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

DISSERTATION

# Genetische und pharmakologische Einflüsse auf dopaminerge Hirnprozesse bei schizophrenen Patienten und Gesunden - drei fMRT-Studien

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Katharina Schmack
aus Erlangen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Gallinat
2. Prof. Dr. med. U. Hegerl
3. Priv.-Doz. Dr. C. Mulert

Datum der Promotion: 20. November 2009

**Abstract**

Die dopaminerge Dysfunktion ist ein zentrales Konzept in Pathogenesemodellen der Schizophrenie. Hierbei werden Störungen des Belohnungssystems und Beeinträchtigungen der präfrontalen Kognition als Erklärung für Positiv-, Negativ- und kognitive Symptome herangezogen. Gegenstand der vorliegenden Publikationsdissertation waren krankheitsbedingte Veränderungen sowie pharmakologische und genetische Modulationen dieser beiden Netzwerke. Mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) wurden schizophrene Patienten und gesunde Kontrollen untersucht. Ferner wurde der Val$^{158}$Met-Polymorphismus der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) bestimmt, welcher an interindividuelle Unterschiede im Dopaminabbau geknüpft ist. Es zeigte sich, dass die Verarbeitung von Belohnung mit dem Genotyp interagierte und bei schizophrenen Patienten gestört war. Außerdem ging bei schizophrenen Patienten die Umstellung von konventionellen Antipsychotika auf Olanzapin mit veränderten Aktivierungen im Präfrontalkortex während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe einher. Die vorliegenden Arbeiten bestätigen eine Dysfunktion des dopaminergen Belohnungssystems und der präfrontalen Kognition in der Schizophrenie und zeigen, dass Faktoren, die mit dem Dopaminhaushalt interagieren, dabei in signifikanter Weise die Informationsverarbeitung im Gehirn beeinflussen.

**Abstract**

Dopaminergic dysfunction is a central concept in pathogenetic models of schizophrenia. Disturbances of the reward system and impairments of prefrontal cognition serve as explanatory framework for positive, negative and cognitive symptoms. The subject of the present dissertation were disease-related alterations and pharmacological and genetic modulations of these two networks. Using functional magnetic resonance imaging (fMRI) schizophrenic patients and healthy controls were examined. In addition, the val-$^{158}$met-polymorphism of the catechol-O-methyltransferase (COMT) was analysed, which is associated to interindividual differences in dopamine breakdown. It was shown that reward processing interacted with genotype and was disturbed in schizophrenic patients. Furthermore, switching schizophrenic patients from conventional antipsychotics to olanzapine was accompanied by changes of prefrontal activations during a working memory task. The present findings confirm a dysfunction of the dopaminergic reward system and of prefrontal cognition in schizophrenia and show, that factors that interact with dopamine metabolism influence information processing in the brain in a significant manner.

# Inhaltsverzeichnis

**1 Einleitung** **5**

**2 Zielstellung** **6**

**3 Methodik** **7**

3.1 Studiendesign . . . . . 7

3.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie . . . . . 7

3.3 Statistische Datenanalyse . . . . . 8

**4 Ergebnisse** **9**

**5 Diskussion** **11**

**6 Literatur** **14**

**7 Anteilserklärung** **16**

**8 Ausgewählte Publikationen** **17**

8.1 Catechol-O-methyltransferase val158met genotype influences neural processing of reward anticipation . . . . . 17

8.2 Reward feedback alterations in unmedicated schizophrenia patients: relevance for delusions . . . . . 25

8.3 Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to olanzapine: effects on bold response during attention and working memory . . . . . 33

**Lebenslauf** **44**

**Komplette Publikationsliste** **45**

**Selbstständigkeitserklärung** **46**

**Danksagung** **47**

# 1 Einleitung

Die Schizophrenie ist mit einer Lebenszeitprävalenz von einem Prozent eine häufige Erkrankung, die trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten in etwa einem Drittel Fälle einen chronischen Verlauf nimmt. Neben Halluzinationen und Wahn, die man als Positivsymptome bezeichnet, gehören zum Krankheitsbild auch kognitive Störungen sowie Affektverflachung und Antriebsverlust, welche unter dem Begriff Negativsymptomatik erfasst werden. Die Ätiologie ist unbekannt, aktuell geht man von einem komplexen Verursachungsmuster aus, bei dem verschiedene Suszebilitätsgene mit Umweltfaktoren wechselwirken und es zu einem Ungleichgewicht im Neurotransmitterhaushalt kommt. Als bedeutsames Pathogenesemodell ist an dieser Stelle die Dopaminhypothese zu nennen. Sie gründet auf der antipsychotischen Wirksamkeit von Pharmaka, die als Antagonisten an Dopaminrezeptoren agieren [1], und postuliert eine Dysbalance zwischen verschiedenen dopaminergen Systemen, denen eine Rolle in der Symptomentstehung zugeschrieben wird [2].

