

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie**

der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

**Auswirkungen des *NOS1* ex1f-VNTR Polymorphismus auf die Bewältigung
kognitiver Shift-Aufgaben unter Messung der Hirnoxxygenierung mittels
funktioneller Nahinfrarotspektroskopie**

Inaugural - Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Ariana Kamawal

aus Würzburg

Würzburg, Februar 2018

Referent: Prof. Dr. med. A. Reif

Korreferent: Prof. Dr. med. M. Romanos

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 01.07.2019

Die Promovendin ist Ärztin.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Das nitrinerge System.....	2
1.1.1. Stickstoffmonoxid.....	2
1.1.2. NO-Synthase	4
1.1.3. <i>NOS1</i> -Gen und <i>NOS1</i> ex1f-VNTR Polymorphismus	6
1.1.4. <i>NOS1</i> ex1f-VNTR Polymorphismus und Assoziationen.....	8
1.1.4.1. Impulsivität	10
1.2. Basalganglien.....	12
1.3. Setshifting	16
1.4. NIRS.....	19
1.5. Hypothesen	22
2. Material und Methoden	23
2.1. Versuchspersonen	23
2.2. Fragebögen.....	27
2.3. NIRS.....	29
2.4. Setshiftaufgabe	31
2.5. Ablauf	33
2.6. Statistische Datenanalyse	33
3. Ergebnisse.....	35
3.1. Pilotstudie.....	35
3.2. Fragebögen.....	37
3.3. Verhaltensdaten	41
3.3.1. Reaktionszeit	41
3.3.1.1. Shift/No Shift	41
3.3.1.2. Sechs Schwierigkeiten	44
3.3.2. Fehlerrate	47
3.3.2.1. Shift/No Shift	47
3.3.2.2. Sechs Schwierigkeiten	49
3.4. Bildgebende Daten.....	52
3.4.1. Shift/No Shift.....	52

3.4.2. Sechs Schwierigkeiten.....	55
4. Diskussion	62
4.1. Deskriptive Statistik und Fragebögen.....	62
4.2. Verhaltensdaten	65
4.2.1. Reaktionszeit	65
4.2.2. Fehlerrate	67
4.3. Bildgebende Daten.....	69
4.4. Bedeutung dieser Arbeit und Ausblick.....	77
5. Zusammenfassung	80
6. Literaturverzeichnis.....	82
7. Abbildungsverzeichnis	89
8. Tabellenverzeichnis	91
9. Abkürzungsverzeichnis	92
10. Anhang	93
10.1. Deskriptive Statistik und Fragebögen.....	93
10.2. Verhaltensdaten	96
10.3. Funktionelle Daten	99

1. Einleitung

Seit im April 2003 das Genom des Menschen im Rahmen des internationalen Führungsprojekts „*Human Genome Project*“ vollständig entschlüsselt worden ist, öffneten sich in etlichen Forschungsgebieten neue Türen. Auch in der Psychologie und Psychiatrie ergab sich so ein völlig neuer Blickwinkel auf die Grundlagen der menschlichen Verhaltensweise. Hier entwickelte sich vor allem in den letzten Jahren eine Tendenz weg von strikten Klassifikationssystemen hin zu mehr ätiologisch bedachter Beobachtung anhand neuer bildgebender Verfahren und neuer Erkenntnisse genetischer Grundlagen. Die moderne verhaltensgenetische Forschung beinhaltet die Untersuchung funktioneller Genvarianten, um einen besseren Einblick in die neurobiologischen Mechanismen zu erhalten (Retz et al., 2010).

Das Ziel dieser Doktorarbeit war die Untersuchung des Einflusses eines genetischen Polymorphismus bei gesunden Probanden auf deren Fähigkeit, zwischen unterschiedlichen kognitiven Aufgaben zu wechseln, unter Messung der Hirnoxxygenierung mittels einer Nahinfrarotspektroskopie.

1.1. Das nitrinerge System

1.1.1. Stickstoffmonoxid

Bei der Signalübertragung von einer Nervenzelle zur nächsten spielt die Aktivierung einer Signaltransduktionskaskade eine wichtige Rolle. Hierbei ist sowohl die Phosphorylierung eines zwischengeschalteten Proteins als auch die S-Nitrosylierung von großer Bedeutung. Der *second Messenger* - eine intrazelluläre chemische Substanz, deren Konzentration als Antwort auf ein Primärsignal verändert wird - dieser Nitrosylierung ist Stickstoffmonoxid (NO) (Snyder, 1992).

Es handelt sich um eine Substanz, die aus dem Endothel der Blutgefäße freigesetzt eine relaxierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur erzielt (Frey et al., 1998). NO ist der erste entdeckte gasförmige Botenstoff und kann frei durch Zellmembranen diffundieren. In seiner Funktion als atypischer Neurotransmitter grenzt sich NO neben seiner hohen Diffusionskonstante auch durch sein niedriges Molekulargewicht und seine hydrophobe Natur von den klassischen Neurotransmittern des Zentralen Nervensystems wie Dopamin, γ -Aminobuttersäure (GABA), Serotonin und Glutaminsäure ab (Ledo et al., 2005) und ist in Prozesse wie Lernen, Gedächtnis, Verhaltenskontrolle und emotionales Verhalten (Bredt & Snyder, 1992) involviert. Seine Synthese erfolgt durch das Enzym NO-Synthase. Die Ausschüttung wird direkt über die Syntheserate reguliert, da NO als freies Radikal direkt mit Molekülen wie z. B. Sauerstoffperoxid, Häm und Tyrosinreste unter einer hohen Geschwindigkeit reagiert und daher nicht wie andere Botenstoffe in Vesikeln gespeichert und über das Synapsensystem freigesetzt werden kann (Snyder, 1992). Dies und die nach wenigen Sekunden eintretende Metabolisierung von NO durch Reaktion mit Sauerstoff zu Nitrit (NO₂-) und Nitrat (NO₃-) erklärt seine Halbwertszeit von nur etwa fünf Sekunden und seine Reichweite von ca. 200- 300 μ m. Nach Umwandlung in ein hochaktives freies Radikal wirkt es zudem in hohen Konzentrationen und unter oxidativen Bedingungen zytotoxisch (Oosthuizen, Wegener, & Harvey, 2005; Reif, 2009).

1. Einleitung

Nach seiner Synthese stehen NO zahlreiche Reaktionswege offen (Reif, 2009). Seine Haupteffekte erzielt der Botenstoff über die Bindung an die Hämgruppe der löslichen Guanylyl-Cyclase (sGC), welche hieraufhin nach Konformationsänderung des katalytischen Zentrums die Hydrolyse von Guanosintriphosphat (GTP) zu zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) katalysiert. Zudem kann NO über direkte S-Nitrosylierung - dies ist eine kovalente Bindung von NO an eine Thiol-Seitenkette eines Cysteinrestes - wirken und dadurch Einfluss auf zahlreiche post-translationale Vorgänge zur Protein-Regulation nehmen. Es konnte gezeigt werden, dass Zielproteine der S-Nitrosylierung in enger Beziehung zu neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson (Tsang et al., 2009) oder Morbus Alzheimer (Cho et al., 2009) stehen. So wird die Aktivität der Apoptose vermittelnden Caspasen, die den degenerativen neuronalen Zelltod einleiten, unter anderem durch die Nitrosylierung reguliert. Andere Zielproteine der Nitrosylierung sind in die Verfügbarkeit von Monoamine wie Noradrenalin, Serotonin oder das für diese Arbeit bedeutsame Dopamin involviert. Durch Nitrosylierung der Monoamintransporter DAT und 5HTT wird deren Funktion vermutlich gehemmt, sodass die synaptische Verfügbarkeit der entsprechenden Monoamine erhöht wird (Kiss et al., 1999; Kilic et al., 2003; Reif, 2009). Auf diese Weise wirkt NO hier als endogener Wiederaufnahmehemmer des dopaminergen und serotonergen Transmittersystems, welche beide eine Rolle in der Pathogenese endogener Psychosen und impulsiver Verhaltensweisen spielen (Congdon & Canli, 2008; Kopf et al., 2012). NO kann auch seinen eigenen Rezeptor sGC nitrosylieren und ihn dadurch gegenüber sich selbst desensibilisieren. Hierdurch wird vermutlich die sogenannte Nitrat-Toleranz vermittelt (Sayed et al., 2007). Auch am N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) - Rezeptor, ein vor allem an postsynaptischen Neuronen des zentralen Nervensystems befindlicher ionotroper Glutamatrezeptor, kommt die S-Nitrosylierung zum Einsatz (Choi et al., 2000; Reif, 2009). Der in Vorgänge wie synaptische Plastizität, Lernen und Gedächtnis involvierte Rezeptor wird durch die Nitrosylierung inaktiviert.

1.1.2. NO-Synthase

Das Enzym NO-Synthase (NOS) katalysiert die Synthese von NO in einer zweischrittigen Oxidationsreaktion aus L-Arginin und molekularem Sauerstoff unter Abspaltung von L-Citrullin (s. Abb. 1). Wichtige Co-Faktoren dieser Reaktion sind NADPH, Flavin-Adenin-Dinukleotid, Flavinmononukleotid, Tetrahydrobiopterin und Calcium/Calmodulin (Löffler, 1998; Reif, 2009).

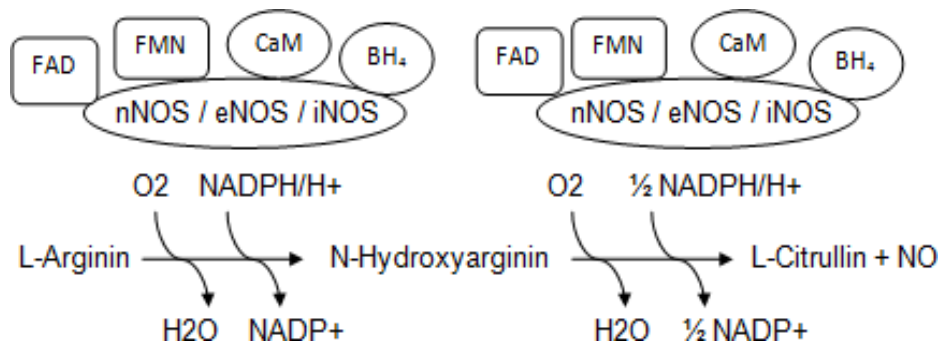


Abbildung 1: Synthese von Stickstoffmonoxid mit Co-Faktoren (Löffler, 1998)

Der Mensch besitzt drei Isoformen der NO-Synthase, welche jeweils nach dem Ort ihrer Erstentdeckung benannt sind (s. Tab. 1) (Forstermann et al., 1995). Die neuronale NO-Synthase (NOS-I, nNOS) ist in Neuronen - vor allem im Striatum und im Nucleus accumbens - aber auch in der Skelettmuskulatur und in den Betazellen des Pankreas aufzufinden. Zahlreiche Untersuchungen zeigten, dass die höchsten NOS-I-Aktivitätslevel im menschlichen Gehirn im cerebralen Cortex, limbischen System, Striatum, Cerebellum und Hirnstamm zu finden sind (Blum-Degen et al., 1999; Reif, 2009). Diese Regionen sind von hoher Relevanz in der Pathophysiologie vieler psychischer Erkrankungen. Die immunologische oder induzierbare Synthase (NOS-II, iNOS) befindet sich hingegen vor allem in Makrophagen und in Mikrogliazellen, während die dritte Isoform, die endotheliale NO-Synthase (NOS-III, eNOS), in den Endothelzellen der Blutgefäße aufzufinden ist (Reif, 2009). NOS-I gewährleistet die Funktion von Stickstoffmonoxid als Neurotransmitter, während NOS-II für die unspezifisch immunologische und NOS-III über die lösliche Guanylyl-Cyclase für die vasodilatatorische Wirkung von NO verantwortlich sind. In der Regel

1. Einleitung

werden sowohl die neuronale als auch die endotheliale Synthase konstitutiv exprimiert und die Expression der induzierbaren Synthase auf transkriptioneller Ebene induziert. Es konnte jedoch mittlerweile gezeigt werden, dass die erste und dritte Synthase durchaus auch induzierbar sind und die induzierbare Synthase NOS-II auch konstitutiv exprimiert wird (Oosthuizen et al., 2005; Reif, 2009).

