Teil unerwartet präsentiert.

Studie 2

An der zweiten Studie nahmen 30 erwachsene Männer teil, von denen 20 in der Kindheit die Diagnose ADHS erhalten hatten, sowie zehn gesunde Kontrollprobanden. Die Hälfte der an ADHS in der Kindheit erkrankten Probanden waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit MPH behandelt worden, während der Rest der Teilnehmer unbehandelt geblieben war. Mit fMRT wurde die zerebrale BOLD-Antwort der Teilnehmer gemessen, während sie das gleiche Paradigma mit emotionalen Bildern wie in der ersten Studie absolvierten.

Studie 3

An der dritten Studie nahmen 11 schizophrene Patienten und 11 nach Alter, Geschlecht und Händigkeit angepasst gesunde Kontrollprobanden teil. Alle Teilnehmer wurden zu zwei Zeitpunkten T1 und T2 im Abstand von etwa vier Wochen mit fMRT untersucht, wobei sie jeweils ein Arbeitsgedächtnisparadigma durchführten. Die Patienten hatten zum ersten Zeitpunkt T1 bereits durchschnittlich zwei Wochen lang konventionelle Antipsychotika erhalten (Flupentixol, Haloperidol oder Fluphenazin). Im Anschluss wurden sie auf das atypische Antipsychotikum Aripiprazol umgestellt und unter dieser Medikation zum zweiten Zeitpunkt T2 untersucht.

3.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Technischer Aufbau

Die fMRT-Daten wurden an einem 1,5-Tesla-Magnetresonanztomographen (Magnetom VISION®, Siemens AG, Erlangen) gewonnen, der mit einer Standard-Kopfspule ausgerüstet war. Die Datenakquisition erfolgte mit einer EPI-Sequenz, deren Parameter an das jeweilige Paradigma angepasst waren. Die visuellen Stimuli wurden durch einen von einem PC angesteuerten Beamer über ein optisches System auf eine Mattscheibe an der Kopfspule projiziert und konnten vom Probanden über ein Spiegelsystem während der fMRT-Messung betrachtet werden.

Emotionales Paradigma

In den ersten beiden Studien wurde den Probanden im MRT-Scanner eine Auswahl von positiven, negativen und neutralen Bildern des International-Affective-Picture-Systems (IAPS) gezeigt ²⁴. Bei einem Teil der Bilder wurde die emotionale Qualität des Bildes in geschriebener Form angekündigt (die Probanden sahen die Worte *positiv*, *negativ* oder

neutral), sogenannte Cued (erwartet)-Bedingung. Bei den restlichen Bildern ging eine unverständliche Buchstabenkombination der Bildpräsentation voran, die sogenannte Uncued (unerwartet)-Bedingung. Die Probanden bestätigten die Wahrnehmung der Bilder über das Drücken einer Taste im Scanner. Die Uncued/unerwartet und Cued/erwartet-Bedingungen wurden dann in randomisierter Reihenfolge von jedem Probanden gesehen.

Arbeitsgedächtnisparadigma

In Studie 3 kam im MRT-Scanner das „n-back“-Paradigma mit zwei Bedingungen zur Anwendung:

- 1) In der „2-back“-Aufgabe sieht der Proband eine Folge von einzelnen Ziffern und muss einen Knopf drücken, wenn die Ziffer, die er gerade sieht, mit der Ziffer übereinstimmt, die er zwei Ziffern vorher gesehen hat.
- 2) In der Kontrollbedingung, der „0-back“-Aufgabe, muss er jedes Mal drücken, wenn die Ziffer „0“ erscheint. Die Kontrollbedingung beansprucht die Aufmerksamkeit des Probanden, hängt aber im Gegensatz zur „2-back“-Aufgabe nicht vom Arbeitsgedächtnis ab.

3.3 Statistische Datenanalysen

Allgemeines

Die fMRT-Daten wurden in SPM5 ²⁵ unter Anleitung erfahrener Kollegen von der Doktorandin ausgewertet. Die Vorverarbeitung umfasste Aquisitionszeitkorrektur, Bewegungskorrektur, räumliche Normalisierung und räumliche Glättung. Im Rahmen des Allgemeinen Linearen Modells wurden die Daten voxelweise (Voxel = dreidimensionaler Bildpunkt) zunächst auf Probandenebenen (Einzelstatistik) analysiert. Erstellt wurden dabei sowohl differenzielle Kontrastbilder, welche die Aktivierung zweier Bedingungen miteinander vergleichen, als auch sogenannte Baseline-Kontrastbilder, die der Aktivierung während einer Bedingung entsprechen. In Abhängigkeit von der Fragestellung wurden diese Kontrastbilder dann auf Gruppenebene (Gruppenstatistik) ausgewertet. Zur Korrektur für multiples Testen wurde die in SPM5 implementierte Family-Wise-Error-(FWE)-Prozedur angewandt.

Die statistische Auswertung der Verhaltensdaten erfolgte mit der SPSS Version 14.0.

Spezielle Auswertungsstrategien

Studie 1

Um Aktivierungen während der Ankündigung und Wahrnehmung affektiver Information zu detektieren, wurden zunächst die entsprechenden Baseline-Kontrastbilder einer gemischten Varianzanalyse (ANOVA) mit den Innersubjektfaktoren Valenz (positiv, negativ und neutral) und Ankündigung (Cued vs. Uncued) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (gesund vs. depressiv) erstellt. Geleitet von der Annahme, dass sich die emotionale Verarbeitung insbesondere bei negativen Bildern unterscheidet, abhängig davon, ob diese angekündigt wurden oder nicht ²⁶, wurde ebenfalls der Interaktionskontrast “(unerwartet negativ *minus* unerwartet neutral) *minus* (erwartet negativ *minus* erwartet neutral)“ erstellt. Um zusätzlich den vermuteten Einfluss des SCL6A4-Genotyps auf die BOLD-Signale während der entsprechenden Kontraste darzustellen, wurden die 5-HTT-Allelträger einer hoch vs. niedrig exprimierenden Gruppe zugeordnet. Dann wurde die Allelzahl hoher vs. niedrig exprimierender Allele mit den individuellen differenziellen Kontrastbildern aus der unerwartet und erwartet Bedingung korreliert.