Auf der Suche nach Kandidatengenen ist unter anderem das COMT-Gen in den Fokus gerückt. Es kodiert für ein dopaminabbauendes Enzym, die Catechol-O-Methyltransferase (COMT), und enthält den weit verbreiteten $Val^{158}$Met-Polymorphismus, der an unterschiedliche Enzymfunktionen geknüpft ist. Im Vergleich zu $Val^{158}$-Homozygoten zeigen $Met^{158}$-Homozygote eine um 35%-50% niedrigere zerebrale COMT-Aktivität, was vermutlich zu höheren extrasynaptischen Dopaminspiegeln führt. Heterozygote weisen dabei eine intermediäre Enzymaktivität auf [3]. Für das $Val^{158}$-Allel wurde wiederholt ein Zusammenhang zur Schizophrenie vorgeschlagen, zahlreiche Assoziations- und Kopplungsstudien haben jedoch teils widersprüchliche Ergebnisse geliefert [4]. Unabhängig davon wurden aber mehrfach Einflüsse des $Val^{158}$Met-Polymorphismus auf bestimmte zerebrale Verarbeitungsprozesse demonstriert, die bei schizophrenen Patienten spezifisch gestört sind [5, 6]. Erkenntnisse solcher Art tragen zu einem besseren Verständnis von dopaminabhängigen Hirnsystemen und deren Dysfunktion in der Schizophrenie bei, da die funktionellen Auswirkungen dieses Polymorphismus auf molekularer Ebene gut belegt sind. Dabei wird der COMT vor allem im Kortex ein direkter Einfluss auf den Dopaminabbau zugestanden, wohingegen ihre Bedeutung auf subkortikaler Ebene eher indirekter Natur zu sein scheint [7].

Das dopaminerge Belohnungssystem ist in diesem Kontext von besonderem Interesse. Es wird durch primäre und sekundäre Verstärker wie Essen und Geld angeregt und lenkt die Aufmerksamkeit auf relevante Stimuli. In elektrophysiologischen Experimenten bei Tieren und funktionellen Bildgebungsstudien bei Menschen konnten verschiedene neuronale Korrelate für die einzelnen Phasen von Belohnung identifiziert werden: kündigt sich eine Belohnung an, so verzeichnet man erhöhte dopaminerge Aktivität im ventralen Striatum (VS) [8, 9]; tritt dann die Belohnung ein, so zeigt sich ebenfalls vermehrte Aktivität im VS [10], aber auch im medialen präfrontalen Kortex (MPFC) [11]. Bei schizophrenen Patienten fanden sich verminderte Aktivierungen im VS während der Anzipationsphase, welche als mögliches Korrelat der klinisch beobachtbaren Motivationsstörung interpretierbar sind [12]. Das dopaminerge Belohnungssys-

tem wird aber auch im Zusammenhang mit Positivsymptomen diskutiert. So lässt sich Wahn als eine Überreaktivität des Belohnungssystems auf unbedeutsame Reize konzeptualisieren [13] und gesunde Probanden, denen die psychoseinduzierende Substanz Ketamin verabreicht worden war, zeigten eine Hyperaktiverung des PFC bei nicht-überraschender Rückmeldung in einer assoziativen Lernaufgabe [14].

Die dopaminerge Dysfunktion wird ebenfalls als Erklärung für kognitive Störungen herangezogen. Von zentraler Bedeutung ist hierbei das Arbeitsgedächtnis, worunter man die Fähigkeit versteht, Informationen kurzzeitig vor dem inneren Auge präsent zu halten [15]. Es bildet die Grundlage für komplexe Kognitionen und kontrollierte Handlungen und hängt von der Funktion des Präfrontalkortex (PFC) ab. Bei der Schizophrenie finden sich regelmäßig Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnis [16], die mit dysfunktionellen Aktivierungen im dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC) einhergehen [17]. Eine schlüssige Erklärung hierfür liefert das Postulat eines präfrontalen Dopamindefizites, welches durch eine Reihe von indirekten Evidenzen gestützt wird. Beispielsweise konnte wiederholt gezeigt werden, dass das $Met^{158}$-Allel der COMT, das vermutlich mit höheren extrazellulären Dopaminspiegeln einhergeht, an eine effektivere präfrontale Leistung gekoppelt ist [5,6]. Da atypische Antipsychotika wie Olanzapin und Risperidon im Gegensatz zu konventionellen Präparaten wie Haloperidol im Tiermodell zu einer Erhöhung der präfrontalen Dopaminspiegel führen [18, 19], ist demnach zu erwarten, dass sie sich vorteilhaft auf die präfrontale Kognition auswirken.

# 2 Zielstellung

Die vorliegenden Arbeiten sollten einen Beitrag zu einem besseren Verständnis des dopaminergen Belohnungssystems und Arbeitsgedächtnisses sowie deren Dysfunktion in der Schizophrenie leisten. Besonderes Augenmerk galt hierbei den Einflüssen von dopaminerger Genetik und antipsychotischer Medikation. Als Methode wurde die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) gewählt, die zerebrale blood-oxygen-level-dependent-(BOLD-)Anworten aufzeichnet und über den Mechanismus der neurovaskulären Kopplung Rückschlüsse auf neuronale Aktivitäten zulässt. Im Einzelnen sollten folgende Fragen geklärt werden: (1) Welchen Einfluss hat der $Val^{158}$Met-Genotyp der COMT auf die Verarbeitung von antizipierter Belohnung und Bestrafung? (2) Ist bei schizophrenen Patienten die Verarbeitung von Belohnung und Bestrafung gestört, und falls ja, lässt sich ein Zusammenhang zur Wahnsymptomatik nachweisen? (3) Welche Bedeutung hat die Art der antipychotischen Medikation bei schizophrenen Patienten in Bezug auf die gestörten präfrontalen Aktivierungen bei Arbeitsgedächtnisaufgaben?

# 3 Methodik

## 3.1 Studiendesign

**Studie 1** Für die erste Studie wurden 44 gesunde Teilnehmer untersucht. Zunächst wurde aus venösem Blut der $Val^{158}$Met-Polymorphismus des COMT-Gens (rs4680) bestimmt. Dann wurde mit fMRT die zerebrale BOLD-Antwort der Teilnehmer aufgezeichnet, während sie ein Belohnungsparadigma ausführten.