Tabelle 1: Übersicht der drei Isoformen der NO-Synthase, (Oosthuizen et al., 2005)

	nNOS, NOS-I	iNOS, NOS- II	eNOS, NOS-III
Ort der Erstentdeckung	Neuronen	Makrophagen	Endothelium
Andere exprimierende Zellen	Myozyten Astrozyten Betazellen	Astrozyten Mikroglia	Neurone
Expression	konstitutiv	induzierbar	konstitutiv
NO-Freisetzung	wenig, pulsierend	viel, kontinuierlich	wenig, pulsierend

Die NO-Synthasen interagieren mit zahlreichen Proteinen und werden durch die Bindung an Effektoren in ihrer Aktivität reguliert. Die mit NOS reagierenden Proteine sind isoformspezifisch. Vor allem die Proteininteraktionen von NOS-I scheinen bei psychiatrischen Erkrankungen von Relevanz zu sein (Reif, 2009). Die neuronale NO-Synthase besitzt im Gegensatz zu den anderen beiden Isoformen sogenannte PDZ-Regionen, über die sie mit zahlreichen Proteinen wie PSD-93 und PSD-95 (Postsynaptic density protein) in Bindung treten kann (Jemth und Gianni, 2007). PSD-93 und PSD-95 wiederum sollen in der Pathophysiologie der Schizophrenie von Bedeutung sein (Kristiansen et al., 2006). Eine direkte Protein-Protein-Interaktion findet auch zwischen dem nitrinergen und dem für psychiatrische Erkrankungen bedeutsamen serotonergen System statt. Der Serotonin-Transporter 5HTT besitzt ebenfalls eine PDZ-Domäne, über die er mit der Synthase in Verbindung tritt und anschließend in die Zelle internalisiert wird. Eine wie bei der Nitrosylierung resultierende verminderte Aufnahme von Serotonin ist die Folge (Chanrion et al., 2007).

1.1.3. NOS1-Gen und NOS1 ex1f-VNTR Polymorphismus

Das Gen *NOS1* kodiert für die neuronale NO-Synthase, NOS-I, und gilt als eines der komplexesten Gene des Menschen. Es befindet sich auf dem langen Arm des Chromosom 12 (12q242) und besitzt eine genomische Region von etwa 240kb. Neben 28 kodierenden Exons, die sich über 110kb erstrecken, enthält *NOS1* eine variable Region von über 130kb mit mindestens 12 alternativen ersten Exons (s. Abb. 2) (Hall et al., 1994; Wang et al., 1999; Eirich, 2011; Reif, 2009).

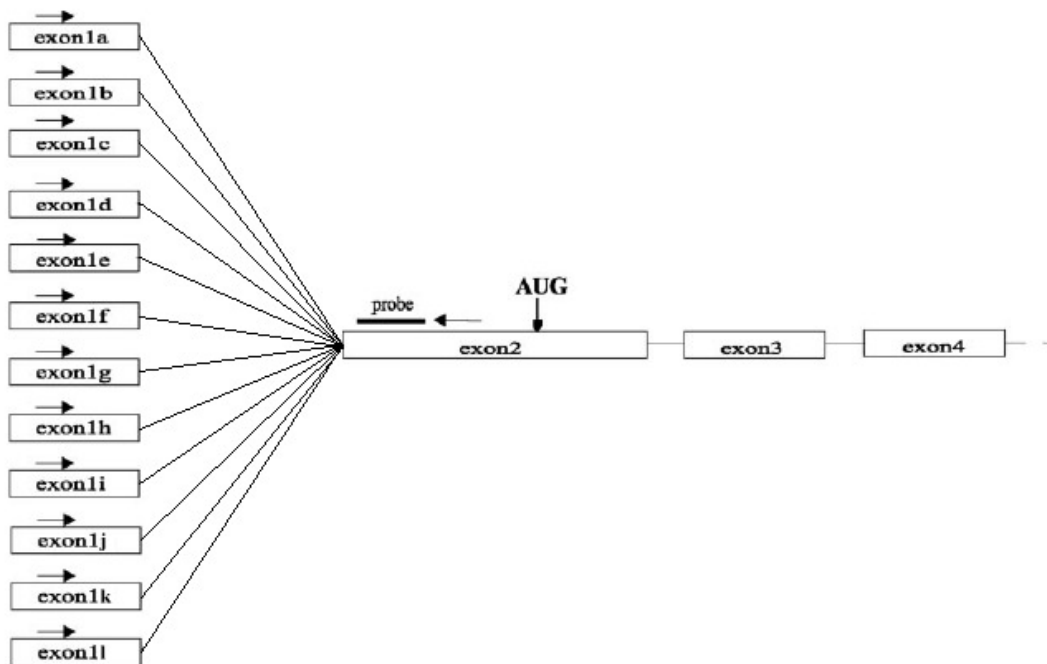


Abbildung 2: Alternative erste Exons von *NOS1* (Saur et al., 2002; Eirich, 2011)

Im Gegensatz zu den 28 kodierenden Exons wird das alternative erste Exon zunächst zwar in mRNA umgeschrieben, jedoch nicht weiter in ein Protein translatiert, sondern durch alternatives Splicing wieder entfernt. Die Regulation und die Folgen dieses Mechanismus, durch den die Translation erst mit dem zweiten Exon beginnt, sind noch unklar (Newton et al., 2003). Man weiß jedoch, dass manche alternativen Exons eine gewisse Gewebespezifität besitzen (Saur et al., 2002). So wird zum Beispiel das Exon 1c im frontalen Cortex, im Nucleus caudatus, im Putamen und besonders im Hippocampus und das Exon 1f vorwiegend in den Basalganglien (Striatum) exprimiert (Bros et al., 2006; Reif et al., 2006). Das Exon 1a hingegen findet sich vor allem in der Skelettmuskulatur

1. Einleitung

(Saur et al., 2002). Unterschiedliche Splice-Varianten von *NOS1*, die sich durch jeweils verschiedene Arrangements der ersten Protein-codierenden Exons auszeichnen, werden in nNOS α , - β und - γ unterteilt (Saur et al., 2002). Zusätzlich trägt die Steuerung der 12 Varianten des ersten Exons durch mindestens 11 unterschiedliche Promotoren zur Komplexität der Regulation der *NOS1*-Expression bei (Reif, 2009; Silberberg et al., 2010).

Eine tandemartige Wiederholung einer kurzen DNA-Sequenz, sog. *Variable number of tandem repeats* (VNTR), sorgt in der Promotorregion des Exons 1f für einen Polymorphismus, welcher als *NOS1 ex1f-VNTR* bezeichnet wird und Untersuchungsgrundlage in der vorliegenden Arbeit ist. Der VNTR im Exon 1f besteht aus einer DNA-Sequenz, die zwei Basenpaare beinhaltet und somit Dinukleotidrepeat genannt wird. Die Länge dieser Basenpaarwiederholung (*base pair (bp) Repeats*) schwankt zwischen 180 und 210 *bp Repeats*. Mindestens 18 distinkte Allele sind für diese Variabilität verantwortlich. Da diese eine zweigipflige Häufigkeitsverteilung mit Gipfeln (sog. „Cluster“) bei den Allelen 182/184/192 und 200/202/204 aufweisen und nur etwa die Hälfte dieser Allele mit einer Häufigkeit von über 1% vorkommt, wurde dieser hoch polymorphe VNTR zur Vereinfachung von genetischen Untersuchungen in kurze (180-196 Repeats) und lange (198-210 Repeats) Allele unterteilt (s. Abb. 3) (Reif et al., 2006; Reif, 2009).

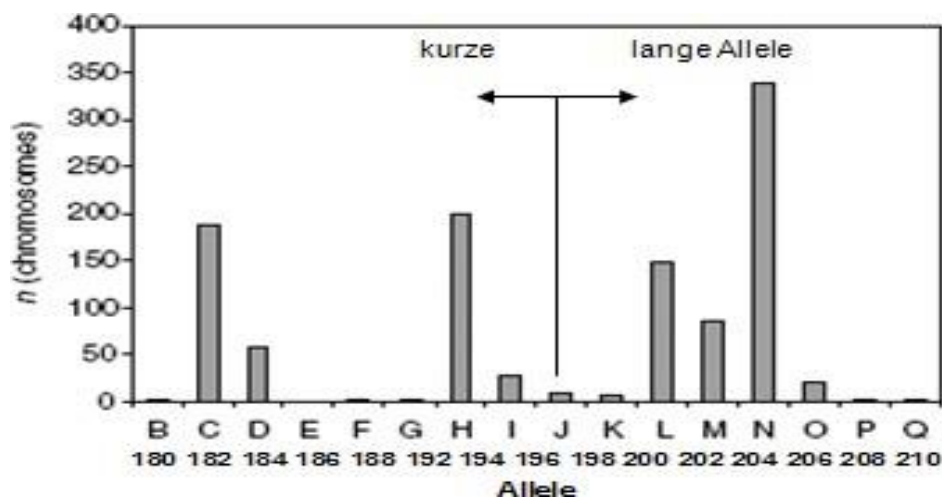


Abbildung 3: Häufigkeit der *NOS1 ex1f-VNTR* Allele (modifiziert nach Reif et. al., 2006; Eirich, 2011)

Auszeichnend für diesen VNTR-Polymorphismus ist die Beobachtung, dass die Typisierung des Polymorphismus in kurz (*short*, S) und lang (*long*, L) nicht nur

deskriptiv, sondern auch von funktioneller Bedeutung ist. Mittels Biolumineszenztechnik durch Luciferase-Assays konnte in vitro demonstriert werden, dass die lange Allelvariante (L) eine signifikant erhöhte Genexpression und somit eine vermehrte Produktion der NO-Synthase bewirkt, während bei Vorhandensein der kurzen Allelvariante (S) eine verminderte Expression des *NOS1*-Gens festgestellt wurde (Reif et al., 2009). Interessanterweise konnte diese Beobachtung durch in vivo Untersuchungen (Weber et al., 2015) bislang nicht bestätigt werden. Hier zeigte sich in post-mortem Untersuchungen bei *Short*-Allelträgern eine erhöhte *NOS1*-Expression in der Amygdala, was jedoch auch als kompensatorische Hochregulation des gesamten *NOS1* bei erniedrigter *NOS1 ex1f* - Expression gewertet werden könnte.

In Anbetracht der vielfältigen Funktionen und Wirkungsweisen von NO ist es nicht verwunderlich, dass Untersuchungen dieser allelspezifischen NO - Produktion auch klinisch relevante, neue Erkenntnisse über das nitrinerge System ergaben. So konnte gezeigt werden, dass die kurze Variante von *NOS1 ex1f*-VNTR mit einer präfrontalen Dysfunktion bei der Erkrankung Schizophrenie (Reif et al., 2006) sowie Impulsivität, insbesondere Cluster-B Persönlichkeitsstörungen, adultem ADHS, gewalttätigem und suizidalem Verhalten assoziiert ist (Retz et al., 2010).

