

Jessica Martin

Dr. sc. hum.

Searching for the genetic underpinnings of schizophrenia and bipolar disorder: Functional neuroimaging markers as potential endophenotypes

Fach/Einrichtung: Psychiatrie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Oliver Gruber

Gemäß des Research Domain Criteria (RDoC) Rahmenwerks werden psychische Erkrankungen als Störungen von Gehirnnetzwerken konzeptualisiert, die messbar sind und denen genetische Mechanismen zugrunde liegen. Bei der Suche nach genetischen Grundlagen der Psychopathologie stellt die Untersuchung von 'Endophänotypen' einen vielversprechenden Ansatz dar.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch den Einsatz funktioneller Neuroimaging-Endophänotypen und eines Imaging Genetics Ansatzes einen Beitrag zur Identifizierung von Biosignaturen für Schizophrenie und bipolare Störung auf Bildgebungs- und molekulargenetischer Ebene zu leisten. Sie besteht aus zwei Teilen: In Studie 1 wurden neurofunktionelle Korrelate der Belohnungsverarbeitung bei nicht erkrankten Angehörigen ersten Grades von Patienten mit Schizophrenie und bipolarer Störung mit dem ‚Desire-Reason-Dilemma‘-Paradigma untersucht. Studie 2 untersuchte die genetischen Grundlagen der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand zwischen dem linken frontoparietalen Netzwerk und der Heschl'schen Querwindung, die einen potentiellen Endophänotyp für Schizophrenie darstellt, unter Verwendung eines genomweiten Assoziationsansatzes in einer homogenen Stichprobe gesunder Probanden.

Studie 1 zeigt Störungen der mesokortikolimbischen Belohnungsverarbeitung bei Angehörigen ersten Grades von Patienten mit Schizophrenie und bipolarer Störung. Konkret konnte die Studie eine verstärkte Bottom-up-Aktivierung des ventralen Striatums bei Angehörigen ersten Grades von Patienten mit Schizophrenie identifizieren, was mit der Hypothese eines generellen hyperdopaminergen Zustands bei Schizophrenie übereinstimmt. Im Gegensatz dazu war bei Angehörigen ersten Grades von Patienten mit bipolarer Störung kein Unterschied in der Aktivierung des ventralen Striatums im Vergleich zu den Kontrollen zu finden, was auf eine intakte Bottom-up-Aktivierung des ventralen Striatums hindeutet. Noch bedeutender ist, dass die

Studienergebnisse darauf hinweisen, dass die Top-Down-Kontrolle mesolimbischer Belohnungssignale durch präfrontale Hirnregionen bei Angehörigen ersten Grades von Patienten mit Schizophrenie und bipolarer Störung gestört ist. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine gestörte Belohnungsverarbeitung, die möglicherweise auf einer Dopamin-Fehlfunktion beruht, mit der genetischen Vorbelastung für eine Entwicklung von Schizophrenie oder bipolarer Störung in Verbindung gebracht werden kann und somit einen potentiellen Endophänotyp für Schizophrenie und bipolare Störung darstellt. Obwohl diese Daten eine genetische Grundlage für die mesokortikolimbische Belohnungsverarbeitung nahelegen, kann eine Beeinflussung durch Umweltfaktoren nicht ausgeschlossen werden. Zukünftige Studien an eineiigen und zweieiigen Zwillingspaaren, die für Schizophrenie diskordant sind, werden notwendig sein, um die genetischen Determinanten der gestörten Belohnungsverarbeitung weiter zu untersuchen.

Studie 2 konnte eine genomweit signifikante Variante sowie vier Intron-Loci mit suggestiver Assoziation identifizieren. Unter den Top-Hits war ein Intron-Locus (rs4958456) innerhalb des Calcium/Calmodulin Dependent Protein Kinase II Alpha (CAMK2a) Gens, der hochspezifisch im kortikalen Hirngewebe exprimiert wird. Sein Genprodukt CaM-Kinase II wird mit der Freisetzung von Neurotransmittern, der Langzeitpotenzierung und der synaptischen Plastizität in glutamatergen Synapsen in Verbindung gebracht. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit früheren Studien, die die Rolle des Calciumsignals bei Schizophrenie belegen. Um diese vorläufigen Ergebnisse zu bewerten, ist jedoch eine Replikation erforderlich.

Zusammengenommen tragen diese Ergebnisse, in Übereinstimmung mit dem Rahmenwerk der RDoC zum Verständnis von Schizophrenie und bipolarer Störung auf Gen- und Gehirnfunktionsebene bei.