**Studie 2** In die zweite Studie wurden 15 unmedizierte schizophrene Patienten sowie 15 nach Alter, Geschlecht und Händigkeit gematchte gesunde Kontrollen eingeschlossen. Die Stärke der Wahnsymptomatik wurde bei den Patienten mittels des Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) quantifiziert [20]. Mit fMRT wurde die zerebrale BOLD-Antwort der Teilnehmer gemessen, während sie das gleiche Belohnungsparadigma wie in der ersten Studie absolvierten.

**Studie 3** An der dritten Studie nahmen 10 schizophrene Patieten und 10 nach Alter, Geschlecht und Händigkeit gematchte gesunde Kontrollen teil. Alle Teilnehmer wurden zu zwei Zeitpunkten T1 und T2 im Abstand von etwa vier Wochen mit fMRT untersucht, während sie 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 Olanzapin 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 auf einem PC gezeigt und über ein optisches System an einen Spiegel an der Kopfspule projiziert, sodass die Probanden die Präsentation während des Scanvorgangs betrachten konnten.

**Belohnungsparadigma** Die Teilnehmer an der ersten und der zweiten Studie führten im Scanner eine modifizierte Version der „monetary incentive delay (MID) task“ [21] aus. Es handelt sich hierbei um ein Geldgewinnspiel, das aus 2 Durchgängen à 72 Runden besteht. Jede Runde beginnt mit der Antizipationsphase, in der dem Probanden ein geometrisches Symbol präsentiert wird, das ihm eine Gewinn-, Verlust- oder Neutralrunde ankündigt („Gewinnantizipation“, „Verlustantizipation“ oder „Neutralantizipation“). Im Anschluss daran erscheint nach einem variablen Zeitintervall ein Zielstimulus, den der Proband möglichst schnell mit einem Knopfdruck beantworten muss. Falls diese Reaktion innerhalb eines bestimmten Zeitfensters erfolgt, so gewinnt er entweder einen bestimmten Geldbetrag („erfolgreicher Gewinn“) oder

sein Kontostand bleibt gleich („erfolgreiche Verlustvermeidung“), je nach Art des vorangegangenen Antizipationssymboles. Erfolgt der Knopfdruck jedoch zu spät, so bleibt der Kontostand entweder gleich („erfolgloser Gewinn“) oder der Proband verliert er einen bestimmten Betrag („erfolglose Verlustvermeidung“). In einer Neutralrunde bleibt der Kontostand unabhängig von der Reaktionszeit unverändert. Die Feedbackphase, in der dem Probanden der aktuelle Gewinn bzw. Verlust sowie der Gesamtkontostand angezeigt wird, schließt die Runde ab. Nach der Untersuchung wird den Probanden das gewonnene Geld in bar ausgezahlt.

**Arbeitsgedächtnisparadigma** In Studie 3 kam im Scanner das „n-back“-Paradigma mit zwei Bedingungen zur Anwendung: 1) In der „2-back“-Aufgabe sieht der Proband ein 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 jedesmal 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 Datenanalyse

**Allgemeines** Die fMRT-Daten wurden in SPM5 (`http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm`) ausgewertet. Die Vorverarbeitung umfasste Realignment, örtliche Normalisierung und Smoothing, die Aufnahmen des Belohnungsparadigmas wurden zusätzlich für Slice Timing korrigiert. Im Rahmen des Allgemeinen Linearen Modells wurden die Daten voxelweise zunächst auf Probandenebene (first level) analysiert. Erstellt wurden dabei sowohl Nulllinien-Kontrastbilder, die eine Bedingung mit der Nulllinie vergleichen, als auch differenzielle Kontrastbilder, die zwei Bedingungen miteinander vergleichen. In Abhängigkeit von der Fragestellung wurden diese Kontrastbilder dann auf Gruppenebene (second level) ausgewertet. Zur Korrektur für multiples Testen wurde die in SPM5 implementierte familywise-error-(FWE-)Prozedur angewandt.

**Studie 1** Um Aktivierungen während der Ankündigung von Gewinn und Verlust zu detektieren wurden die entsprechenden Nulllinien-Kontrastbilder einer second-level-Analyse mit dem Zufallsfaktor „Subjekt“ unterzogen. Um den vermuteten Einfluss des $Val^{158}Met$-Genotypen auf die BOLD-Signale während der Antizipation von Gewinn und Verlust darzustellen, wurde die $Met^{158}$-Allelanzahl mit den individuellen differenziellen Kontrastbildern aus der Antizipationsphase korreliert („Gewinnantizipation minus Neutralantizipation“ und „Verlustantizipation minus Neutralantizipation“). Geleitet von der Annahme, dass subkortikale Effekte des COMT-Genotyps das Ergebnis von kortikaler Modulation ist, wurde außerdem die kontextspezifische Konnektivität der kortikalen Regionen, die einen Genotypeffekt zeigten, analysiert. Hierfür wurden „psychophysiological interactions (PPI)“ [22] zwischen dem Zeitverlauf der kortikalen Region und der psychologischen Antizipationsvariable für Gewinn und Verlust berechnet und als erklärende Kovariate in eine separate Analyse einbezogen.

**Studie 2** Die individuellen Nulllinien-Kontrastbilder der Feedbackphase wurden in einer second-level-Analyse mit dem Zufallsfaktor „Subjekt“ ausgewertet. Um für Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen zu testen, wurden verschiedene post-hoc T-Tests durchgeführt („erfolgreiches Outcome minus erfolgloses Outcome“, „erfolgreicher Gewinn minus erfolgloser Gewinn“ und „erfolgreiche Verlustvermeidung minus erfolglose Verlustvermeidung“). Außerdem wurde für die Patientengruppe die Unterskala „Wahnsymptome“ des PANSS als erklärende Kovariate in eine separate second-level-Analyse eingeschlossen. Ferner wurden Gruppenunterschiede in der funktionellen Konnektivität berechnet. Hierfür für jeden Probanden der Zeitverlauf aus dem individuellen peak voxel im MPFC extrahiert und als erklärende Kovariate in einer separaten Analyse berücksichtigt.