Im Folgenden werden weitere Verstrickungen zwischen neuropsychiatrischen Krankheitsbildern und dem *NOS1 ex1f*-VNTR Polymorphismus aufgeführt.

1.1.4. *NOS1 ex1f*-VNTR Polymorphismus und Assoziationen

Der Genlocus 12q22-24, welcher das Gen für die neuronale NO-Synthase beinhaltet, stellt einen *Hotspot* für diverse neuropsychiatrische Erkrankungen dar. Unter anderem wurden Verknüpfungen zwischen *NOS1* und bipolarer Störung (Kittel-Schneider et al., 2015) sowie Depression (Reif et al., 2006) gefunden. Die kurze Variante von *NOS1 ex1f*-VNTR ist außerdem mit Impulsivität und Hyperaktivität, Aggressivität (Reif et al., 2009), präfrontaler Dysfunktion bei an Schizophrenie erkrankten Patienten (Reif et al., 2006) und mangelhafter Striatumsfunktion assoziiert (Kopf, 2010a; Reif, Kiive, et al.,

2011). Andere nicht-funktionale genetische Varianten scheinen mit einem beeinträchtigten Arbeitsgedächtnis verbunden zu sein (Donohoe et al., 2009). Bedenkt man, dass die Expression von *NOS1* Effekte auf Mechanismen wie synaptische Plastizität und Neurotransmitterfreisetzung hat, so ist dies nicht verwunderlich. Die Assoziationen zwischen dem nitriergen System und der Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen spiegelt sich auch in den zahlreichen Effekten des Botenstoffes NO auf intra- und interzelluläre Signalwege wider. So ist eine Beteiligung in der Pathogenese der Schizophrenie und der bipolaren Erkrankung durch die nitrierge Signaltransduktion an NMDAergen Synapsen und die striatalen Interaktionen von NO und Dopamin denkbar. Die Interaktion zwischen NO und dem Serotoninsystem hingegen könnte ursächlich für die Assoziation mit Krankheitsbildern wie Depression und Angststörung ebenso wie mit impulsiver Verhaltensweise sein. Aber auch für die Partizipation von NO in der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen wie Demenz gibt es Hinweise. Erhöhter oxidativer Stress und glutamaterge Exzitotoxizität könnten Grundlage für diese Beobachtung sein. Einige große Studien, die sich auf die Untersuchung eines einzelnen *Single nucleotid polymorphism* konzentrierten, konnten wiederum keine Zusammenhänge zwischen dem *NOS1* –Gen und den Krankheitsbildern bipolarer Störung, Schizophrenie und Depression nachweisen (Buttenschon et al., 2004; Liou et al., 2003; Yu et al., 2003). Dies veranschaulicht jedoch, dass die Effekte des nitriergen Systems auf die genannten psychiatrischen Erkrankungen nicht durch einzelne Polymorphismen, sondern vielmehr durch die Summe der genetischen Variationen zum Vorschein kommen. Große Haplotyp-Analysen (Reif et al., 2006; Tang et al., 2008) in denen der Schwerpunkt der Untersuchung unter anderem auf mehreren SNPs und dem *NOS1* Exon 1f-VNTR gelegt wurde, konnten schließlich den Beitrag der regulatorischen Polymorphismen von *NOS1* zum genetischen Risiko für Schizophrenie belegen. Im Folgenden wird nun genauer auf den Einfluss des *NOS1*-Gens auf die für diese Arbeit relevante Eigenschaft Impulsivität eingegangen.

1.1.4.1. *Impulsivität*

Eine in der Pathophysiologie zahlreicher psychiatrischer Erkrankungen bedeutsame Persönlichkeitsdimension ist das psychologische, heterogene Konstrukt „Impulsivität“ (Whiteside, 2001), welches auch bei der Durchführung der in diese Arbeit angewandten *Setshifting*-Aufgabe eine Rolle spielt. Unter Impulsivität versteht man das „sofortige Handeln ohne Berücksichtigung der Konsequenzen, einschließlich aggressive, emotionale und hyperaktive Verhaltensweisen“ (Reif et al., 2009) und die Neigung, auf eine unkontrollierte und unverzügliche Art und Weise zu handeln (Retz et al., 2010).

Es existieren zahlreiche Herangehensweisen, den Charakterzug Impulsivität zu definieren und zu messen, sodass lediglich Einstimmigkeit in seiner Eigenschaft der Multidimensionalität besteht (Congdon & Canli, 2008; Kopf, 2010b). Er ist nicht nur in normaler Handlungsweise zu finden, sondern ist in extremer Form zentrale Eigenschaft zahlreicher psychiatrischer Erkrankungen wie ADHS, Borderline-Persönlichkeitsstörung, Bulimia nervosa (Whiteside, 2001) oder antisozialer Persönlichkeitsstörungen (Retz et al., 2010).

Bei der in dieser Arbeit im Mittelpunkt stehenden, kognitiven Aufgabe des *Setshifting* spielt die Eigenschaft Impulsivität eine wichtige Rolle. Durch die Neigung zu einem schnellen und unkontrollierten Handeln ist bei Menschen mit einer ausgeprägten Impulsivität eine kürzere Reaktionszeit bei der Aufgabenbewältigung zu erwarten. Aufgrund der reduzierten Fähigkeit zur Reflexion über Konsequenzen sowie der reduzierten Anpassungsfähigkeit an veränderte Anforderungen ist zudem auch von einer erhöhten Fehlerrate auszugehen. Auf der Suche nach der entsprechenden genetischen Grundlage konnte neben dem Kandidatengen Serotonin-Transporter 5HTT (Canli & Lesch, 2007), dessen triallelischer Repeat im Promotorbereich das Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus zu beeinflussen scheint, und dem MAOA-Gen, dessen regulatorische Variante im Promotorbereich mit impulsivem und aggressivem Verhalten als Gen x Umwelt-Interaktion in Verbindung gebracht wird (Foley et al., 2004; Huang et al., 2004), der für diese Arbeit relevante *NOS1 ex1f-VNTR* ausfindig gemacht werden. Seine Wirkung auf Impulsivität

1. Einleitung

lässt sich über den Botenstoff Dopamin erklären. Je nach Repeatlänge steht mehr oder weniger NO im Nervensystem zur Verfügung, um sowohl die inaktivierende S-Nitrosylierung des DAT und damit die Inhibierung der Dopamin-Wiederaufnahme in die Synapse zu bewirken als auch die phasische Dopamin-Ausschüttung zu fördern. Somit beeinflusst der Polymorphismus die Menge an Dopamin im synaptischen Spalt. Dopamin wiederum ist der essentielle Neurotransmitter für das Zusammenspiel der für die Kontrolle der motorischen Handlung verantwortlichen Basalganglien und in hoch-kognitive Leistungen wie Arbeitsgedächtnis, das Lernen von Regeln und Aufmerksamkeitslenkung involviert (Cools, 2011). Ein Mangel an Dopamin führt daher zu einer Störung in der Kontrolle motorischer Handlungen und deren Initiierung. Bei der Bewältigung von *Setshifting* Aufgaben führt ein Dopaminmangel zu einer Störung der motorischen Impulskontrolle. Sowohl das Erlernen als auch das Erinnern der Regeln mittels Arbeitsgedächtnis sind zudem erschwert.

Der Zusammenhang zwischen Impulsivität und dem *NOS1* ex1f-VNTR Polymorphismus sowie dem dopaminergen System konnte bereits in zahlreichen Studien belegt werden. So sind kurze Repeats des Polymorphismus Risikoallele für Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen, adultes ADHS und auto- und heteroaggressives Verhalten (Reif et al., 2009). Auch in einer Erweiterung der Probandenzahl um das Dreifache konnte diese Assoziation nachgewiesen werden. (Weber et al., 2015). Reif, Kiive, et al. (2011) legten zudem in einer Untersuchung von 500 Probanden über 9 Jahre hinweg dar, dass die homozygote kurzallelige Variante des *NOS1* ex1f-VNTR Polymorphismus unter Abwesenheit von belastenden Lebensereignissen und unter einer positiven Familienatmosphäre zu einer Steigerung der adaptiven Impulsivität und damit zu einem positiven Effekt führt, während sie in einem nachteiligen bzw. feindlichen familiären Umfeld eine verstärkte maladaptive Impulsivität bewirkt. Außerdem wurden in einer Kohortenstudie signifikante Unterschiede in der Ausführung von Aufgaben, die auf Unterdrückung impulsiver Verhaltensweisen zielten, zwischen den zwei Genotypen des Polymorphismus gefunden (Reif, Kiive, et al., 2011).

1.2. Basalganglien

Vorangegangene Untersuchungen zeigten bereits, dass Probanden mit der kurzalleligen Variante bei der Bewältigung kognitiver Aufgaben im Bereich des Arbeitsgedächtnisses eine erhöhte und bei der Bewältigung kognitiver Aufgaben im Bereich der Handlungshemmung eine verminderte Hirnaktivierung im präfrontalen Kortex (PFC) im Vergleich zu Probanden mit der langalleligen Variante aufwiesen (Kopf et al., 2012; Kopf et al., 2011). Da das alternative Exon 1f des Polymorphismus *NOS1 ex1f-VNTR* hauptsächlich im Striatum exprimiert wird (Reif et al., 2006) und das Striatum einer der Hauptwirkorte des für impulsive Verhaltensweise relevanten Botenstoffs Dopamins ist, ist ein Ziel der vorliegenden Arbeit, die striatale Funktion zu untersuchen und herauszufinden, ob das Striatum für die unterschiedliche Hirnaktivierung verantwortlich ist. Hierfür wurde das *Setshifting* - Paradigma angewandt, welches striatal-kontrollierte Handlungen triggert (Hayes et al., 1998). Für ein besseres Verständnis der hieraus abzuleitenden Hypothesen werden im Folgenden die neuroanatomischen und neurophysiologischen Grundlagen des striatalen Systems, insbesondere die Wirkung von Dopamin innerhalb der Basalganglien, erläutert.

Das Striatum, welches aus dem Nucleus caudatus und dem Putamen besteht, bildet zusammen mit dem Globus pallidus, dem Nucleus subthalamicus und der Substantia nigra eine funktionelle Einheit, die Basalganglien. Diese subkortikal gelegene Struktur steht über den Thalamus mit der Großhirnrinde in einer Regelschleife und besitzt eine Art Filterfunktion. Die Basalganglien sind für die Selektion erforderlicher sowie für die Suppression unerwünschter motorischer Handlungsabläufe verantwortlich. Sie sind somit für Planung und Initiierung sowie Ausführung von Bewegungen zuständig, aber auch für Willenskraft, Antrieb und Antizipation bedeutsam (Mink, 2003).

Im cortico-striato-nigro-thalamocorticalen Signalkreis können die vom Kortex ausgehenden motorischen Aktivierungsmuster anhand zweier Wege entweder verstärkt oder gehemmt werden. Grundlage beider Wege ist, dass sowohl der Pars interna des Globus pallidus (GPi) als auch der Pars reticularis der

1. Einleitung

Substantia nigra (SNr) über γ -Aminobuttersäure einen hemmenden Effekt auf den Thalamus ausüben, sodass dessen Verstärkung auf vom Kortex ausgehende Bewegungen vermindert wird (s. Abb. 4). Im sogenannten „direkten Weg“ werden die beiden Hemmungen des GPi und der SNr ausgehend vom Kortex über das Striatum gehemmt, sodass insgesamt die vom Kortex befohlene Bewegung verstärkt wird. Im sogenannten „indirekten Weg“ hingegen werden die beiden Hemmungen ausgehend vom Kortex über das Striatum, dem Pars externus des Globus pallidum und letztlich dem Nucleus subthalamicus verstärkt, sodass die Bewegung insgesamt gehemmt wird. Einen modulierenden Effekt spielt ein dritter Weg ausgehend vom Pars compacta der Substantia nigra. Der Transmitter Dopamin hat hierbei nämlich einen stimulierenden Effekt auf den direkten Weg (D1-Rezeptor im Putamen) und einen inhibitorischen Effekt auf den indirekten Weg (D2-Rezeptor im Putamen) (Gazzaniga, Ivry, & Mangun, 2002).