Geleitet von der Annahme, dass der 5-HTT-Genotyp einen Einfluss auf die funktionelle Verbindung zwischen subkortikalen Regionen wie der Amygdala und kortikalen Arealen haben könnte, wurde eine Konnektivitätsanalyse in Form einer sogenannten Psychophysiologische Interaktionsanalyse (PPI) berechnet ²⁷. Dieses in SPM etablierte Verfahren erlaubt eine kontextspezifische Analyse funktioneller Konnektivität. Hierbei wird die Korrelation zwischen dem Zeitverlauf in einer Ursprungsregion (sogenannte Seed Region) und den Zeitverläufen in allen gemessenen Voxeln in Abhängigkeit von ausgewählten Bedingungen des Paradigmas untersucht. Spezifisch wurde der Zusammenhang zwischen der Amygdala-Zeitreihe und dem präfrontalen Kortex während der Darbietung emotional negativer im Vergleich zu emotional neutralen Bildern getestet. Dazu wurden neue Einzelstatistiken mit der Zeitreihe der Amygdala und dem sogenannten Interaktionsterm (Zeitreihe multipliziert mit dem Kontrast „negativ *minus* neutral“) als weitere Regressoren berechnet. In der Gruppenstatistik wurde dann der Einfluss des 5-HTT-Genotyps auf die Konnektivität untersucht, indem der Genotyp als Kovariate in ein Gruppenstatistikmodell mit den individuellen Kontrastbildern des Interaktionsterms eingefügt wurde. Hypothesengeleitet wurde für multiples Testen im Präfrontalkortex entsprechend dem Family-Wise-Error Prinzip (FWE) für eine Fehlerwahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ korrigiert.

Studie 2

Die Daten wurden auf Ebene der Einzelstatistik der gleichen Analyse wie in Studie 1 unterzogen. Differenzielle Kontraste wurden für „negativ *minus* neutral“ (unerwartet+erwartet), „positiv *minus* neutral“ (unerwartet+erwartet) und „(unerwartet negativ *minus* unerwartet neutral) *minus* (erwartet negativ *minus* erwartet neutral)“ erstellt. Auf Gruppenebene wurden zunächst zwei separate einfaktorielle ANOVAs mit dem Faktor Gruppe für die Kontraste „unerwartete positive *minus* neutrale“ Bilder und „unerwartete negative *minus* neutrale“ Bilder auf der Suche nach Gruppeneffekten berechnet.

Auch hier wurden u.a. mit Hilfe des Pick-Atlas vordefinierte Regions-of-Interest (ROIs) der Amygdala und des ventralen Striatums erstellt und mit Hilfe der FWE-Prozedur für multiples Testen bei $p < 0.05$ korrigiert.

Studie 3

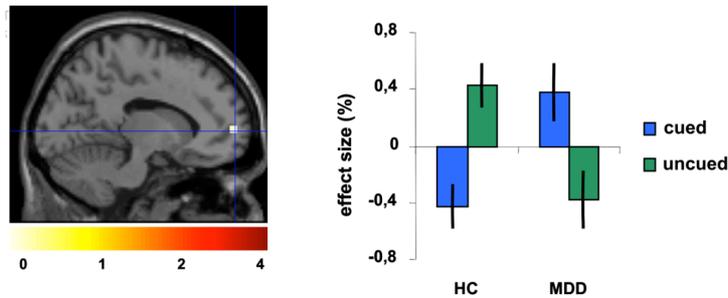
Die fMRT-Daten wurden gemäß des 2x2x2-Designs (Aufgabe x Zeitpunkt x Gruppe) der Studie in einer Zweiphasenprozedur für gemischte ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren Aufgabe und Zeitpunkt und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe analysiert. Dafür wurden auf Einzelstatistikebene für jeden Probanden Kontrastbilder für die Haupteffekte Aufgabe („2-back" versus „0-back") und Zeitpunkt (T1 versus T2) sowie die Interaktion Aufgabe x Zeitpunkt berechnet. In separaten Analysen auf Ebene der Gruppenstatistik wurden dann alle Haupteffekte, Zweifachinteraktionen sowie die Dreifachinteraktion für das gesamte Gehirn berechnet. Hypothesengeleitet wurde eine VOI des frontalen Kortex zur FWE-Korrektur für multiples Testen bei $p < 0.05$ verwendet.

4. Ergebnisse

Studie 1

Wir fanden einen Haupteffekt über alle Probanden mit einer signifikanten neuronalen Aktivierung in beiden Amygdalae auf den Kontrast „negative *minus* neutrale“ Bilder (unerwartet+erwartet). Ein Gruppenunterschied MDD vs. gesunde Probanden zeigte sich für den Kontrast „unerwartete negative *minus* neutrale“ Bilder. Patienten mit MDD zeigten verminderte präfrontale Aktivierung in der Brodman Area (BA) 10 (Abb. 1), einen reduzierten Einfluss des 5-HTT Genotyps auf die präfrontale Aktivierung der BA10 und einen umgekehrten Effekt des 5-HTT Genotyps und der Ängstlichkeit auf die funktionelle Konnektivität zwischen der BA10 und der Amygdala (Abb. 2a und b). Patienten mit MDD

zeigten außerdem eine Korrelation zwischen der Schwere der Depression und der Abnahme der Aktivität im präfrontalen Kortex sowie der Konnektivität zwischen präfrontalem Kortex und Amygdala. Im Gegensatz dazu zeigten gesunde Probanden mit Zunahme der Ängstlichkeit eine Zunahme der Konnektivität zwischen BA10 und der Amygdala.



einzelnen Kontraste (Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler): unerwartete (uncued) negative Bilder lösen bei gesunden Kontrollen (HC) eine starke präfrontale Aktivierung (BA10) aus während depressive Patienten (MDD) entgegengesetzt mit einer Abnahme der präfrontalen Aktivierung auf unerwartete (uncued) negative Bilder reagieren (negative Werte der Parameterschätzer/effect size).

Abb. 1: Linke Seite: Gesunde (HC) zeigen im Vergleich zu depressiven Patienten (MDD) eine erhöhte präfrontale Aktivierung der BA10 in Reaktion auf unerwartete (uncued) Bilder („negativ minus neutral“) im Vergleich zu erwarteten (cued) Bildern („negativ minus neutral“). Rechte Seite: Balkendiagramm der Parameterschätzer (effect size) für die