**Studie 3** Die fMRT-Daten im 2x2x2-Design (Aufgabe x Zeitpunkt x Gruppe) wurden in einer Zweiphasenprozedur für repeated-measures ANOVAs mit partionierten Fehlern analysiert [23]. Dafür wurden in einer first-level-Analyse 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 second-level-Analysen wurden dann alle Haupteffekte, Zweifachinteraktionen sowie die Dreifachinteraktion auf Gruppenebene für das gesamte Gehirn berechnet. In einer weiteren Analyse wurden die Aktivierungen im DLPFC für die „2-back“- und die „0-back“-Aufgabe getrennt. Hierfür wurden die durchschnittlichen Parameterschätzer aus den Nulllinien-Kontrastbildern extrahiert und in einem einschrittigen 2x2x2 ANOVA-Design untersucht.

# 4 Ergebnisse

**Studie 1** Wie mehrfach vorbeschrieben fanden sich bilaterale Aktivierungen im ventralen Striatum (VS) sowohl während der Antizipation von Gewinn als auch während der Antizipation von Verlust, wobei zwischen den beiden Bedingungen keine statistischen Unterschiede nachweisbar waren. Die durch die Verlustantizipation hervorgerufenen Aktivierungen im VS korrelierten auf der rechten Seite signifikant und auf der linken Seite trendweise mit dem COMT-Genotypen. Dabei aktivierten $Met^{158}$-Homozygote stärker als $Val^{158}$-Homozygote, Heterozygote lagen dazwischen (Abbildung 1). Im rechten und linken Temporalkortex sowie im rechten Thalamus gab es Cluster, die ebenfalls signifikant mit der $Met^{158}$-Allel-Anzahl korrelierten. In keiner Region bestand jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen COMT-Genotypen und den Aktivierungen während der Antizipation von Gewinn. Die Konnektivitätsanalyse zeigte einen signifikanten Beitrag der Antizipation von Verlust zur Konnektivität von Temporalkortex zu VS. Diese Beziehung korrelierte trendweise mit der $Met^{158}$-Allel-Anzahl.

**Studie 2** Schizophrene Patienten zeigten gegenüber gesunden Kontrollen verminderte Aktivierungen im MPFC und VS bei erfolgreichem versus erfolglosem Outcome. Im MPFC war

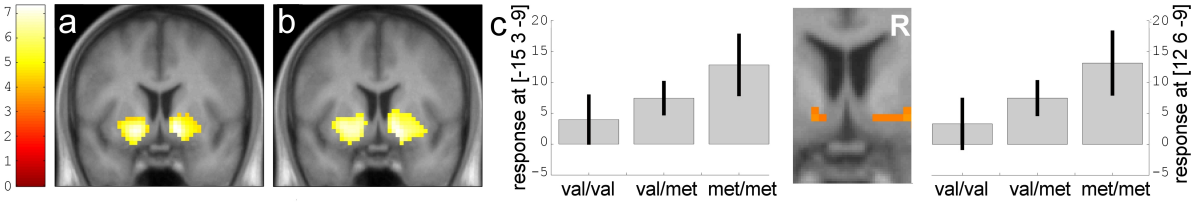


**Abbildung 1:** Aktivierungen im ventralen Striatum bei der Antizipation von Gewinn und Verlust und Korrelation mit Met$^{156}$-Allel-Anzahl. Darstellung bei p<0.05 (FWE-korrigiert). (a) Ausgeprägte Aktivierungen im ventralen Striatum bei der Antizipation von monetärem Gewinn. (b) Ähnliches Aktivierungsmuster bei der Antizipation von monetären Verlust. (c) Korrelation zwischen Met$^{158}$-Allel-Anzahl und fMRT-Signal bei der Antizipation von monetärem Verlust (*Mitte*). Signifikante Beziehung auf der rechten Seite (*rechts*), Trend auf der linken Seite (*links*).

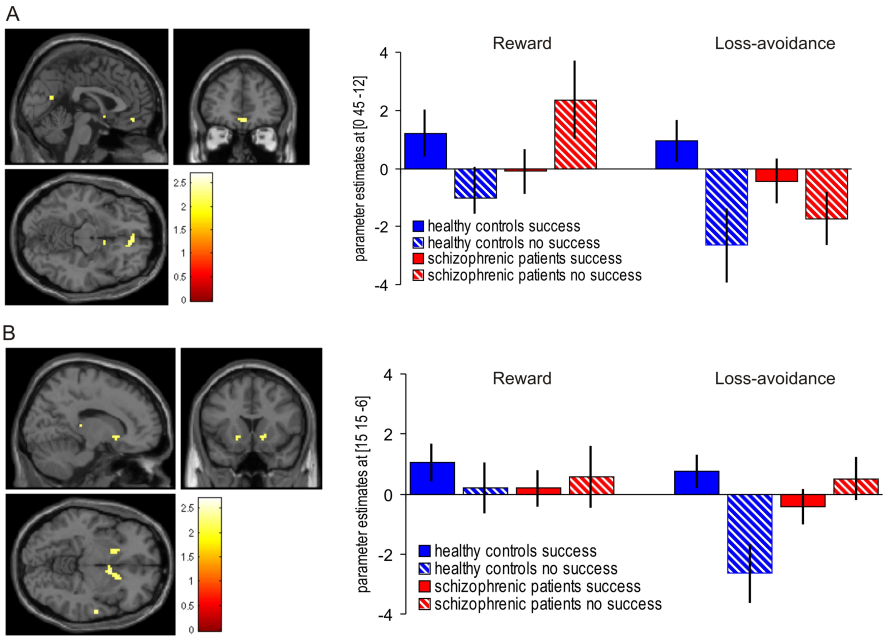


**Abbildung 2:** Gruppenunterschied zwischen schizophrenen Patienten gesunden Kontrollen während Feedbackpräsentation im MPFC (a) und VS (b). *Links:* Stärkere Aktivierungen in der Kontrollgruppe bei erfolgreichem versus erfolglosem Outcome. Darstellung bei T>2. *Rechts:* Balkendiagramm der Parameterschätzer für die einzelnen Feedbackkontraste. Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler.