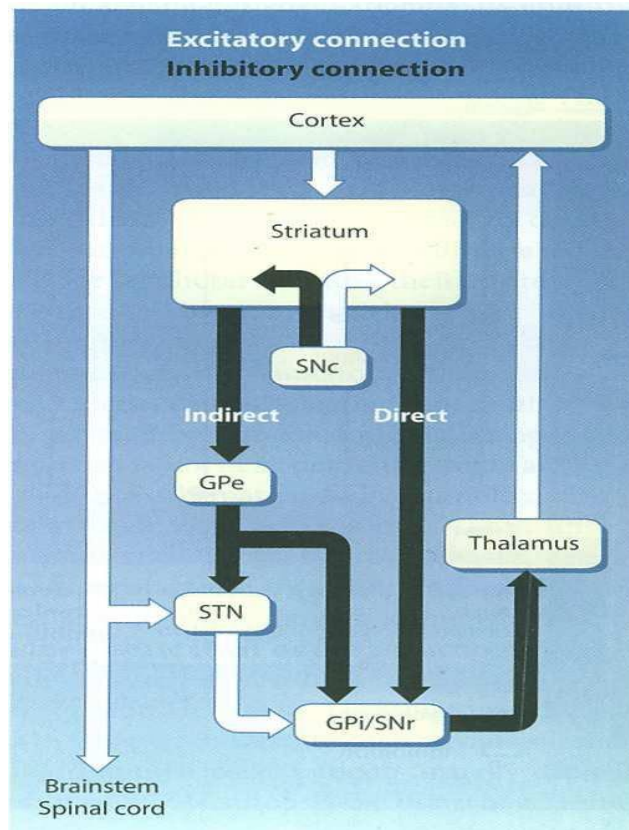


Abbildung 4: Darstellung der Regelschleife der Basalganglien, aus Gazzaniga, *Cognitive Neuroscience*, 2nd ed. (2002), S. 489

1. Einleitung

Während NO über Nitrosylierung des Dopamintransporters (DAT) die synaptische Verfügbarkeit Dopamins moduliert, belegen zahlreiche Studien eine Regulation der striatalen NO-Synthese über die Aktivierung der D1- und D2-Rezeptoren. So kommt es bei Stimulation des D1-Rezeptors zu einer gesteigerten NOS-I-Aktivität und folglich zu einem erhöhten striatalen cGMP-Spiegel, während bei Inhibierung des D1-Rezeptors eine reduzierte NOS-I-Aktivität und ein erniedrigter cGMP-Spiegel gemessen werden konnten (West & Tseng, 2011). Die Wirkweise des D2-Rezeptors verläuft genau entgegengesetzt. Interessanterweise konnten die genannten Effekte von D1- Rezeptor-Agonisten und D2-Rezeptor-Antagonisten bei NOS-I- *knockout*- Mäusen nicht nachgewiesen werden (West & Tseng, 2011). Sowohl Studien, die NADPH-Diaphorase-Färbung als Maß für die Enzymaktivität der neuronalen NO-Synthase benutzten, als auch die Beobachtung, dass die durch D1- Agonisten bewirkte Zunahme an striataler NO-Produktion durch die Gabe eines selektiven NOS-I-Inhibitors, eines D1-Antagonisten oder eines NMDA- Rezeptor-Antagonisten blockiert wird (West & Tseng, 2011), sind im Einklang mit den oben genannten Beobachtungen.

Die Basalganglien spielen also eine entscheidende Rolle bei der Einleitung von Bewegungen. Eine Störung der Verschaltung dieses Systems könnte einen Zusammenbruch des Gleichgewichts zwischen Haltung und Bewegung zur Folge haben (Gazzaniga et al., 2002). Eine der häufigsten und bekanntesten neurologischen Erkrankung, die auf eine solche Störung im Bereich der Basalganglien zurückzuführen ist, ist Morbus Parkinson. Ursache dieser degenerativen Erkrankung auf funktioneller Ebene ist das Absterben von Nervenzellen in der Pars compacta der Substantia nigra, wodurch weniger Dopamin an die D1- und D2- Rezeptoren des Putamens gelangt. Somit kommt es zu einer geringeren Verstärkung des direkten Wegs, einer geringeren Hemmung des indirekten Wegs und einer stärkeren Hemmung des Thalamus (s. Abb. 5) und letztlich der Willkürmotorik, was sich als gradueller Verlust der Fähigkeit zur Bewegungsinitiierung äußert (Gazzaniga et al., 2002). Bemerkenswerterweise sind meist erst bei einem Absinken des Dopamingehalts um 70-90% Symptome des Morbus Parkinson erkennbar. Das

1. Einleitung

Vollbild des Parkinson-Syndroms ist definiert als Akinesie, Rigor, Tremor und Haltungsstörung. Zudem bestehen kognitive Defizite bei Parkinsonpatienten, welche mit einer dopaminergen Dysfunktion im präfrontalen Kortex in Verbindung zu bringen sind (Cools, 2006) und die wichtige Rolle Dopamins im Bereich des Arbeitsgedächtnisses und kognitiver Kontrolle demonstrieren (Cools & D'Esposito, 2011). So erfordern Prozesse in Bezug auf Sprache, Verständnis, Planung oder logisches Denken einen optimalen Dopaminspiegel. Hierbei scheinen hohe Level im Bereich des präfrontalen Kortex, der eine hohe Anzahl an Dopaminrezeptoren besitzt, die kognitive Stabilität und hohe Level im Striatum die kognitive Flexibilität zu stärken (Cools & D'Esposito, 2011).

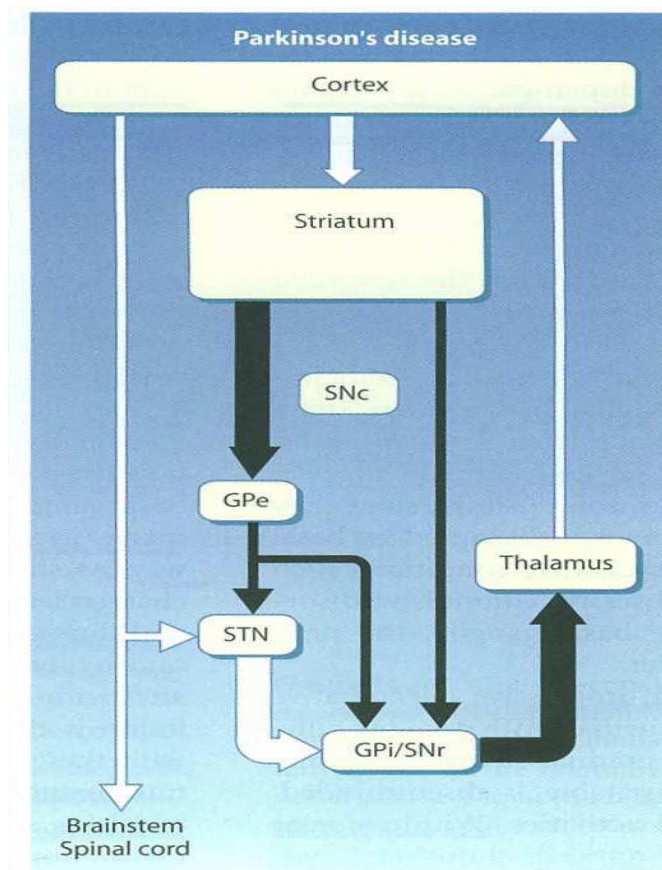


Abbildung 5: Störungen der Regelschleife der Basalganglien bei Morbus Parkinson aus Gazzaniga, *Cognitive Neuroscience*, 2nd ed. (2002), S. 489

1.3. Setshifting

Angesichts anatomischer Verbindungen zwischen Basalganglien und Präfrontalkortex untersuchten Hayes et al. (1998), in wie weit Basalganglien, die lange als Teil des motorischen Systems angesehen wurden, eine Rolle im Bewältigen kognitiver Aufgaben spielen. Grundlage dieser Aufgabenbewältigung war das sog. *Setshifting* (*Setswitching*) oder *Taskshifting* (Ravizza & Carter, 2008). Hierunter versteht man die Fähigkeit die Aufmerksamkeit von einem Attribut eines Reizes hin zu einem anderen Attribut zu lenken (Hayes et al., 1998) bzw. die Fähigkeit das Verhalten rapide und flexibel an veränderte umgebende Anforderungen anzupassen (Braver et al., 2003). Ein solcher Wechsel an Aufgabenstellung begegnet uns alltäglich, so kommt es zum Unterbrechen einer Tätigkeit, um das klingelnde Telefon zu beantworten oder zum Begrüßen eines zufällig begegneten Freundes auf dem Weg zur Arbeit. *Setshifting*-Paradigmen, die die Fähigkeit, Aufmerksamkeit und Handlung adaptiv zu wechseln, untersuchen, wurden erstmals 1927 durch den Psychologen A.T. Jersild benutzt (Monsell, 2003).

Ein weit verbreiteter neuropsychologischer Test des *Setshiftings* ist der „*Wisconsin Card Sorting Test*“ (Berg, 1948). Hierbei wird den Probanden eine Reihe an multidimensionalen Stimuli, nämlich Karten mit in Form, Farbe und Anzahl verschiedenen Symbolen, präsentiert. Durch negatives oder positives Feedback des Administrators soll versucht werden, die Dimension, nach der die Karten klassifiziert werden, herauszufinden. Nach einer bestimmten Anzahl an nacheinander korrekt zugeordneten Karten, wird die relevante Dimension durch den Administrator gewechselt ohne den Probanden hierüber zu informieren.

Hayes et al. (1998) wandten zwei Paradigmen an, um die Rolle der Basalganglien in der kognitiven Aufgabe *Setshifting* genauer zu untersuchen. Eine Gruppe von 17 Parkinsonpatienten mit normaler Medikation und eine Gruppe von 13 altersentsprechenden gesunden Probanden sollten auf Erscheinen eines Stimulus hin entweder auf dessen Farbe oder dessen Form durch das Betätigen einer Taste reagieren. Hierbei wurden zwei Farben jeweils einer Taste und zwei Formen ebenfalls jeweils einer Taste zugeordnet, wobei

1. Einleitung

jeweils eine Farbe und eine Form die selbe Tastenzuordnung besaßen. Die Stimuli konnten eindimensional – nur Farbe oder Form – oder zweidimensional – Farbe und Form – erscheinen. In der letztgenannten Variante bestimmte ein Schriftzug oberhalb des Stimulus, welche Dimension relevant und somit ausschlaggebend für die angeforderte Tastenbetätigung war. Die in diesem Fall irrelevante Dimension erschien entweder neutral, d.h. eine Farbe oder Form ohne Tastenzuordnung, oder inkongruent, d.h. mit der entgegen gesetzten Tastenzuordnung. Jeder Dimensionswechsel entsprach hierbei einem kognitiven *Setshifting* (s. Tab. 2). Während in diesem ersten Paradigma vor allem die kognitive Ebene im Mittelpunkt stand, erfolgte in einem zweiten Experiment eine auf Motorik basierende Aufgabe. Hier sollten die Versuchspersonen je nach Stimulus eine Sequenz von 3 verschiedenen Tasten in einer bestimmten Reihenfolge betätigen (s. Tab. 3).