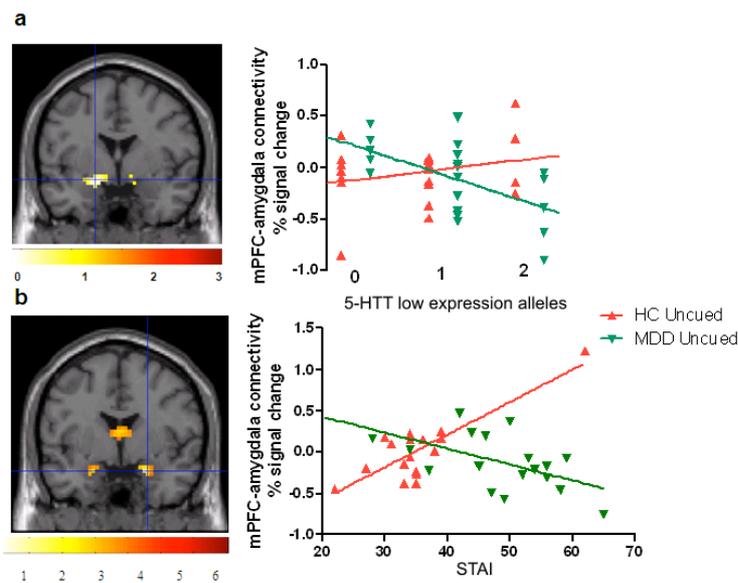


Abb. 2a: Oben linke Seite: Genotypabhängige Modulation der Amygdala durch den MPFC während unerwarteter (uncued) „negativer minus neutraler“ Bilder im Gruppenvergleich Gesunde (HC) vs. Depressive (MDD) in der PPI. Rechte Seite: Parameterschätzer der Konnektivität (mPFC-amygdala connectivity) dargestellt gegen 5-HTT-Risikoallelanzahl (Zahl der kurzen „short“ allels des 5-HTT): Gesunde (HC) zeigen eine Zunahme der Konnektivität mit Zunahme der Risikoallele; depressive Patienten (MDD) reagieren entgegengesetzt mit einer Abnahme der Konnektivität bei Zunahme der Risikoallele. **Abb. 2b:** Unten

linke Seite: Korrelation zwischen Angst (State anxiety, STAI) und der Konnektivität zwischen Amygdala und dem präfrontalen Kortex bei der Betrachtung unerwarteter (uncued) „negativ minus neutraler“ Bilder. Rechte Seite: Parameterschätzer der Konnektivität dargestellt gegen STAI Gesamtwert: Gesunde zeigen mit zunehmender Ängstlichkeit (STAI-Wert) eine zunehmende Konnektivität zwischen mPFC und Amygdala; bei depressiven Patienten (MDD) nimmt die Konnektivität mit steigender Ängstlichkeit (STAI-Wert) ab.

Studie 2

Probanden, die in der Kindheit an ADHS erkrankt waren und nicht mit MPH behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu gesunden Probanden und mit MPH behandelten Probanden bei Präsentation erwarteter und unerwarteter positiver Bilder eine verminderte Aktivierung im

ventralen Striatum (Abb. 3) sowie bei negativen Bildern (unerwartet+erwartet) im subgenualen Cingulum (Abb. 4). Es zeigte sich kein Unterschied der neuronalen Aktivierung zwischen gesunden Probanden und Probanden, die in der Kindheit an ADHS erkrankt waren und für mindestens ein Jahr mit MPH behandelt wurden.

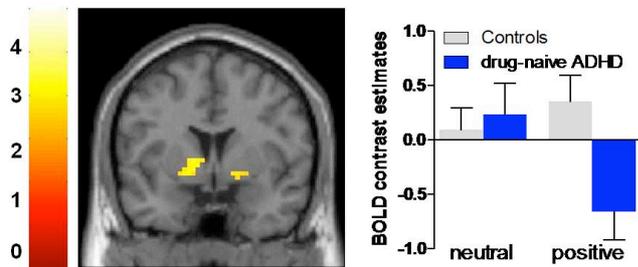
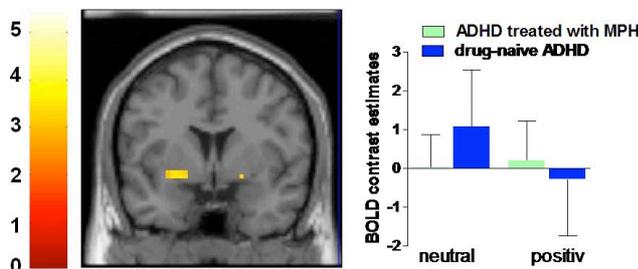


Abb. 3: Oben: Aktivierung des ventralen Striatums bei „positiven *minus* neutralen“ Bildern (unerwartet+erwartet) im Gruppenvergleich gesunde Probanden (Controls) vs. unmedizierte Patienten mit ADHS (drug-naive ADHD), daneben Darstellung der Parameterschätzer/Bold contrast estimates mit Mittelwert und Standardabweichung: unmedizierte ADHS-Patienten zeigen eine deutlich reduzierte Aktivierung im ventralen Striatum auf positive Bilder im Vergleich zu gesunden Probanden. Unten: Aktivierung im ventralen Striatum bei „positiven *minus* neutralen“ Bildern (unerwartet+erwartet) im Gruppenvergleich medizierte ADHS-Patienten vs. unmedizierte ADHS-Patienten, daneben Darstellung der Parameterschätzer/Bold contrast estimates mit Mittelwert und Standardabweichung:



ADHS-Patienten, die in der Kindheit mit MPH behandelt wurden zeigen eine stärkere Aktivierung im ventralen Striatum auf positive Bilder (ähnlich den gesunden Kontrollen) als unbehandelte ADHS-Patienten.

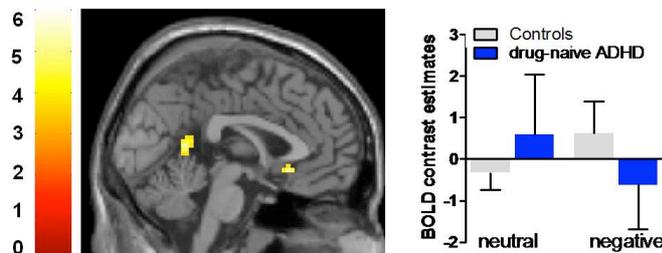


Abb. 4: Aktivierung des subgenualen anterioren Cingulum ACC bei der Betrachtung „negativer *minus* neutraler“ Bilder (unerwartet+erwartet) im Gruppenvergleich gesunde Probanden (Controls) vs. unmedizierte Patienten mit ADHS (drug-naive ADHD), daneben Darstellung der Parameterschätzer/Bold contrast estimates mit

Mittelwert und Standardabweichung: Gesunde Kontrollen zeigen eine erhöhte Aktivierung im subgenualen ACC auf negative Bilder; unmedizierte ADHS-Patienten zeigen entgegengesetzt eine Abnahme der Aktivierung im subgenualen ACC auf negative Bilder.

Gesunde Kontrollprobanden zeigten zudem eine erhöhte Aktivierung im subgenualen anterioren cingulären Kortex (ACC) auf unerwartete im Vergleich zu erwarteten negativen Bildern (Abb. 5). Unbehandelte ADHS-Patienten zeigten einen umgekehrten Aktivierungseffekt mit reduzierter Aktivierung des subgenualen ACC bei unerwarteten im Vergleich zu erwarteten negativen Bildern.