dabei vor allem die Verarbeitung von Gewinn betroffen, während im VS die Verarbeitung von Verlust zu veränderten Aktivierungen führte (Abbildung 2).

In der Patientengruppe waren höhere Punktzahlen auf der Wahnsymptomskala mit kleineren Unterschieden zwischen den MPFC-Aktivierungen bei erfolgreicher und erfolgloser Verlustvermeidung assoziiert. Die funktionelle Konnektivität zwischen dem MPFC und dem VS war in der Patientengruppe signifikant schwächer als in der Kontrollgruppe.

**Studie 3** Für den differenziellen Kontrast „2-back minus 0-back“ fanden sich Aktivierungen im vorbeschriebenen Arbeitsgedächtnisnetzwerk bestehend aus beidseitigem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), beidseitigem parietalem Kortex und linker BA 47. Außerdem zeigte sich eine Minderaktivierung bei den Patienten im Sinne einer Interaktion Aufgabe x Gruppe im linken parietalen Kortex sowie beidseits im DLPFC (Abbildung 3). In der voxelbasierten Analyse über das gesamte Gehirn fanden sich keine weiteren Haupteffekte oder

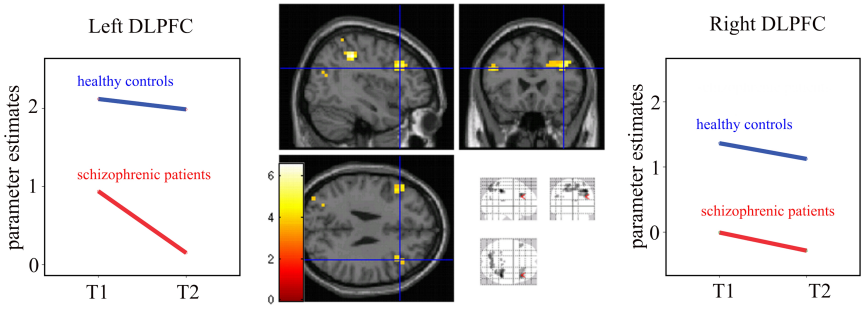


**Abbildung 3:** Verminderte Aktivierungen im DLPFC beidseits bei schizophrenen Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen *Mitte:* Interaktion Gruppe x Aufgabe. Darstellung bei $p<0.001$. *Rechts und links:* Parameterschätzer der Nulllinienkontraste für alle Bedingungen

Interaktionen. Um die Interaktion Gruppe x Aufgabe weiter aufzuklären, wurden im DLPFC die Nulllinienkontraste für die Arbeitsgedächtnis- und die Kontrollbedingung getrennt untersucht. Es zeigte sich, dass die Aktivierungen in der Gesundengruppe in der „2-back"-Aufgabe zum Zeitpunkt T1 signifikant größer waren als zum Zeitpunkt T2. In der Patientengruppe hingegen stiegen die Aktivierungen in der „0-back"-Aufgabe vom Zeitpunkt T1 zum Zeitpunkt T2 signifikant an.

## 5 Diskussion

**Genotyp und Belohnungssystem** Die Daten der ersten Studie zeigen, dass der Val$^{158}$Met-Genotyp der COMT die Verarbeitung von Belohnungsreizen im ventralen Striatum und im Temporalkortex beeinflusst. Das Met$^{158}$-Allel, das an einen langsameren Dopaminabbau geknüpft ist, ging dabei mit stärkeren Aktivierungen während verlustankündigender Stimuli einher. Für die Verarbeitung von Gewinnankündigung war hingegen kein signifikanter Effekt nachweisbar. Deshalb könnte das Met$^{158}$-Allel spezifisch an eine höhere Reaktivität gegenüber negativ besetzten Reizen gekoppelt sein. Passend dazu zeigten bei Met$^{158}$-Allelträgern stärkere fMRT-Antworten auf aversive Bilder [24] und Persönlichkeitszüge wie erhöhte Ängstlichkeit und erniedrigte Sensationssuche [25, 26].

Der Befund im VS steht im Einklang mit einer neueren Arbeit, die einen Genotypeffekt auf striatale Aktivierungen während der Erwartung des Ergebnisses in einer Schätzaufgabe berichtet [27]. Auf Grund des Vorkommens von hochaffinen Dopamintransportern (DAT) im Striatum wurde vorgeschlagen, dass die COMT striatale Dopaminspiegel über eine top-down-Modulation aus dem Kortex beeinflusst, da dort DAT in geringerer Dichte nachweisbar sind [28]. Diese Interaktion wurde in erster Linie für den PFC postuliert, in dem mehrfach ein Zusammenhang zwischen Val$^{158}$Met-Polymorphismus und fMRT-Aktivierungen nachgewiesen wurde [5, 24, 27]. Die Autoren der vorliegenden ersten Studie fanden keinen solchen Effekt und schlagen vor, dass die Betrachtung von konditionierten Symbolen nicht die höheren kognitiven Kapazitäten des PFC beansprucht.