Tabelle 2: Kognitive Shift-Aufgabe aus Hayes et al., 1998 (Gazzaniga et al., 2002)

Bedingung	Relevante Dimension Trial 1	Relevante Dimension Trial 2
No Shift	Form	Form
Shift	Farbe	Form

Tabelle 3: Motorische Shift-Aufgabe aus Hayes et al., 1998 (Gazzaniga et al., 2002)

Bedingung	Stimulus	Antwort-Sequenz
No Shift	AA	1-3-2- 1-3-2
Shift	BA	1-2-3- 1-3-2

Beide Versuche wurden außerdem auch von an Parkinson erkrankten Patienten unter normaler, auf L-Dopa basierender Medikation und unter temporärem Aussetzen der Medikation durchgeführt.

Insgesamt zeigten die Patienten sowohl im kognitiven als auch im motorischen Paradigma vor allem während eines Dimensionswechsels, also unter *Switching*-Bedingungen sowohl signifikant längere Reaktionszeiten als auch höhere Fehlerraten und damit eine geringere Fähigkeit irrelevante Information zu filtern. Zudem kam es unter pausierter Medikation zu einer verlängerten Reaktionszeit.

1. Einleitung

Diese Ergebnisse deuten auf eine Beteiligung der Basalganglien an motorische und kognitive Vorgänge wie dem *Setswitching* und auf einen Zusammenhang zwischen Dopamindefizit und *Switching*-Defizit hin.

Besitzt ein Mensch nun den *NOS1 ex1f-VNTR* Polymorphismus mit der homozygot langen Variante (*Long/Long*) und damit einen vermutlich erhöhten Spiegel zumindest einer NO-Synthase-Isoform, findet sich hier durch vermehrte inaktivierende Nitrosylierung des DAT ein erhöhter Dopaminspiegel im synaptischen Spalt und eine Förderung der phasischen Dopaminausschüttung. Verfügt ein Mensch jedoch über eine homozygot kurze Variante (*Short/Short*) und infolgedessen über weniger neuronale NO-Synthase, so ergibt sich ein Mangel an striatalem NO und eine verminderte inaktivierende Nitrosylierung des DAT. Hypothetisch läge folglich in gleicher Weise (aber weniger ausgeprägt) wie bei Morbus Parkinson weniger Dopamin in den striatalen Synapsen vor, was eine verminderte Aktivierung im Thalamus und folglich auch im präfrontalen Kortex zufolge hätte. Eine Störung der Selektion und Planung motorischer Handlungsabläufe entsteht. Der Dopaminmangel bei den Trägern der homozygot kurzen Variante des Polymorphismus kann so eine gesteigerte impulsive Verhaltensweise bewirken und damit das Bewältigen einer *Setshifting* Aufgabe beeinflussen. Ob Träger des kurzen Allels im Vergleich zu Trägern des langen Allels bei gleicher Aufgabenstellung wie bei Hayes et al. (1998) nun aufgrund eines Dopaminmangels ein ähnliches Muster an Beeinträchtigung bei kognitiven *Shift*-Aufgaben wie Parkinsonpatienten aufweisen und damit nicht nur erneut die Funktionalität des *NOS1 ex1f-VNTR* Polymorphismus, sondern auch sein modulierender Einfluss auf das dopaminerge System und kognitive Funktionen belegt werden können, galt es zu überprüfen. Die Wirkung des VNTR-Polymorphismus auf den Botenstoff Dopamin und dessen Funktionsweise im Striatum wird in der vorliegenden Arbeit anhand von Reaktionszeit, Fehlerrate und Hirnoxygenierung während einer *Setshifting* Aufgabe untersucht.

1.4. NIRS

Das bildgebende Verfahren dieser Arbeit war die funktionelle Nahinfrarot-spektroskopie. Dieses 1977 von Professor Frans F. Jobsis of Duke University eingeführte, nicht-invasive Verfahren nutzt die enge Verbindung zwischen neuronaler Aktivität und regionalem Blutfluss (Tsuzuki et al., 2007). Nah-Infrarotlicht des Wellenlängenbereichs von 650nm- 950nm erreicht durch den Schädel hindurch das kortikale Gewebe bis auf eine Tiefe von 2-3mm und nimmt die dortige Hirnaktivität basierend auf hämodynamischen Veränderungen wahr. Während Haut, Gewebe und Knochen gegenüber der NIRS transparent sind, wird das Licht vom Sauerstofftransporter Hämoglobin absorbiert und teilweise an die Schädeloberfläche reflektiert und wieder detektiert (s. Abb. 6).

Da beide Oxygenierungsformen des Hämoglobins unterschiedliche Absorptionsmaxima des nah-Infraroten Lichts besitzen, werden durch die fNIRS Veränderungen der Konzentrationen von oxygeniertem (O_2Hb) und desoxygeniertem Hämoglobin (HHb) im Gehirn gemessen. Das Absorptionsmaximum von HHb liegt bei 760nm, während das Maximum von O_2Hb bei 910nm liegt (s. Abb. 7).

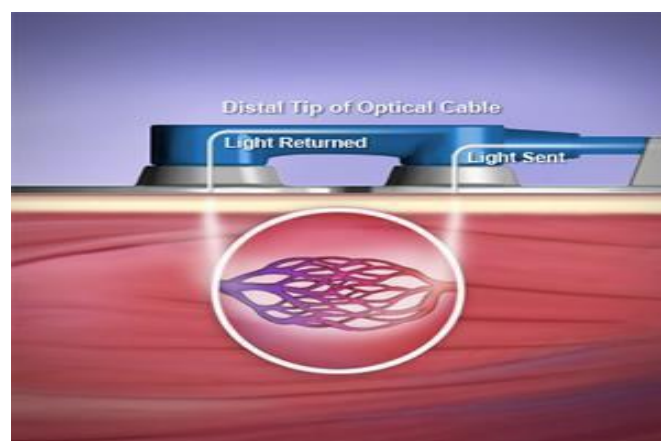


Abbildung 6: Darstellung der Funktionsweise der Nahinfrarotspektroskopie (MedGadget, Internet journal of emerging medical technologies, 2008)

1. Einleitung

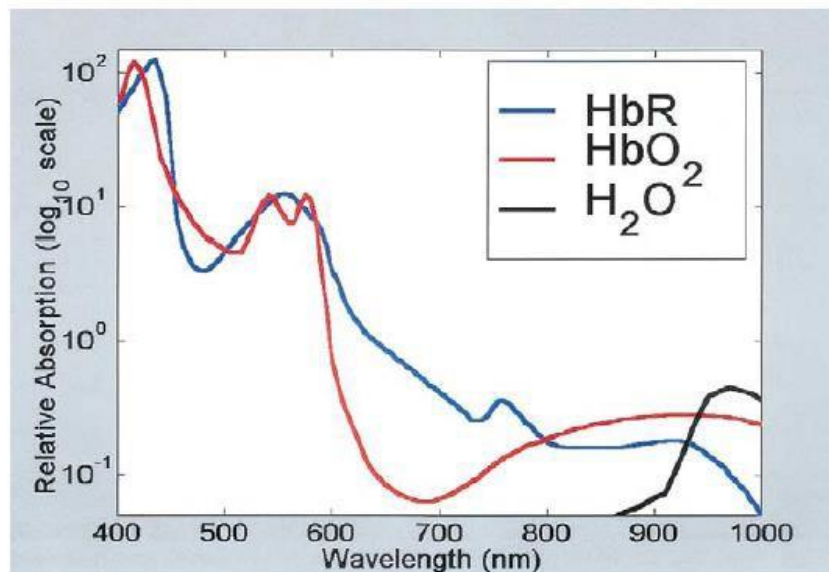


Abbildung 7: Absorptionsspektren von O₂Hb und HHb (Strangman et al., 2002)

Kommt es in einem Hirnareal zu vermehrter Aktivität der Neuronen, so steigen der Sauerstoffbedarf und damit die Konzentration an HHb, wohingegen die Konzentration von O₂Hb sinkt. Durch kompensatorische Zunahme des Blutflusses wird jedoch innerhalb weniger Sekunden dieses Verhältnis umgekehrt, sodass eine vermehrte Hirnaktivierung mit einer Hyperperfusion von O₂Hb und einem erniedrigten Spiegel von HHb einhergeht. Dieses Phänomen bezeichnet man als neurovaskuläre Kopplung und entspricht dem zugrundeliegenden Prinzip der funktionellen MRT-Messungen, welche das BOLD (*blood oxygenation level dependent*) - Signal messen. Nach dem Erreichen der Konzentrationsmaxima kehren die Konzentrationsverhältnisse von O₂Hb und HHb wieder zu ihren Basallevel zurück (s. Abb. 8) (Kopf, 2014).

1. Einleitung

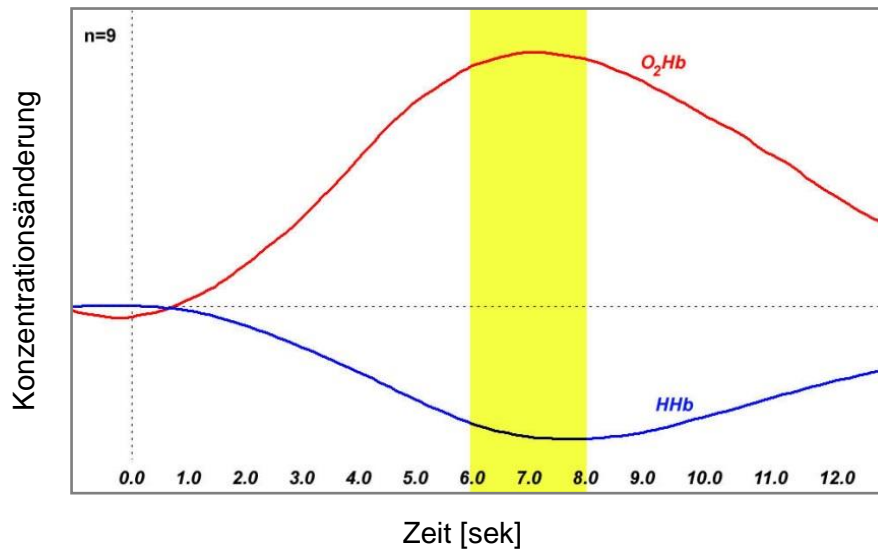


Abbildung 8: Neurovaskuläre Kopplung mit Rückkehr der Konzentrationsverhältnisse nach vermehrtem Sauerstoffbedarf in Neuronen (Obrig & Villringer, 2003; Strangman et al., 2002)

Durch die Konzentrationsänderung der Chromophoren HHb und O₂Hb kommt es zu einer gemäß dem Lambert-Beer-Gesetz dieser Änderung proportionalen Intensitätsabschwächung (Extinktion) des ausgesandten Nahinfrarotlichts.

$$E = -\log I_1/I_0 = e \times c \times d$$

Index: *E* - Extinktion, *I*₁ - Intensität des transmittierten Lichtes (*W*_mhoch-2), *I*₀ - Intensität des einfallenden Lichtes (*W*_mhoch-2), *e* - spezifischer Extinktionskoeffizient des Absorbers (*m*²/*mol*), *c* - Stoffmengenkonzentration der absorbierenden Substanz (*mol/l*), *d* - Schichtdicke des durchstrahlten Körpers (*m*)

Da dieses Gesetz jedoch nur für eine Küvette mit homogenem Gewebe und ohne Streuung des Lichtes gültig ist, ist eine Modifikation für die Anwendung in der cerebralen NIRS, in der die geometrische Weglänge nicht der optischen Weglänge entspricht, notwendig. Hierfür wird zum Ausgleich der unterschiedlichen optischen Weglänge der Photonen das Produkt um den Faktor B („differentieller Pfadlängenfaktor“) ergänzt und zum Ausgleich des Signalverlusts durch Streuung der Term „G“ addiert: Andere absorbierende Gewebekomponenten wie Wasser und Lipide besitzen einen konstanten Einfluss und werden daher nicht berücksichtigt. Die errechneten Werte für OxyHb und HHb werden in Abhängigkeit von einem unbekanntem Pfadlängenfaktor in der Einheit „mmol*mm“ angegeben. Als optische Messmethode wird „continuous wave“ angewandt. Somit kann aufgrund der

Messung der Extinktion auf die neuronale Aktivität des Hirnareals geschlossen werden. Die Messung erfolgt über optische Dioden, sog. Optoden, welche am Schädel angebracht sind.