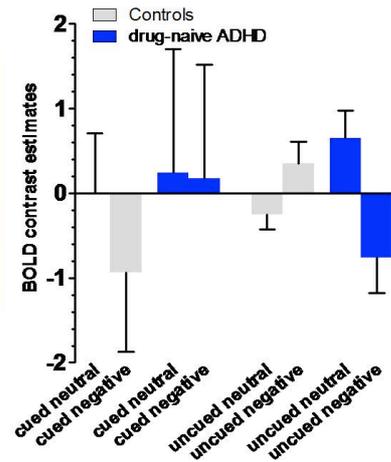
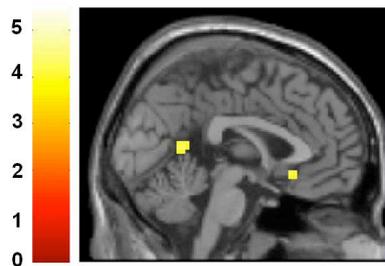


Abb. 5: Aktivierung des subgenualen ACC bei der Betrachtung „erwarteter vs. unerwarteter negativer“ Bilder im Gruppenvergleich gesunde Kontrollprobanden (Controls) vs. unmedizierte Patienten mit ADHS (drug-naive ADHD), daneben Darstellung der Parameterschätzer/Bold contrast estimates mit Mittelwert und Standardabweichung: Gesunde zeigen eine höhere Aktivierung des subgenualen ACC auf unerwartete negative (uncued negative) im Vergleich

zu erwarteten negativen (cued negative) Bildern, während unmedizierte ADHS-Patienten den entgegengesetzten Zusammenhang mit Abnahme der Aktivierung im ACC auf unerwartete negative Bilder zeigen.

Dieser Effekt (Zunahme der Aktivierung im subgenualen ACC auf unerwartet negative Bilder bei der gesunden Kontrollgruppe und Abnahme der Aktivierung bei unbehandelten ADHS-Patienten) zeigte einen signifikanten (inversen) Gruppenunterschied.

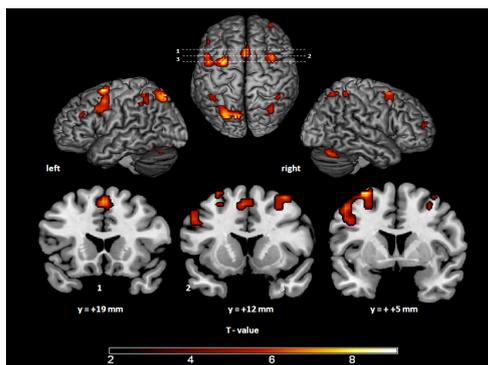
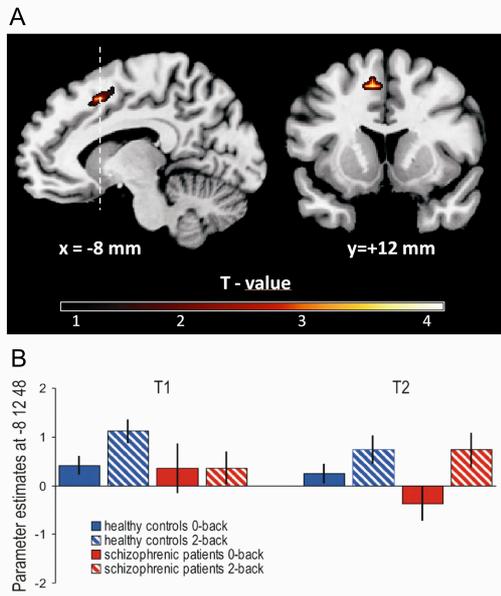
Keine signifikanten Effekte zeigte hingegen der Vergleich zwischen der behandelten und unbehandelten ADHS-Gruppe sowie der Vergleich zwischen mit MPH behandelten Patienten und der Kontrollgruppe.

Studie 3

Schizophrene Patienten zeigten während der Behandlung mit typischen Antipsychotika (zu T1) weniger korrekte Antworten im Vergleich zur Kontrollgruppe (gesunde Probanden). Zum Zeitpunkt T1 fanden sich bei schizophrenen Patienten für den differenziellen Kontrast "2-back minus 0-back" außerdem eine verminderte Aktivierungen im ACC, die bei der Umstellung von typischer antipsychotischer Medikation auf Aripiprazol zunahm und einen positiven Zusammenhang mit der Anzahl richtiger Antworten zeigte (Abb. 6 A und B). Zum Messzeitpunkt T2 (durchschnittlich 4 Wochen später) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Leistung (Anzahl korrekter Antworten) zwischen den mit Aripiprazol medizierten schizophrenen Patienten und der gesunden Kontrollgruppe, was auf eine Zunahme der Leistung innerhalb der Gruppe schizophrener Patienten zurückzuführen war.

Beide Gruppen, schizophrene Patienten und eine gesunde Kontrollgruppe, zeigten zu beiden Messzeitpunkten eine Aktivierung des fronto-parietalen Netzwerks in der Bedingung „2-back minus 0-back“ (Abb. 7). Ein Unterschied zwischen schizophrenen Patienten und der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich in der Aktivierung des präfrontalen Kortexes (BA 46 und BA 6)

während der Arbeitsgedächtnisaufgabe zu beiden Messzeitpunkten, mit einer verminderten Aktivierung bei schizophrenen Patienten.



5. Diskussion

Depression

Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigten depressive Patienten auf unerwartete negative Bilder:

- 1) eine reduzierte präfrontale Aktivierung der BA 10,
- 2) einen reduzierten Effekt des 5-HTT-Risikoallels auf die mediale präfrontale Aktivierung (mPFC) und
- 3) einen inversen Zusammenhang zwischen präfrontal-Amygdala Konnektivität und der Ängstlichkeit sowie der Zahl der 5-HTT Risikoallele.

Die Ergebnisse legen nahe, dass bei der gesunden Kontrollgruppe die gesteigerte mPFC Aktivierung auf unerwartete negative Bilder einen Kompensationsmechanismus darstellt, der die limbische Aktivierung der Amygdala ausgleichen kann. Genau dieser Regulationsmechanismus in Reaktion auf unerwartete affektive Information scheint bei der Gruppe depressiver Patienten geringer ausgebildet.

Entsprechend dieser Interpretation wurde bereits in früheren Publikationen eine erhöhte mPFC-Aktivierung bei gesunden Trägern des 5-HTT-Risikoallels berichtet^{28, 29}. Gesunde Probanden, die Träger des Risikoallels waren, hatten außerdem ebenfalls eine (mutmaßlich kompensatorisch) erhöhte präfrontal-amygdaläre Konnektivität^{30, 31}. Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete dysfunktional ausgeprägte kortikal-limbische Konnektivität bei erkrankten Risikoallelträgern könnte ein Ziel therapeutischer Intervention darstellen^{32, 33}.

Limitationen dieser Arbeit ergeben sich im Hinblick auf die geringe Stichprobengröße. Die relativ kleine Gruppengröße ist auf den Ausschluss medizierter Patienten und die genetische Analyse zurückzuführen. Allerdings wurden ähnlich deutliche Genotypeneffekte bereits an vergleichbar großen Stichproben publiziert^{29, 34, 35}.

Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung

Die zentrale Aussage dieser Studie liegt darin, dass Teilnehmer mit ADHS seit der Kindheit, die niemals medikamentös mit MPH behandelt wurden, eine reduzierte Aktivierung im ventralen Striatum und subgenualen ACC auf positive und negative emotionale Bilder zeigten, insbesondere wenn diese unerwartet waren. Dieses dysfunktionale Aktivierungsmuster konnte in der Gruppe mit MPH-Medikation in der Kindheit nicht festgestellt werden.

Eine reduzierte ventral striatale Aktivierung fand sich in der Gruppe von ADHS-Patienten in früheren Studien insbesondere bei der Antizipation monetären Gewinnes³⁶, wodurch die Annahme einer dysfunktionalen Verarbeitung affektiv positiver Reize unterstützt wird. Eine reduzierte Aktivierung auf negative Bilder konnte auch im subgenualen ACC festgestellt werden, dem bei der Affektregulation eine zentrale Rolle zugeschrieben wird³⁰.

Zusammen implizieren die Ergebnisse ein Defizit der neuronalen Emotionsverarbeitung insbesondere in Hirnregionen, die mit Belohnung und emotionaler Verarbeitung assoziiert sind. Solche Verarbeitungsdefizite können mit einem dysfunktionalen mesolimbischen dopaminergen Verstärkungssystem in Verbindung gebracht werden³⁷. Somit könnten die dargestellten Defizite der emotionalen Verarbeitung mit einer fehlregulierten dopaminergen

Aktivierung in Kernbereichen des mesolimbischen Verstärkersystems wie dem ventralen Striatum und dem anterioren Cingulum zusammenhängen.

Es stellt sich die Frage, ob eine frühzeitige medikamentöse Therapie des ADHS mit MPH einen normalisierenden Effekt auf emotionale Verarbeitung affektiver Reize hat. Die getesteten Teilnehmer mit MPH-Behandlung in der Kindheit zeigten in dieser Studie keinen Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis lässt einen positiven Effekt der Medikation mit MPH vermuten und wird durch weitere Studienergebnisse unterstützt. So wurden beispielsweise in einer früheren Studie mit Positronen-Emissionstomographie (PET) langfristige regulierende Effekte von MPH auf die FDOPA-Influxrate gefunden³⁸. Dieser positive Einfluß könnte einerseits auf molekularer Ebene stattfinden, indem eine Wiederaufnahme des Dopamins blockiert wird. Indirekte Effekte könnten aber auch über den stimulierenden Einfluß der Medikation auf weitere Hirnareale in einer zeitlich kritischen Phase für die emotionale und soziale Entwicklung der Kinder erklärt werden.

Die wesentliche Limitation der Studie ist erneut die beschränkte Anzahl der Teilnehmer. Es wurde nur in die Studie aufgenommen, wer bereits retrospektiv in der Kindheit im Rahmen der Studie behandelt wurde.

Schizophrenie

Erstmalig wurde in dieser Studie dargestellt, dass die Aktivierung des präfrontalen Kortex während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe bei schizophrenen Patienten dann zunahm, wenn diese von einer typischen neuroleptischen Medikation auf Aripiprazol umgestellt wurden. Schizophrene Patienten zeigten außerdem medikationsunabhängig eine Abnahme der präfrontalen Aktivierung in der BA 6 und BA 46 im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Solche reduzierte dorsolaterale präfrontale Aktivierung konnten bei dieser Patientenpopulation bereits in früheren Studien dargestellt werden³⁹.

Der signifikante Anstieg präfrontaler Aktivierung nach einer Umstellung auf Aripiprazol zeigte sich insbesondere in den dorsalen Anteilen des ACC, die mit der regulativen Steuerung von Verhalten in Verbindung gebracht wurden⁴⁰. Eine aktuelle Metaanalyse beschreibt eine reduzierte Aktivierung des ACC bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe während der Bearbeitung verschiedener Aufgaben, die Exekutivfunktionen erfordern⁴¹. Dies wurde als eine dysfunktionale Reflexion der eigenen Leistung interpretiert und als mögliches Korrelat einer gestörten Fehlerverarbeitung gewertet. Allerdings wurden die meisten Patienten nicht mit Aripiprazol behandelt, so dass die von uns durchgeführte

Studie auf einen spezifischen Medikationseffekt eines partiellen Dopaminagonistens hindeutet.

Im Vergleich zu typischen Neuroleptika, welche die Dopamin-D2-Rezeptoren blockieren, interagiert Aripiprazol mit der präfrontalen dopaminergen Neurotransmission auf eine komplexere Art und Weise: 1) Aripiprazol ist ein partieller D2-Rezeptor-Agonist mit einer erniedrigten intrinsischen Aktivität am D2-Rezeptor im Vergleich zu vollen Antagonisten²³ welche die kortikale BOLD-Antwort direkt modulieren⁴². Weitere Neuroleptika der zweiten Generation erhöhen ebenfalls die präfrontale Dopaminausschüttung^{43, 44} und könnten so Einfluss auf die Informationsverarbeitung des PFC nehmen⁴⁵. 2) Aripiprazol begünstigt die Ausschüttung von Dopamin im medialen Präfrontalkortex⁴⁶ und könnte so wie auch andere Neuroleptika, welche die DA-Ausschüttung im PFC fördern⁴⁴, Einfluss auf diese Informationsverarbeitung nehmen⁴⁵.

Einschränkend sollte auch bei dieser Studie eine relativ kleine Stichprobe gesehen werden, auch wenn eine durchgeführte Poweranalyse der Effektstärke die Größe unserer Stichprobe als hinreichend bewertete. Das Zwischen-Subjekt Design half zudem, interindividuelle Unterschiede als Einfluss zwischen den Messungen T1 und T2 sehr gering zu halten. Da in der dargestellten Studie keine Kontrollgruppe zur Verfügung stand, die ohne Umstellung mit einem klassischen Antipsychotikum weiterbehandelt wurde, ist es allerdings nicht sicher möglich, Reihenfolgeeffekte auszuschließen.

Zusammenfassend belegen diese Studien die Bedeutung präfrontaler Mechanismen und ihrer molekulargenetischen Modulationen für die Systematik psychischer Erkrankungen, insbesondere was die Verarbeitung emotionaler Reize sowie kognitiver Funktionen betrifft.