Ein starker Einfluss des Genotypes zeigte sich jedoch im Temporalkortex, in einer Region, die für die Kopplung von emotionalen Stimuli an hochgradig prozessierte sensorische Reize

verantwortlich gemacht wird [29]. Gestützt durch die nachgewiesene Konnektivität zwischen Temporalkortex und VS sind die berichteten Daten deshalb mit einem Modell vereinbar, in dem hoch prozessierte Stimuli im Temporalkortex repräsentiert werden und das ventrale Striatum in Abhängigkeit eines gelernten Belohnungsinhaltes aktivieren. Der COMT-Genotyp und damit verbundene Unterschiede im Dopaminhaushalt scheinen also spezifisch mit der temporostriatalen Verarbeitung von antizipierten aversiven Ereignissen zu interagieren.

**Belohnungssystem und Wahn** Die zweite Studie offenbart, dass bei unmedizierten schizophrenen Patienten die Verarbeitung von Belohnung im VS und MPFC gestört ist. Eine Dysfunktion des VS während der Antizipation von Gewinn konnte bereits in Vorarbeiten gezeigt werden [12]. In der vorliegenden Arbeit war vor allem die Prozessierung des Outcomes von Verlust beeinträchtigt, was darauf deutet, dass Belohnungsankündigung und tatsächliche Belohnung im VS unterschiedlich beeinträchtigt sind. Für eine Störung des MPFC in der Schizophrenie gibt ebenfalls eine Reihe von Hinweisen [30]. Der erhobene Befund, dass im MPFC selektiv die Verarbeitung von Gewinn befallen war, passt zu einem Bericht, wonach schizophrene Patienten Schwierigkeiten beim Lernen aus positivem Feedback haben [31].

Ferner konnte in der zweiten Studie zum ersten Mal eine verminderte frontostriatale Konnektivität während eines Belohnungsparadigmas nachgewiesen werden. Dies ist kompatibel mit einer vorgeschlagenen frontobasalen Disruption in der Schizophrenie [32]. Betont werden muss dabei jedoch, dass funktionelle Konnektivität nicht mit anatomischen Verbindungen gleichzusetzen ist. Zwar wurden bei Primaten anatomische Verbindungen zwischen MPFC und VS nachgewiesen [33], jedoch ist es ebenfalls denkbar, dass eine funktionelle Konnektivität über geteilte Zwischenverbindungen mit einer dritten Region wie beispielsweise dem Mittelhirn zu Stande kommt. Der Befund reflektiert deshalb lediglich eine verminderte kortikobasale Kopplung.

Die Prozessierung von Verlustvermeidung im MPFC korrelierte mit der Stärke der Wahnsymptomatik, wobei wie erwartet höhere Punkte auf der Wahnsymptomskala mit kleineren Aktivierungsunterschieden zwischen erfolgreicher und erfolgloser Verlustvermeidung assoziiert waren. Da Gruppenunterschiede zwischen Gesunden und Schizophrenen in dieser Region die Verarbeitung von Gewinn betrafen, sollte der Befund jedoch vorsichtig interpretiert werden, bis eine Replikation in einer unabhängigen Stichprobe gelingt. Nichtsdestotrotz ist er konsistent mit der Hypothese, dass Wahn durch eine Überreaktivität des Belohnungssystems auf wenig bedeutsame Stimuli bedingt ist [13], die empirisch durch Untersuchungen an gesunden ketaminmedizierten Probanden gestützt wird [14].

**Arbeitsgedächtnis und Antipsychotika** Die dritte Studie bestätigte eine reduzierte Hirnaktivierung im DLPFC während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe bei schizophrenen Patienten, in Übereinstimmung mit einer neueren Metaanalyse [34]. Der Medikamentenwechsel von einem konventionellen Antipsychotikum auf die atypische Substanz Olanzapin hingegen führte zu

keiner nachweisbaren Veränderung des Signals. Darin unterscheidet sich Olanzapin von Risperidon, für welches höhere Hirnaktivierungen im DLPFC gezeigt wurden [35]. Unter Olanzapin fand sich jedoch eine signifikant niedrigere Aktivierung im Vergleich zu Kontrollen, die unter Haloperidol nicht zu verzeichnen war. Als die Arbeitsgedächtnisaufgabe und die Aufmerksamkeitsaufgabe getrennt wurde, fand sich eine Erklärung hierfür: die Aktivierungen, die durch die Aufmerksamkeitsaufgabe hervorgerufen werden, und die, so wie die meisten Studien, als Nulllinie genommen wurde, war unter Olanzapin stark angestiegen.

Aufgabenunspezifische Medikamenteneffekte auf Wachheit oder Hirndurchblutung liefern dabei keine Erklärung für diese Beobachtung: So waren die Reaktionszeiten und berichtete Schläfrigkeit unter konventioneller Medikation und Olanzapin gleich, ebenso die BOLD-Antwort im visuellen Kortex (siehe Publikation 3). Eine Reihe von Positronemissionstomographie-(PET-)Studien deuten auf einen präferenziellen Effekt von atypischen Antipsychotika auf die Ruhedurchblutung im DLPFC, wenn auch mit gemischten Ergebnissen (für eine Übersicht siehe Tabelle 4 in Publikation 3). Für einen Zusammenhang zur präfrontale Dopaminfreisetzung lassen sich indirekte Evidenzen aus dem Tiermodell heranziehen. So wurde gezeigt, dass atypische Substanzen die Dopaminfreisetzung im Präfrontalkortex stärker stimulieren als konventionelle [36] und dass eine stärkere Dopaminrezeptorstimulation die BOLD-Antwort beeinflusst [37].