1.5. Hypothesen

Ausgehend von den bisherigen Befunden über den *NOS1* ex1f-VNTR sollen in dieser Arbeit folgende Hypothesen getestet werden:

H1: Träger der homozygoten *Short/Short (SS)* - Genotypvariante des *NOS1* ex1f-VNTR zeigen in der Auswertung der Impulsivitätsfragebögen UPPS, I7, SPSRQ und BIS11 eine höhere Punktzahl und damit eine vermehrte Impulsivitätsneigung im Vergleich zu Trägern der heterozygoten *Short/Long (SL)* - Genotypvariante und der homozygoten *Long/Long (LL)* - Genotypvariante.

Eine Ablehnung der Nullhypothese H_0 (1) würde für einen signifikanten Unterschied in den Punktzahlen zwischen den Probandengruppen sprechen.

H2: Träger der homozygoten *Short/Short (SS)* - Genotypvariante des *NOS1* ex1f-VNTR zeigen eine verlängerte Reaktionszeit bei der Ausführung der *Setshifting*-Aufgaben im Vergleich zu Trägern der heterozygoten *Short/Long (SL)* - Genotypvariante und der homozygoten *Long/Long (LL)* - Genotypvariante.

Eine Ablehnung der Nullhypothese H_0 (2) würde für einen signifikanten Unterschied in den Reaktionszeiten zwischen den Probandengruppen sprechen.

H3: Träger der *Short/Short (SS)* - Genotypvariante des *NOS1* ex1f-VNTR zeigen eine erhöhte Fehlerrate bei der Ausführung der *Setshifting*-Aufgaben im Vergleich zu Trägern der heterozygoten *Short/Long (SL)* - Genotypvariante und der homozygoten *Long/Long (LL)* - Genotypvariante.

Eine Ablehnung der Nullhypothese H_0 (3) würde für einen signifikanten Unterschied in der Höhe der Fehlerrate zwischen den Probandengruppen sprechen.

H4: Träger der *Short/Short* (SS) - Genotypvariante des *NOS1 ex1f-VNTR* zeigen eine veränderte Hirndurchblutung im fNIRS im Vergleich zu Trägern der heterozygoten *Short/Long* (SL) - Genotypvariante und der homozygoten *Long/Long* (LL) - Genotypvariante.

Eine Ablehnung der Nullhypothese H_0 (4) würde für einen signifikanten Unterschied in der Hirndurchblutung zwischen den Probandengruppen sprechen.

Die Nullhypothesen **H0 (1)**, **H0 (2)**, **H0 (3)**, **H0 (4)** werden anerkannt, wenn keine signifikanten Unterschiede in der Fragebogenauswertung, Reaktionszeit, Fehlerrate und Hirnaktivität zwischen den drei Gruppen existieren.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchspersonen

Zunächst wurde eine Pilotstudie angestrebt, welche das Ziel hatte, die während eines *Setshiftings* in der fNIRS auffallende Hirnregion (sog. „*region of interest*“) zu bestimmen. Hierzu wurden im März 2011 aus dem Bekanntenkreis der Versuchsleiterin insgesamt 20 Probanden rekrutiert, von denen 11 weiblichen und 9 männlichen Geschlechts waren (s. Tab. 4), sodass ein fast ausgeglichenes Geschlechterverhältnis bestand. Das Durchschnittsalter betrug 24,3 Jahre. Alle Teilnehmer waren Rechtshänder. Bis auf einen männlichen Teilnehmer wiesen alle Probanden die allgemeine Hochschulreife auf, sodass grob orientierend von einem gleichen Intelligenzniveau ausgegangen werden kann.

Tabelle 4: Geschlechterverteilung und Durchschnittsalter der Pilotprobanden

Pilot (n=20)	
Geschlecht (w/m)	11/9
Alter	24.3±3.1

Im Zeitraum von Mai 2011 bis März 2012 wurden anschließend 62 gesunde Probanden zur Teilnahme an der Untersuchung rekrutiert. Diese stammten aus einer Reihe von Teilnehmern, welche bereits für vorangegangene Studien genotypisiert wurden. Die DNA-Extraktion erfolgte anhand von durch Blutentnahme gewonnenen Leukozyten. Die Genotypisierung erfolgte durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Zur Analyse der Fragmentlänge der PCR-Produkte wurde eine Kapillarelektrophorese mit fluoreszierendem Farbstoff durchgeführt. Die elektrophoretische Separation der PCR Produkte erfolgte mittels eines DNA-Sequencers. Wie bereits beschrieben werden die 17 *NOS1* Exon1f-VNTR-Allele (A-Q) in kurze (short, „S“, 180-196 repeats, B-J) und lange (long, „L“, 198-210 repeats, Allele ab K) Allele dichotomisiert, wodurch sich die drei Genotypen *Short/Short* (SS), *Long/Long* (LL) und *Short/Long* (SL) ergeben. Die Probanden wurden somit nach dem *NOS1* Exon1f- VNTR Polymorphismus in eine Gruppe homozygoter *Short*-Allel-Träger (SS) mit 20 Probanden, eine Gruppe homozygot *Long*-Allel-Träger (LL) mit 20 Probanden und eine Gruppe heterozygot *Short/Long*-Allelträger (SL) mit 22 Probanden stratifiziert. Unter den Teilnehmern befanden sich insgesamt 35 Frauen und 27 Männer, wobei sich das Geschlechterverhältnis wie folgt auf die drei Gruppen verteilte (s. Tab. 5):

Tabelle 5: Geschlechterverteilung und Durchschnittsalter der Hauptprobanden

Gruppe:	SS	SL	LL
Frauen:	14	11	10
Männer:	6	11	10
Durchschnittsalter in Jahre:	25.1±2.8	24.6±2.8	27.9±7.3

Das Durchschnittsalter aller Probanden betrug 25,90 Jahre. Außer einem Teilnehmer der *Short-Short*-Gruppe und einem Teilnehmer der *Long-Long*-Gruppe, die beide den Ausbildungsgrad der Mittleren Reife besaßen, wiesen

alle Teilnehmer die Allgemeine Hochschulreife auf. Zudem waren alle Rechtshänder. Eine regelmäßige Einnahme von Anti-Histaminika lag bei 2 Teilnehmern der *SS*-Gruppe, bei 2 Teilnehmern der *LL*-Gruppe und bei 4 Teilnehmern der *SL*-Gruppe vor. Des Weiteren gaben 7 Teilnehmerinnen der *SS*-Gruppe, 4 Teilnehmerinnen der *LL*-Gruppe und 2 Teilnehmerinnen der *SL*-Gruppe eine regelmäßige Einnahme von Kontrazeptiva an. Eine regelmäßige Einnahme von Iodid bzw. L-Thyroxin zur Behandlung einer Schilddrüsenunterfunktion wiesen 3 Probanden der *SS*-Gruppe, 2 Probanden der *LL*-Gruppe sowie 1 Proband der *SL*-Gruppe auf. 5 Teilnehmer der *SS*-Gruppe, 2 Teilnehmer der *LL*-Gruppe und 2 Teilnehmer der *SL*-Gruppe gaben an, regelmäßig zu rauchen. Den alltäglichen Konsum von Kaffee bestätigten 18 Versuchspersonen der *SS*-Gruppe, 20 der *LL*-Gruppe und 19 der *SL*-Gruppe. 18 Probanden der *SS*-Gruppe, 20 Probanden der *LL*-Gruppe und 21 Probanden der *SL*-Gruppe tranken regelmäßig Alkohol.

Zum Ausschluss psychiatrischer, neurologischer oder gravierender internistischer Vorerkrankungen wurde ein Screening-Fragebogen basierend auf dem strukturierten, klinischen Interview für DSM-IV durch die Teilnehmer ausgefüllt.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg bewilligt. Sie entspricht den „Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen“ gemäß der Deklaration von Helsinki (Version von 2008). Alle Teilnehmer wurden über Sinn und Zweck der Untersuchung, der Wirkweise der fNIRS und der eigentlichen Versuchsdurchführung aufgeklärt. Die Einwilligung zur Teilnahme an der Untersuchung sowie die Datenschutzerklärung erfolgten schriftlich mit einer mindestens 24-stündigen Bedenkzeit, wobei ein Widerruf der Teilnahme jederzeit möglich war.

Mithilfe einer Kreuztabelle (s. Tab. 6) und folgendem Chi-Quadrat-Test konnte gezeigt werden, dass zwischen Genotyp und Geschlecht kein signifikanter Zusammenhang bestand ($\chi^2=2,204$; $df=2$; $p=0,332$). Die Unterschiede der

Geschlechterverteilung zwischen den Fallgruppen waren nicht signifikant und die Gruppen daher diesbezüglich vergleichbar.

Tabelle 6: Kreuztabelle für die Geschlechterverteilung in den nach Genotyp stratifizierten Gruppen der Hauptprobanden

Geschlecht * Genotyp Kreuztabelle	SS	SL	LL	Gesamt
männlich	10	11	10	27
weiblich	10	11	10	35
gesamt	20	20	20	62

Zum Vergleich der Altersunterschiede zwischen den Fallgruppen wurden einfaktorielle ANOVAs berechnet. Dabei ergaben sich marginal signifikante Unterschiede ($F(2,59) = 2,954$, $p = 0,060$).

Post hoc wurden unabhängige t-Tests zum direkten Vergleich des Durchschnittsalters zweier Fallgruppen durchgeführt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der LL – und SS-Gruppe ($t(24,385) = 1,603$, $p = 0,112$) sowie zwischen der SS– und der SL-Gruppe ($t(39,736) = 0,647$, $p = 0,522$). Lediglich zwischen der LL- und der SL-Gruppe ließen sich marginal signifikante Unterschiede im Durchschnittsalter feststellen ($t(24) = 1,930$, $p = 0,065$) (s. Tab. 7).

Tabelle 7: Unabhängiger Post-hoc t-Test für die Mittelwerte des Alters der Hauptprobandengruppen LL und SL

	Mittelwert des Alters	T	df	Sig. (2-seitig)
LL	27,95	1,930	24,111	0,065
SL	24,59			

Die Probanden wurden außerdem anhand des LPS-Untertest (s.u.) bezüglich des Intelligenzlevels verglichen. Hier zeigte die SL-Gruppe knapp die niedrigste erreichte Punktzahl, während die beiden anderen Fallgruppen sowie die Probanden der Pilotstudie in etwa gleich hohe Ergebnisse erzielten (s. Tab. 8).