6. Literatur

1. Cremers, H.R., Demenescu, L.R., Aleman, A., Renken, R., van Tol, M.J., van der Wee, N.J., Veltman, D.J. & Roelofs, K. Neuroticism modulates amygdala-prefrontal connectivity in response to negative emotional facial expressions. *NeuroImage* **49**, 963-970 (2010).
2. Demenescu, L.R., Renken, R., KorteKaas, R., van Tol, M.J., Marsman, J.B., van Buchem, M.A., van der Wee, N.J., Veltman, D.J., den Boer, J.A. & Aleman, A. Neural correlates of perception of emotional facial expressions in out-patients with mild-to-moderate depression and anxiety. A multicenter fMRI study. *Psychological medicine*, 1-12 (2011).
3. Evers, E.A., Sambeth, A., Ramaekers, J.G., Riedel, W.J. & van der Veen, F.M. The effects of acute tryptophan depletion on brain activation during cognition and emotional processing in healthy volunteers. *Current pharmaceutical design* **16**, 1998-2011 (2010).
4. Heinz, A., Smolka, M.N., Braus, D.F., Wrase, J., Beck, A., Flor, H., Mann, K., Schumann, G., Buchel, C., Hariri, A.R. & Weinberger, D.R. Serotonin transporter genotype (5-HTTLPR): effects of neutral and undefined conditions on amygdala activation. *Biol Psychiatry* **61**, 1011-1014 (2007).
5. Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. & Poulton, R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science (New York, N.Y)* **301**, 386-389 (2003).
6. Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S.Z., Greenberg, B.D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C.R., Hamer, D.H. & Murphy, D.L. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science (New York, N.Y)* **274**, 1527-1531 (1996).
7. Artigas, F. Pindolol, 5-hydroxytryptamine, and antidepressant augmentation. *Arch Gen Psychiatry* **52**, 969-971 (1995).
8. Praag, H.M. The Harold E. Himwich Memorial Lecture. Significance of biochemical parameters in the diagnosis, treatment, and prevention of depressive disorders. *Biol Psychiatry* **12**, 101-131 (1977).
9. LeMarquand, D., Pihl, R.O. & Benkelfat, C. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: findings of animal studies. *Biol Psychiatry* **36**, 395-421 (1994).
10. Singh, S.D., Ellis, C.R., Winton, A.S., Singh, N.N., Leung, J.P. & Oswald, D.P. Recognition of facial expressions of emotion by children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Behavior modification* **22**, 128-142 (1998).
11. Yuill, N. & Lyon, J. Selective difficulty in recognising facial expressions of emotion in boys with ADHD. General performance impairments or specific problems in social cognition? *European child & adolescent psychiatry* **16**, 398-404 (2007).
12. Jensen, S.A. & Rosen, L.A. Emotional reactivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of attention disorders* **8**, 53-61 (2004).

13. Maedgen, J.W. & Carlson, C.L. Social functioning and emotional regulation in the attention deficit hyperactivity disorder subtypes. *Journal of clinical child psychology* **29**, 30-42 (2000).
14. Lee, B.T. & Ham, B.J. Monoamine oxidase A-uVNTR genotype affects limbic brain activity in response to affective facial stimuli. *Neuroreport* **19**, 515-519 (2008).
15. Forsberg, H., Fernell, E., Waters, S., Waters, N. & Tedroff, J. Altered pattern of brain dopamine synthesis in male adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct* **2**, 40 (2006).
16. Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J., Swanson, J.M. & Telang, F. Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Archives of neurology* **64**, 1575-1579 (2007).
17. Kohler, C.G., Bilker, W., Hagendoorn, M., Gur, R.E. & Gur, R.C. Emotion recognition deficit in schizophrenia: association with symptomatology and cognition. *Biol Psychiatry* **48**, 127-136 (2000).
18. Schneider, F., Gur, R.C., Gur, R.E. & Shtasel, D.L. Emotional processing in schizophrenia: neurobehavioral probes in relation to psychopathology. *Schizophrenia research* **17**, 67-75 (1995).
19. Seiferth, N.Y., Pauly, K., Kellermann, T., Shah, N.J., Ott, G., Herpertz-Dahlmann, B., Kircher, T., Schneider, F. & Habel, U. Neuronal correlates of facial emotion discrimination in early onset schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **34**, 477-487 (2009).
20. Forbes, N.F., Carrick, L.A., McIntosh, A.M. & Lawrie, S.M. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological medicine* **39**, 889-905 (2009).
21. Meisenzahl, E.M., Schmitt, G.J., Scheuerecker, J. & Moller, H.J. The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia. *International review of psychiatry (Abingdon, England)* **19**, 337-345 (2007).
22. Goldman-Rakic, P.S., Castner, S.A., Svensson, T.H., Siever, L.J. & Williams, G.V. Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology* **174**, 3-16 (2004).
23. Lieberman, J.A. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS drugs* **18**, 251-267 (2004).
24. Lang PJ, B.M., Cuthbert B.N. *International Affective Picture System (IAPS) Instruction Manual and Affective Ratings* (Gainesville, University of Florida, 1999).
25. Guillaume: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>. *Statistical Parametric Mapping (SPM)*. (ed. Wellcome Trust Centre for Neuroimaging) abgerufen 03/2010, letztes Update 08/2011.
26. Kalisch, R., Wiech, K., Critchley, H.D. & Dolan, R.J. Levels of appraisal: a medial prefrontal role in high-level appraisal of emotional material. *NeuroImage* **30**, 1458-1466 (2006).
27. Friston, K.J., Buechel, C., Fink, G.R., Morris, J., Rolls, E. & Dolan, R.J. Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *NeuroImage* **6**, 218-229 (1997).
28. Canli, T., Omura, K., Haas, B.W., Fallgatter, A., Constable, R.T. & Lesch, K.P. Beyond affect: a role for genetic variation of the serotonin transporter in neural activation during a cognitive