Ein limitierender Faktor ist sicherlich die relativ geringe Stichprobengröße, weshalb eine Replikation in einer größeren Stichprobe wünschenswert ist. Jedoch minimierte das longitudinale Design interindividuelle Unterschiede und stärkt deshalb die Ergebnisse. Die Autoren konnten also zeigen, dass die antipsychotische Medikation ein wichtiger Faktor ist, der auf neuronalem Niveau bereits die Ausführung einer Aufmerksamkeitsaufgabe beeinflusst, und somit - abhängig von der Nulllinienauswahl - Messungen höherer kognitiver Funktionen bei schizophrenen Patienten.

**Schlussfolgerung** Die vorliegenden Arbeiten bestätigen eine Dysfunktion im dopaminergen Belohnungssystem und Arbeitsgedächtnis in der Schizophrenie. Faktoren, die mit dem Dopaminhaushalt interagieren, wie der $Val^{158}$Met-Polymorphismus und antipsychotische Medikation, beeinflussen dabei in signifikanter Weise die Informationsverarbeitung im Gehirn.

# 6 Literatur


[1] Carlsson A, Lindqvist M (1963): Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 20:140–144.

[2] Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991): Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148(11):1474–86.

[3] Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Herman MM, Apud J, Egan MF, Kleinman JE, Weinberger DR (2004): Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 75(5):807–821.

[4] Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR (2006): Catechol-O-methyltransferase, cognition, and psychosis: val158met and beyond. *Biol Psychiatry* 60(2):141–151.

[5] Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR (2001): Effect of COMT val108/158met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(12):6917–6922.

[6] Gallinat J, Bajbouj M, Sander T, Schlattmann P, Xu K, Ferro EF, Goldman D, Winterer G (2003): Association of the G1947A COMT (val(108/158)met) gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing. *Biol Psychiatry* 54(1):40–48.

[7] Sesack SR, Hawrylak VA, Matus C, Guido MA, Levey AI (1998): Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *J Neurosci* 18(7):2697–2708.

[8] Schultz W (1998): Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80(1):1–27.

[9] O'Doherty JP (2004): Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 14(6):769–776.

[10] Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P (2001): Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron* 30(2):619–639.

[11] Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D (2001): Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 12(17):3683–3687.

[12] Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Wüstenberg T, Villringer A, Knutson B, Wrase J, Heinz A (2006): Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage* 29(2):409–416.

[13] Kapur S (2003): Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160(1):13–23.

[14] Corlett PR, Honey GD, Aitken MRF, Dickinson A, Shanks DR, Absalom AR, Lee M, Pomarol-Clotet E, Murray GK, McKenna PJ, Robbins TW, Bullmore ET, Fletcher PC (2006): Frontal responses during learning predict vulnerability to the psychotogenic effects of ketamine: linking cognition, brain activity, and psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 63(6):611–621.

[15] Baddeley A (1992): Working memory. *Science* 255(5044):556–559.

[16] Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM (2008): Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* :1–17.

[17] Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR (2003): Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 160(12):2209–2215.

[18] Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin IA, Meltzer HY (2001): 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. *J Neurochem* 76(5):1521–1531.

[19] Kuroki T, Meltzer HY, Ichikawa J (1999): Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* 288(2):774–781.

[20] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13(2):261–276.

[21] Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D (2001): Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 21(16):RC159.

[22] Friston KJ, Buechel C, Fink GR, Morris J, Rolls E, Dolan RJ (1997): Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage* 6(3):218–229.

[23] Henson R, Penny W (2003): ANOVAs and SPM. Technical report, Wellcome Department of Imaging Neuroscience.

[24] Smolka MN, Schumann G, Wrase J, Grüsser SM, Flor H, Mann K, Braus DF, Goldman D, Büchel C, Heinz A (2005): Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *J Neurosci* 25(4):836–842.

[25] Enoch MA, Xu K, Ferro E, Harris CR, Goldman D (2003): Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatr Genet* 13(1):33–41.

[26] Lang UE, Bajbouj M, Sander T, Gallinat J (2007): Gender-dependent association of the functional catechol-O-methyltransferase val158met genotype with sensation seeking personality trait. *Neuropsychopharmacology* 32(9):1950–1955.

[27] Yacubian J, Sommer T, Schroeder K, Gläscher J, Kalisch R, Leuenberger B, Braus DF, Büchel C (2007): Gene-gene interaction associated with neural reward sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(19):8125–8130.

[28] Ciliax BJ, Drash GW, Staley JK, Haber S, Mobley CJ, Miller GW, Mufson EJ, Mash DC, Levey AI (1999): Immunocytochemical localization of the dopamine transporter in human brain. *J Comp Neurol* 409(1):38–56.

[29] Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y (2007): The enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain* 130(Pt 7):1718–1731.

[30] Ritter LM, Meador-Woodruff JH, Dalack GW (2004): Neurocognitive measures of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 68(1):65–73.

[31] Waltz JA, Frank MJ, Robinson BM, Gold JM (2007): Selective reinforcement learning deficits in schizophrenia support predictions from computational models of striatal-cortical dysfunction. *Biol Psychiatry* 62(7):756–764.

[32] Robbins TW (1990): The case of frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 16(3):391–402.

[33] Haber SN, McFarland NR (1999): The concept of the ventral striatum in nonhuman primates. *Ann N Y Acad Sci* 877:33–48.

[34] Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, Velligan DI (2005): Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 25(1):60–69.

[35] Honey GD, Bullmore ET, Soni W, Varatheesan M, Williams SC, Sharma T (1999): Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(23):13432–13437.