Tabelle 8: Geschlechterverteilung, Durchschnittsalter und erzielter LPS-Score der Haupt- und Pilotprobanden

	SS (n=20)	SL (n=22)	LL (n=20)	Statistiken	Pilotprobanden (n=20)
Geschlecht (w/m)	11/11	14/6	10/10	Chi2 = 2.2, $p = 0.3$	11/9
Durchschnittsalter	25.1±2.8	24.6±2.8	27.9±7.3	F(2,61) = 2.9, $p = 0.06$	24.3±3.1
Maß für fluide Intelligenz	34.3±3.6	33.4±3.6	34±3.9	T(2,61)=0.3, $p = 0.7$	34.1±3.4

In der Untersuchung der Intelligenz-Unterschiede ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse ($F(2,59)=0,343$, $p=0,711$). Auch in den ungepaarten Post-hoc t-Tests nach Bonferroni-Korrektur, welche die Fallgruppen einzeln miteinander verglichen, wurden keine signifikanten Unterschiede dargestellt. Die Gruppen waren daher bezüglich des Intelligenzniveaus homogen.

2.2. Fragebögen

Vor Beginn des Versuchs absolvierten alle Teilnehmer vier Fragebögen zur Einschätzung der Impulsivität sowie einen Subtest des Leistungsprüfsystems (LPS) zum Vergleich der Intelligenz-Level.

Die UPPS-Impulsivitätsskala ist ein multidimensionaler Maßstab für Impulsivität, der auf vier verschiedenen Neigungen der Impulsivität basiert. Diese lauten „*negative urgency*“, „*lack of premeditation*“, „*lack of perseverance*“ und „*sensation seeking*“. Unter „*negative urgency*“ versteht man die Unfähigkeit, starke Impulse des eigenen Handelns zu unterdrücken, wobei ein hoher Wert für eine hohe Wahrscheinlichkeit für impulsive Verhaltensweise steht. Mit „*lack of premeditation*“ bezeichnet man die Unfähigkeit vorzuschauen und Konsequenzen des eigenen Handelns zu antizipieren. Auch hier indiziert ein hoher Wert eine spontane Verhaltensweise. Als „*lack of perseverence*“ wird die Unfähigkeit, langweilige oder schwierige Handlungen zu kontinuierieren, beschrieben. Erzielen die Probanden hier hohe Werte, so spricht das für einen

seltene Abschluss dieser Vorhaben. Der Ausdruck „*sensation seeking*“ umfasst die Begierde nach Abwechslung und Sensationen wie aufregenden Aktivitäten oder neuen und womöglich gefährlichen Erfahrungen. Hohe Werte hier basieren auf einer erhöhten Risikofreude. Die Teilnehmer mussten insgesamt 45 verschiedene Aussagen auf einer Skala von 1 – „lehne ich vollkommen ab“ bis 5 – „stimme ich vollkommen zu“ bewerten. Grundlage dieses Tests ist das Vier-Faktoren-Modell von Whiteside (2001).

Eysencks Impulsivitätsskala I7 (Impulsiveness–Venturesomeness– Empathy questionnaire) (Eysenck, 1990) (Eysenck, 1990) misst anhand 54 Aussagen, welche mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten sind, die Geschwindigkeit der Entscheidungsfindung sowie die Neigung zu schneller und unüberlegter Handlung. Neben impulsiver Verhaltensweise („Tun und sagen Sie im Allgemeinen Dinge, ohne vorher zu überlegen?“) wird hier auch nach Abenteuerlust („Macht es Ihnen Spaß, schon mal ein Risiko einzugehen?“) und Empathie („Berührt es Sie sehr, wenn einer Ihrer Freunde traurig zu sein scheint?“) gefragt. Der I7-Fragebogen ist einer der am meisten verbreiteten Persönlichkeitsfragebögen zur Messung von Impulsivität. Er weist eine hohe interne Konsistenz und eine zufriedenstellende Reliabilität auf und findet oftmals Verwendung in der klinischen Psychiatrie, Pharmazie oder Genetik. (Bernow et al., 2011).

Der „*sensitivity to punishment and reward questionnaire*“ (SPSRQ)-Fragebogen dient zur Erfassung der Belohnungssensitivität und besteht aus den zwei Orthogonalen „*sensitivity to punishment*“ und „*sensitivity to reward*“. Durch 48 dichotome Aussagen werden Situationen und Verhaltensweisen mit Erhalt negativer Konsequenzen wie Streit, Misserfolg und Blamage oder positiver Bestärkung wie Geld, Macht und Sexualpartner aufgegriffen (Torrubia, 2001). Er zeichnet sich durch seine gute Validität, Reliabilität und interne Konsistenz aus (Sava, 2006).

Die in 17 Sprachen übersetzte Barratt Impulsiveness Skala (BIS11) (Patton et al., 1995) dient ebenfalls der Einschätzung des Konstrukts Impulsivität. Es ist einer der am weitesten verbreiteten Fragebögen hierfür und wird mittlerweile seit über 50 Jahren sowohl in der Forschung als auch in der Klinik angewandt

(Stanford, 2009). Er besteht aus 30 Aussagen, welche mit „überhaupt nicht“, „etwas“, „überwiegend“ oder „voll“ zutreffend bewertet werden können. Es werden hierbei Eigenschaften wie Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung, kognitive Stabilität, impulsive Verhaltensweise, Beständigkeit, Selbstkontrolle und Planungsvermögen überprüft. Anhand der Höhe der erzielten Punktzahl lässt sich auf die Ausprägung der Impulsivität des Probanden schließen. Durch die Barratt-Impulsiveness-Skala wurde das Konzept der Impulsivität sowohl aus psychologischer als auch psychiatrischer Sicht stark beeinflusst.

Mit dem Leistungsprüfsystem (LPS), der auf Thurstones Primärfaktorenmodell basiert, können Primärfunktionen der Intelligenz gemessen werden. Thurstone postulierte, dass die Grundlage menschlicher Intelligenz auf 7 Faktoren, nämlich Sprachverständnis, schlussfolgerndem Denken, Wortflüssigkeit, Feldabhängigkeit, Gedächtnis, Raumvorstellung und Auffassungsgeschwindigkeit basiert (Thurstone, 1941). Der LPS ist vor allem in Deutschland ein häufig genutzter Test der neuropsychologischen Forschung zur Erhebung eines generellen Intelligenzstatus. Er besteht aus insgesamt 13 Untertests, besitzt eine hohe Validität und Korrelation mit Schulnoten und ist für Probanden zwischen 10 bis 50 Jahren anwendbar. Der für diesen Versuch angewandte Untertest U3 des Leistungsprüfsystems basiert auf der schlussfolgernden, logischen Denkfähigkeit und überprüft vor allem die fluide Intelligenz unabhängig von schulischer Vorbildung. Die Probanden mussten hierbei innerhalb von 6 Minuten in 40 logisch aufgebauten Reihen geometrischer Figuren Unregelmäßigkeiten erkennen (Genzel, 2008; Mann et al., 1999).

2.3. NIRS

Für die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie wurde das *ETG-400 Optical Topography System* (Hitachi Medical C. Japan) bestehend aus 52 Kanälen angewandt. Hierbei wurden 17 lichtemittierende (*semiconductor laser*) und 16 lichtdetektierende (*Avalanche photodiodes*) Optoden benutzt. Der Messpunkt

der Hirnaktivierung (Kanal) befand sich in der Region zwischen einem Emitter und einem Detektor. Insgesamt wurde eine Fläche von 30 x 6 cm der frontalen und frontotemporalen Kopfregion bedeckt (s. Abb. 9). Die auf elastischen Plastikplatten in einem Abstand von jeweils 3 cm befestigten Optoden wurden nach dem 10-20-System nach Jasper für die EEG Elektrodenplatzierung (Jasper, 1958; Okamoto et al., 2004) auf dem Kopf verteilt. Die Punkte Fpz, T3 und T4 wurden vermessen und anschließend mit einem Rotstift auf der Kopfhaut markiert, sodass das Probeset mittels der Markierungen über der frontotemporalen Kortexarealen angebracht werden konnte. Hierbei befand sich auf der Standardposition Fpz die Detektoroptode 26 und auf den Positionen T3/4 die Emitteroptoden 28 und 23. Zur Reduktion von Bewegungsartefakten wurde das Probeset mit gespannten Gummibändern am Hinterkopf des Probanden fixiert. Des Weiteren wurde darauf hingewiesen, Bewegungen von Körper und Kopf, insbesondere auch Kau-/ Schluckbewegungen so weit möglich zu unterlassen. Die Frequenz des emittierten Lichtes, welches zwei verschiedene Wellenlängen besaß (695 ± 20 für desoxyg.Hb und 830 ± 20 für oxyg.Hb), betrug 10Hz in *continuous-wave*-system. Nach Absorption von totalem (Hb-tot), oxygeniertem (OxyHb) und desoxygeniertem Hämoglobin (HHb) durch die Chromophoren erreichte der reflektierte Teil des Lichtes über ein elektrooptisches Kabel die Steuerungseinheit, in der anhand des Verhältnisses von emittierten und detektierten Licht basierend auf dem Lambert-Beer'schen Gesetz in einer spektrophotometrischen Analyse auf die Konzentrationsänderung der verschiedenen Hämoglobinzustände geschlossen wurde. Diese wurde in der Einheit $\text{mmol} \times \text{mm}$ Weglänge des NIR-Lichtes angegeben. Ein Anstieg von OxyHb mit zeitgleichem Abfall von HHb wurde als Aktivierung in der fNIRS bezeichnet. Zur Auswertung der funktionellen Daten wurden hohe Frequenzanteile mittels *Moving-Average*-Verfahren und langsame Frequenzanteile mittels Hochpassfilter herausgefiltert. Die Daten wurden anschließend in SPSS übertragen und anhand von Varianzanalysen und t- Tests ausgewertet.

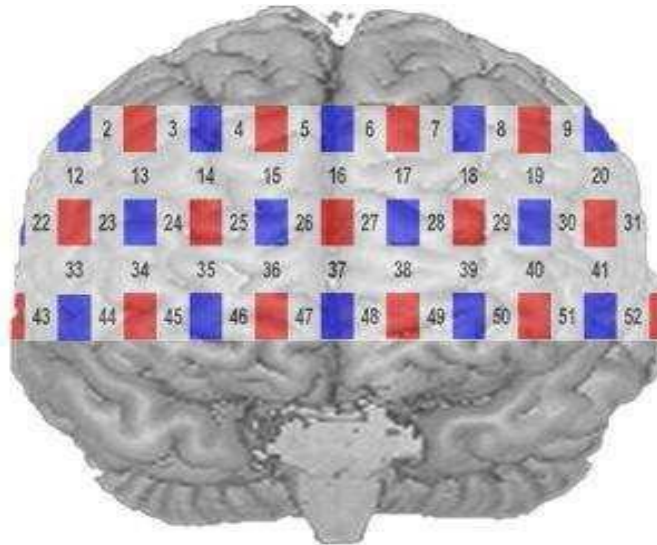


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Anordnung des fNIRS-Probe-Sets über der frontalen Hirnregion. Die roten Quadrate stellen lichtemittierende Elektroden dar, blaue Quadrate repräsentieren Lichtdetektoren (Kopf et al., 2012)

2.4. Setshiftaufgabe

Zur Überprüfung der Hypothesen wurde entsprechend der Arbeit *“Toward a functional analysis of the basal ganglia”* (Hayes et al., 1998) die Fähigkeit des *Setshifting* anhand einer kognitiven Aufgabe getestet. In einem Trainingsdurchlauf lernten die Probanden zunächst zwei Farben mit der Betätigung zweier Tasten und zwei Formen mit der Betätigung selbiger beider Tasten zu assoziieren (s. Tab. 9 und Abb. 10). Die Stimuli erschienen jeweils in gepaarten Trials.