- attention task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **102**, 12224-12229 (2005).
29. Smolka, M.N., Buhler, M., Schumann, G., Klein, S., Hu, X.Z., Moayer, M., Zimmer, A., Wrase, J., Flor, H., Mann, K., Braus, D.F., Goldman, D. & Heinz, A. Gene-gene effects on central processing of aversive stimuli. *Molecular psychiatry* **12**, 307-317 (2007).
30. Heinz, A., Braus, D.F., Smolka, M.N., Wrase, J., Puls, I., Hermann, D., Klein, S., Grusser, S.M., Flor, H., Schumann, G., Mann, K. & Buchel, C. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nature neuroscience* **8**, 20-21 (2005).
31. Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E.M., Verchinski, B.A., Munoz, K.E., Kolachana, B.S., Egan, M.F., Mattay, V.S., Hariri, A.R. & Weinberger, D.R. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature neuroscience* **8**, 828-834 (2005).
32. Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Gardner, K. & Lowe, M.J. Reciprocal effects of antidepressant treatment on activity and connectivity of the mood regulating circuit: an fMRI study. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* **19**, 274-282 (2007).
33. Chen, C.H., Suckling, J., Ooi, C., Fu, C.H., Williams, S.C., Walsh, N.D., Mitterschiffthaler, M.T., Pich, E.M. & Bullmore, E. Functional coupling of the amygdala in depressed patients treated with antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology* **33**, 1909-1918 (2008).
34. Dannlowski, U., Ohrmann, P., Bauer, J., Kugel, H., Baune, B.T., Hohoff, C., Kersting, A., Arolt, V., Heindel, W., Deckert, J. & Suslow, T. Serotonergic genes modulate amygdala activity in major depression. *Genes, brain, and behavior* **6**, 672-676 (2007).
35. Lau, J.Y., Goldman, D., Buzas, B., Fromm, S.J., Guyer, A.E., Hodgkinson, C., Monk, C.S., Nelson, E.E., Shen, P.H., Pine, D.S. & Ernst, M. Amygdala function and 5-HTT gene variants in adolescent anxiety and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* **65**, 349-355 (2009).
36. Strohle, A., Stoy, M., Wrase, J., Schwarzer, S., Schlagenhaut, F., Huss, M., Hein, J., Nedderhut, A., Neumann, B., Gregor, A., Juckel, G., Knutson, B., Lehmkuhl, U., Bauer, M. & Heinz, A. Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *NeuroImage* **39**, 966-972 (2008).
37. Sonuga-Barke, E.J. The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neurodevelopmental characteristics. *Neuroscience and biobehavioral reviews* **27**, 593-604 (2003).
38. Ludolph, A.G., Kassubek, J., Schmeck, K., Glaser, C., Wunderlich, A., Buck, A.K., Reske, S.N., Fegert, J.M. & Mottaghy, F.M. Dopaminergic dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), differences between pharmacologically treated and never treated young adults: a 3,4-dihydroxy-6-[18F]fluorophenyl-l-alanine PET study. *NeuroImage* **41**, 718-727 (2008).
39. Heinz, A., Romero, B., Gallinat, J., Juckel, G. & Weinberger, D.R. Molecular brain imaging and the neurobiology and genetics of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* **36 Suppl 3**, S152-157 (2003).

40. Carter, C.S. & van Veen, V. Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience* **7**, 367-379 (2007).
41. Minzenberg, M.J., Laird, A.R., Thelen, S., Carter, C.S. & Glahn, D.C. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **66**, 811-822 (2009).
42. Dixon, A.L., Prior, M., Morris, P.M., Shah, Y.B., Joseph, M.H. & Young, A.M. Dopamine antagonist modulation of amphetamine response as detected using pharmacological MRI. *Neuropharmacology* **48**, 236-245 (2005).
43. Rowley, H.L., Needham, P.L., Kilpatrick, I.C. & Heal, D.J. A comparison of the acute effects of zotepine and other antipsychotics on rat cortical dopamine release, in vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* **361**, 187-192 (2000).
44. Ichikawa, J., Ishii, H., Bonaccorso, S., Fowler, W.L., O'Laughlin, I.A. & Meltzer, H.Y. 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *Journal of neurochemistry* **76**, 1521-1531 (2001).
45. Durstewitz, D. & Seamans, J.K. The computational role of dopamine D1 receptors in working memory. *Neural Netw* **15**, 561-572 (2002).
46. Li, Z., Ichikawa, J., Dai, J. & Meltzer, H.Y. Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the prefrontal cortex and hippocampus in rat brain. *European journal of pharmacology* **493**, 75-83 (2004).

7. Anteilserklärung

Eva Friedel hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

1. 5-HTT genotype effect on prefrontal-amygdala coupling differs between major depression and controls. Friedel, E., Schlagenhaut, F., Sterzer, P., Park, S.Q., BERPohl, F., Ströhle, A., Stoy, M., Puls, I., Hägele, C., Wrase, J., Büchel, C., Heinz, A. *Psychopharmacology* **205** (2), 261-71 (2009).

70%: Durchführung von fMRT-Messungen und Blutabnahmen, statistische Auswertung, Schreiben des Manuskriptentwurfes und substantielle Mitwirkung an der Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form.

2. Childhood methylphenidate treatment of ADHD and response to affective stimuli. Schlochtermeyer, L., Stoy, M., Schlagenhaut, F., Wrase, J., Park, S.Q., Friedel, E., Huss, M., Lehmkuhl, U., Heinz, A., Ströhle, A. *European Neuropsychopharmacology* **21** (8), 646-54 (2011).

30%: Durchführung von fMRT-Messungen, statistische Auswertung, substantielle Mitwirkung an Entwurf und Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form.

3. Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to aripiprazole: effects on working memory dependent functional activation. Schlagenhaut, F., Dinges, M., Beck, A., Wüstenberg, T., Friedel, E., Dembler, T., Sarkar, R., Wrase, J., Gallinat, J., Juckel, G., Heinz, A. *Schizophrenia Research* **118** (1-3), 189-200 (2010).

30%: Durchführung von fMRT-Messungen, statistische Auswertung, substantielle Mitwirkung an Entwurf und Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form.

Eva Friedel

Prof. Dr. Andreas Heinz

8. Ausgewählte Publikationen

8.1 5-HTT genotype effect on prefrontal-amygdala coupling differs between major depression and controls.

Friedel, E., Schlagenhaut, F., Sterzer, P., Park, S.Q., BERPohl, F., Ströhle, A., Stoy, M., Puls, I., Hägele, C., Wrase, J., Büchel, C., Heinz, A. *Psychopharmacology* **205** (2), 261-71 (2009). **2010 Impact Factor:** 3.817

8.2 Childhood methylphenidate treatment of ADHD and response to affective stimuli.

Schlochtermeier, L., Stoy, M., Schlagenhaut, F., Wrase, J., Park, S.Q., Friedel, E., Huss, M., Lehmkuhl, U., Heinz, A., Ströhle, A. *European Neuropsychopharmacology* **21** (8), 646-54 (2011). **2010 Impact Factor:** 4.201

8.3 Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to aripiprazole: effects on working memory dependent functional activation.

Schlagenhaut, F., Dinges, M., Beck, A., Wüstenberg, T., Friedel, E., Dembler, T., Sarkar, R., Wrase, J., Gallinat, J., Juckel, G., Heinz, A. *Schizophrenia Research* **118** (1-3), 189-200 (2010). **2010 Impact Factor:** 4.374

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

ORIGINALARBEITEN

Huys, QJM, Cools, R, Gölzer, M, Friedel, E., Heinz, A. Dolan, R., Dayan. Disentangling the roles of approach, activation and valence in instrumental and pavlovian responding. *P. PLoS Comp Biol* **7** (4), e1002028 (2011).

Schlagenhauf F., Dinges M., Beck A., Wustenberg T., Friedel E., Dembler T., Sarkar R., Wrase J., Gallinat J., Juckel G., Heinz A. Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to aripiprazole: effects on working memory dependent functional activation. *Schizophrenia Research*, **118** (1-3), 189-200 (2010).