[36] Rowley HL, Needham PL, Kilpatrick IC, Heal DJ (2000): A comparison of the acute effects of zotepine and other antipsychotics on rat cortical dopamine release, in vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 361(2):187–192.

[37] Dixon AL, Prior M, Morris PM, Shah YB, Joseph MH, Young AMJ (2005): Dopamine antagonist modulation of amphetamine response as detected using pharmacological mri. *Neuropharmacology* 48(2):236–245.

# 7 Anteilserklärung

Katharina Schmack hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

1. Schmack K, Schlagenhauf F, Sterzer P, Wrase J, Beck A, Dembler T, Kalus P, Puls I, Sander T, Heinz A, Gallinat J (2008): Catechol-O-methyltransferase val158met genotype influences neural processing of reward anticipation. Neuroimage 42(4): 1631–1638.

   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. Schlagenhauf F, Sterzer P, Schmack K, Ballmaier M, Koslowski M, Wrase J, Gallinat J, Heinz A (2009): Reward feedback alterations in unmedicated schizophrenia patients: relevance for delusions. Biological Psychiatry, elektronische Vorabveröffentlichung.

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

3. Schlagenhauf F, Wüstenberg T, Schmack K, Dinges M, Wrase J, Koslowski M, Kienast T, Bauer M, Gallinat J, Juckel G, Heinz A (2008): Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to olanzapine: effects on bold response during attention and working memory. European Neuropsychopharmacology 18(8): 589–599.

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

Katharina Schmack Prof. Dr. Jürgen Gallinat

# 8 Ausgewählte Publikationen

Die Seiten 17-43 umfassen folgende Originalartikel:

1. Schmack K, Schlagenhauf F, Sterzer P, Wrase J, Beck A, Dembler T, Kalus P, Puls I, Sander T, Heinz A, Gallinat J (2008): Catechol-O-methyltransferase val158met genotype influences neural processing of reward anticipation. Neuroimage 42(4): 1631–1638.

2. Schlagenhauf F, Sterzer P, Schmack K, Ballmaier M, Koslowski M, Wrase J, Gallinat J, Heinz A (2009): Reward feedback alterations in unmedicated schizophrenia patients: relevance for delusions. Biological Psychiatry, elektronische Vorabveröffentlichung.

3. Schlagenhauf F, Wüstenberg T, Schmack K, Dinges M, Wrase J, Koslowski M, Kienast T, Bauer M, Gallinat J, Juckel G, Heinz A (2008): Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to olanzapine: effects on bold response during attention and working memory. European Neuropsychopharmacology 18(8): 589–599.

## Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen wird mein Lebenslauf in der elektronischen Version der Dissertation nicht veröffentlicht.

# Komplette Publikationsliste

## Orginalarbeiten

Schmack K, Schlagenhauf F, Sterzer P, Wrase J, Beck A, Dembler T, Kalus P, Puls I, Sander T, Heinz A and Gallinat J (2008): Catechol-O-methyltransferase val158met genotype influences neural processing of reward anticipation. *Neuroimage* 42(4): 1631–1638.

Schlagenhauf F, Sterzer P, Schmack K, Ballmaier M, Koslowski M, Wrase J, Gallinat J, Heinz A (2009): Reward feedback alterations in unmedicated schizophrenia patients: relevance for delusions. *Biological Psychiatry*, elektronische Vorabveröffentlichung.

Schlagenhauf F, Wüstenberg T, Schmack K, Dinges M, Wrase J, Koslowski M, Kienast T, Bauer M, Gallinat J, Juckel G and Heinz A (2008): Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to olanzapine: effects on bold response during attention and working memory. *European Neuropsychopharmacoly* 18(8): 589–599.

## Kongressbeiträge

Schmack K, Schlagenhauf F, Puls I, Sander T, Wrase J, Gallinat J, Heinz A (2007): COMT genotype and neural reward processing. *DGPPN-Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, 21.-24. November 2007*

## Selbstständigkeitserklärung

Ich, Katharina Schmack, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Genetische und pharmakologische Einflüsse auf dopaminerge Hirnprozesse bei schizophrenen Patienten und Gesunden - drei fMRT-Studien“ 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, 22. Februar 2009 Katharina Schmack

## Danksagung

Diese Arbeit wurde mit einem Promotionsstipendium der Charité gefördert.

Professor Dr. Heinz und Professor Dr. Gallinat danke ich für die Überlassung des Themas. Meinem Doktorvater Professor Dr. Gallinat möchte ich außerdem ganz herzlich für seine zuverlässige, motivierende und freundliche Betreuung und Förderung danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. Florian Schlagenhauf, ohne dessen intensive, geduldige, engagierte, uneigennützige und großartige Unterstützung auf ganzer Linie diese Arbeit nicht zu Stande gekommen wäre.

PD Dr. Philipp Sterzer danke ich ganz herzlich für seine wertvollen und ermutigenden Anregungen zu Analyse, Interpretation und Veröffentlichung der Daten.

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Bildgebung, insbesondere Dr. Jana Wrase, Anne Beck und Martin Dinges, gilt mein Dank für ihr beständiges Engagement und die Möglichkeit zur Mitarbeit in einem kollegialen Klima.

PD Dr. Sander, Professor Dr. Puls, Katja Grabowski und Claudia Liensdorf danke ich für die Durchführung der genetischen Analysen und die kompetente Beratung.

Meinem Freund Jordi und meinen Freunden Gwendolyn, Johannes, Eva und Simon danke ich herzlich für ihren Frohsinn und ihre Nachsicht.

Meinen Eltern verdanke ich viel. Insbesondere sei ihre bedingungslose materielle und ideelle Zuwendung erwähnt, die mir eine Ausbildung in Unbeschwertheit ermöglichte.