Schlochtermeyer, L., Stoy, M., Schlagenhaut, F., Wrase, J., Park, S. Q., Friedel, E., Huss, M., Lehmkuhl, U., Heinz, A., Ströhle, A. Childhood methylphenidate treatment of ADHD and response to affective stimuli. *European Neuropsychopharmacology* **21** (8), 646-54 (2010).

Friedel, E. & Heinz, A. Genetic, epigenetic, and environmental factors in serotonin associated disease conditions Chapter 4.12 , Pages 731-748 in: *Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin*, **Vol 21** (2010) Edited by: Christian P. Müller and Barry L. Jacobs. ISBN: 978-0-12-374634-4.

Friedel, E. & Heinz, A. Serotonin dysfunction in alcoholism. Chapter 2 in: *Suicidal Behavior in Alcohol and Drug Abuse and Dependence*. (1 edition: July 2010). Edited by Leo Sher and Alexander Vilens. Nova Science Publishers.

Friedel, E.; Schlagenhaut, F.; Sterzer, P.; Park, SQ.; Bempohl, F.; Stroehle, A.; Stoy, M.; Puls, I.; Haegeler, C., Wrase, J.; Buechel, C.; Heinz, A. 5-HTT genotype effect on prefrontal-amygdala coupling differs between major depression and controls. *Psychopharmacology* **205**, 261–271 (2009).

Stevens A, Friedel E, Mehren G, Merten, T. Malingering and uncooperativeness in psychiatric and psychological assessment: Prevalence and effects in a German sample of claimants. *Psychiatry Research* **157**, 291- 200 (2008).

Merten T, Friedel E, Stevens A. Die Authentizität der Beschwerdenschilderung in der neurologisch-psychiatrischen Begutachtung. *Praxis der Rechtspsychologie* **17** (1), 140-155 (2007).

Merten T, Friedel E, Mehren G, Stevens A. Über die Validität von Persönlichkeitsprofilen in der nervenärztlichen Begutachtung (Negative response bias and the validity of personality profiles in neuropsychiatric assessment). *Nervenarzt*. **78**, 511-520 (2007).

Merten, T., Friedel, E., Stevens, A. Eingeschränkte Kooperativität in der neurologisch-psychiatrischen Begutachtung: Schätzung zur Auftretenshäufigkeit an einer Begutachtungspopulation. *Versicherungsmedizin* **58** (1), 19-21 (2006).

Karim, A.A., Schüler, A., Hegner, Y., Friedel, E., Godde, B. Facilitating effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on tactile perceptual learning. *Journal of Cognitive Neuroscience* **18** (9), 1577-1585 (2006).

Karim, A.A., Kammer, T., Lotze, M., Hinterberger, T., Godde, B., Friedel, E., Cohen, L., Birbaumer, N. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on tactile learning. *Journal of Psychophysiology*, **17**, 158 (2003).

KONGRESSBEITRÄGE

Friedel, E., A. Pankow, A. Beck, A. Heinz, F. Schlagenhauf. Unterschiede in der emotionalen Verarbeitung zwischen schizophrenen Patienten und Gesunden – eine fMRT Studie. *DGPPN-Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde*, 25.-28. November 2009.

Goelzer, M., Q. Huys, R. Cools, E. Friedel, A. Heinz, R. Dolan, P. Dayan. Dissociating the role of appetitive and aversive systems in the genesis of major depressive disorder. *DGPPN-Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde*, 25.-28. November 2009.

Beck, A., L. Deserno, F. Schlagenhauf, M. Kröger, E. Friedel, S. Park, T. Kahnt, A. Heinz, J. Wrase. Defizite im Reversal Learning bei alkoholabhängigen Patienten – eine fMRT Studie. *DGPPN-Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde*, 25.-28. November 2009.

Friedel E., Schlagenhauf F., Park S.Y., Kahnt T., Wrase J., Ströhle A., Heinz A. Amygdala-orbitofrontal connectivity and 5-HTT genotype effects in healthy controls and patients with major depression. *Second Meeting of West European Societies of Biological Psychiatry*, 13.–15. Dezember 2007.

A. Stevens, E. Friedel, B. Liske. Messbare Anstrengungsbereitschaft und ihre Korrelation mit psychologischen Testleistungen *DGPPN-Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde*, 23.-26. November 2005.

Karim, AA., Schueler, A., Friedel, E., Hegner, Y. Li, Godde, B. Effects of transcranial magnetic stimulation (tms) on tactile perceptual learning. *6th meeting of the German Neuroscience Society and 30th Göttingen Neurobiology Conference*, 17.-20. Februar 2005.

Selbstständigkeitserklärung

Ich, Eva Friedel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Genetische und pharmakologische Einflüsse auf die Verarbeitung affektiver Informationen und das Arbeitsgedächtnis – drei funktionelle MRT Studien an drei klinischen Populationen und Gesunden“ selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin den 01.06.2012

Eva Friedel

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Andreas Heinz für die Bereitstellung seiner umfangreichen Erfahrung und seiner Kenntnisse bei der Planung und Publikation der Studien. Ich bin dankbar für seinen beständigen, uneingeschränkten Rückhalt bei der Überwindung der zahlreichen Schwierigkeiten und dem Aufzeigen der Möglichkeiten, die sich aus diesen ergaben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. Florian Schlagenhaut für seine geduldige Anleitung, die kompetente Beratung und die beständigen methodischen und inhaltlichen Verbesserungen und Anregungen über den gesamten Studienverlauf. Für seine einfach großartige Betreuung der Doktorarbeit bin ich sehr dankbar.

Außerdem gilt mein Dank Prof. Dr. Philipp Sterzer, der diese Arbeit durch stetig neue Ideen, die richtigen Fragen und methodischen Möglichkeiten erheblich bereichert hat.

Prof. Dr. Felix BERPohl und Prof. Dr. Ströhle danke ich für die aufschlussreichen Gespräche und die Mitarbeit an dieser Studie.

Ich danke der AG Bildgebung: Anne Pankow für ihre Tatkraft, Anne Beck, Meline Stoy, André Wittman, Lorna Schlochtermeyer, Claudia Hägele und Gabriela Rosenblau für die Hilfe bei der Rekrutierung und Messung der Probanden.

Ich danke dem Labor für Genetik: Prof. Dr. Imke Puls, Dr. rer. nat. Werner Kitzrow, Sarina Richter und dem Labor von PD. Dr. Sander für die Sequenzierung der Blutproben und die kompetente Beratung zu jeder Zeit.

Meiner Familie und meinem Freund danke ich für die rückhaltlose Unterstützung und liebevolle Begeisterung während den zahlreichen Phasen meiner Ausbildung.

Die Dissertation wurde unterstützt durch den Emanuela Dalla Vecchia-Preis 2009 für Studierende als Teil der DGPPN-Stiftung für seelische Gesundheit und Stiftung Depressionsforschung.