Tabelle 9: Zuordnung von Tastenbetätigung und Stimulus in den Dimensionen Farbe und Form

Stimulus	Taste
1. Dimension : Farbe	
Blau	rechts
Rot	links
2. Dimension: Form	
Viereck	rechts
Dreieck	links

2. Material und Methoden

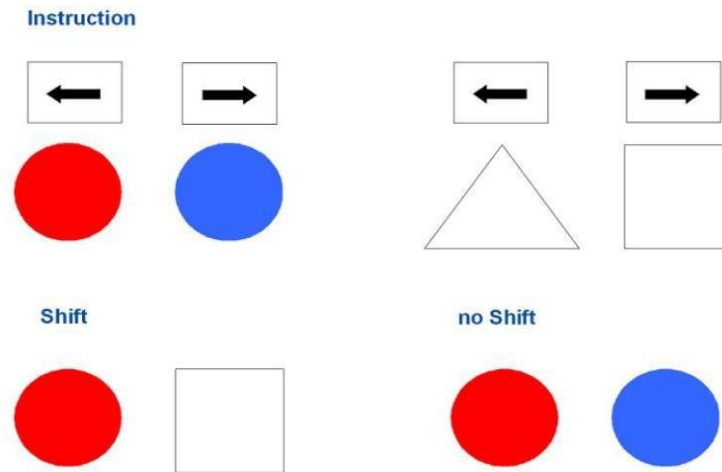


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Zuordnung von Tastenbetätigung und Stimulus

In einem weiteren Schritt der Einübungszeit wurden die oben genannten Dimensionen entweder alleine, gekoppelt mit einem neutralen Stimulus, der gar keine Tastenzuordnung besitzt, oder gekoppelt mit dem inkongruenten Reiz der anderen Dimension zusammen dargeboten (s. Tab. 10). Ein Schriftzug oberhalb der geometrischen Figur instruierte hierbei die Probanden, welche Dimension für den jeweiligen Stimulus relevant war.

Tabelle 10: Zuordnung von Tastenbetätigung und gekoppelten Stimulus

Stimulus	Taste
1. Alleine (eindimensional)	<i>Instruktion für relevanten Stimulus entsprechend präsentiertem Stimulus</i>
Blau	rechts
Rot	links
Viereck	rechts
Dreieck	links
2. Gekoppelt mit neutralem Stimulus (zweidimensional)	<i>Instruktion für relevanten Stimulus entsprechend zuordnungsbarem Stimulus</i>
Blau + Oktaeder	rechts
Rot + Oktaeder	links
Viereck + grün	rechts
Dreieck + grün	links
3. Gekoppelt mit inkongruentem Stimulus (zweidimensional)	<i>Instruktion für relevanten Stimulus per Zufall</i>
Blau + Dreieck	je nach Instruktion
Rot + Viereck	je nach Instruktion

Die aufeinanderfolgenden Trials wurden so gepaart, dass die zweite Antwort entweder derselben Dimension entsprach und somit kein *Shifting* erfordert wurde oder ein Wechsel von einer in die andere Dimension stattfand, sodass ein *Shifting* durchgeführt werden sollte. Nach der Trainingsphase wurde unter funktioneller Nahinfrarotspektroskopie und unter Messung von Reaktionszeiten und Fehlerraten der etwa 20 - minütige Versuch gestartet. Hierbei befanden sich die Probanden zur bestmöglichen Konzentration in einer schalldichten Kammer.

2.5. Ablauf

Den Probanden wurden die Fragebögen zur Erfassung der Personendaten, des Gesundheitszustandes sowie der Impulsivität (UPPS, I7, SPSRQ, BIS11) bereits vor Durchführung des Versuchs zum Ausfüllen zugesandt. Die Probanden wurden vor Ort aufgeklärt und deren Einwilligung schriftlich festgehalten. Sie wurden in die Versuchsabläufe eingewiesen und diese wurden wie oben beschrieben unter Aufzeichnung der Hirnoxxygenierung mittels fNIRS durchgeführt. Im Anschluss wurde der LPS-Untertest unter Aufsicht absolviert. Zur Empfangsbestätigung des Probandengelds in einer Höhe von 20,00€ wurde eine Quittung ausgestellt. Alle Daten der Teilnehmer wurden anonymisiert digital gespeichert.

2.6. Statistische Datenanalyse

In diesem Versuch wurde ein *Between-Design* mit der unabhängigen Variable (Einflussvariable, Faktor) *NOS1* ex1f-VNTR Allel-Variante (*SS*-Genotyp vs. *LL*-Genotyp vs. *SL*-Genotyp) und den abhängigen Variablen (Zielvariablen) Hirndurchblutung anhand fNIRS, Reaktionszeit, Fehleranzahl in der *Setshifting*-Aufgabe sowie erzielte Scores in den Fragebögen erhoben. Die Gruppeneinteilung der Probanden in drei verschiedene Gruppen (*SS*, *LL*; *SL*) stellt einen Faktor mit drei Stufen dar. Die statistische Analyse der Daten

erfolgte mit SPSS 17.0. Version 21 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Im Rahmen der Pilotstudie wurden die Hirnaktivierung durch fNIRS sowie Fehlerraten und Reaktionszeiten mittels Messwiederholungsdesign mit dem within-Faktor „*shift/ no shift*“ untersucht.

Es wurde anschließend untersucht, ob sich die Ergebnisse der fNIRS innerhalb der drei Hauptprobandengruppen während der unterschiedlichen Aufgabenstellungen signifikant voneinander unterscheiden (Between-Faktor). Zur Differenzierung der drei Fallgruppen in den Durchschnittswerten der Hirnaktivierung wurden Varianzanalysen (ANOVA Messwiederholung und Einfaktoriell) sowie anschließend Post-hoc t-Tests mit gepaarten und unabhängigen Stichproben durchgeführt.

Des Weiteren wurde untersucht, ob sich die drei Fallgruppen bezüglich der erzielten Punkte in den Fragebögen, der Reaktionszeiten und der Fehleranzahl in den *Setshifting*-Aufgaben signifikant unterscheiden. Zur Differenzierung der Gruppen in der Auswertung der Fragebögen wurde eine Kreuztabelle mit anschließendem Chi-Quadrat-Test sowie Varianzanalysen (ANOVA einfaktoriell) mit anschließenden Post-hoc t-Tests durchgeführt. Zur Unterscheidung der drei Fallgruppen bezüglich der Reaktionszeiten und Fehleranzahl in der *Setshifting*-Aufgabe wurden Varianzanalysen (ANOVA, MesswiederholungsANOVA) sowie anschließend Post-hoc t-Tests mit gepaarten und unabhängigen Stichproben durchgeführt.

Für alle Tests betrug das Signifikanzniveau 5% ($p = 0,05$). Bei Vorliegen eines p -Werts zwischen 0,05 und 0,1 wurde der Unterschied als „marginal signifikant“ beschrieben.

3. Ergebnisse

3.1. Pilotstudie

Mithilfe der Daten der Pilotstudie konnte ein direkter Vergleich zwischen der Hirnaktivierung der Probanden während der *No Shift*- und *Shift*-Bedingungen durchgeführt werden. Hierbei wurden zehn Kanäle der fNIRS beschrieben, deren Ergebnisse sich im Anstieg von OxyHb und Abfall von HHb signifikant voneinander unterschieden: 3; 4; 14; 15; 25; 7; 8; 17; 18; 28 (s. Abb 11). Diese Kanäle wurden zu einer „*region of interest*“ (ROI) zusammengestellt, um die Daten der drei Fallgruppen zu analysieren. Die ROI entspricht der Differenz der aktivierten Region während der *No Shift*-Bedingung von der aktivierten Region während der *Shift*-Bedingung. Im Folgenden werden nun die Ergebnisse der NIRS-Auswertung und der Verhaltensauswertung der Pilotstudie dargestellt.

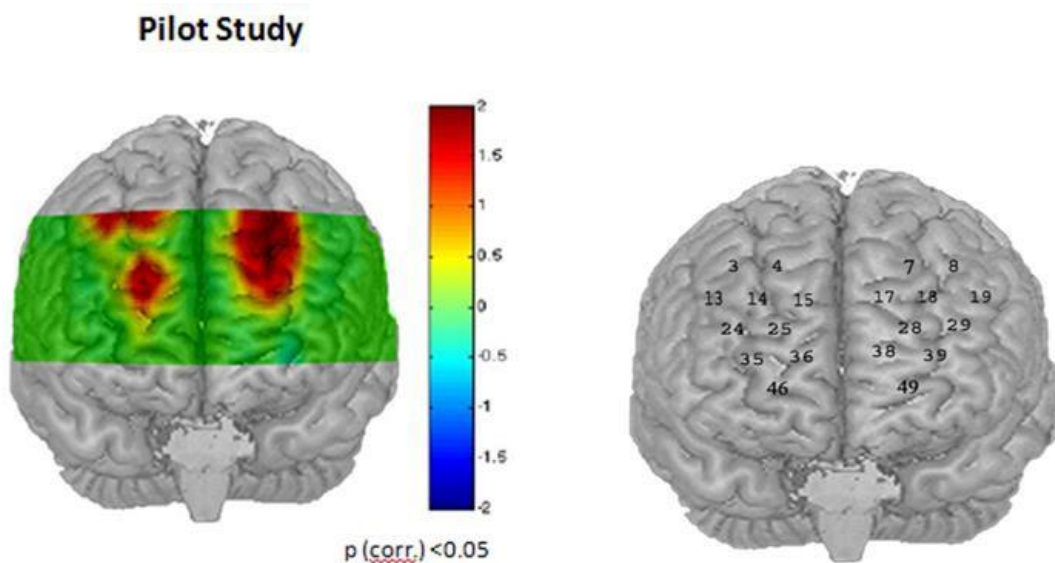


Abbildung 11: Lokalisation der fNIRS-Kanäle (rechts) und Darstellung der "region of interest" (links)

Es zeigte sich mithilfe eines Post-hoc t-Tests für alle Probanden der Pilotstudie eine signifikant erhöhte Hirnoxygenierung bzw. Hirnaktivierung, wenn ein *Shift* durchgeführt wurde ($t(19)=3,837$, $p=0,001$) (s. Tab. 11).

3. Ergebnisse

Tabelle 11: Gepaarter Post-hoc t-Test für die Hirnoxygenierung der „region of interest“ der Pilotprobanden mit signifikanter Aktivierung in der Shift-Bedingung

	Mittelwert [mmol*mm OxyHb]	df	T	Sig (2- seitig)
Shift	0,1239	19	3,837	0,001
No Shift	0,0873			

Zum Vergleich der Reaktionszeiten der Mittelwerte wurde eine 2x1 Messwiederholungs-ANOVA mit den Bedingungen „*shift*“ („*shift*“ vs „*no shift*“) und Genotyp durchgeführt. Die Pilotprobanden benötigten für die Aufgaben mit *Shift*-Bedingung mehr Zeit als für Aufgaben mit *No Shift*-Bedingungen (s. Abb. 12).

Der Haupteffekt „*shift*“ stellte sich als signifikant dar ($F(1,19)=32,964$, $p<0,001$). Er hatte einen signifikanten Einfluss auf die Reaktionszeit.

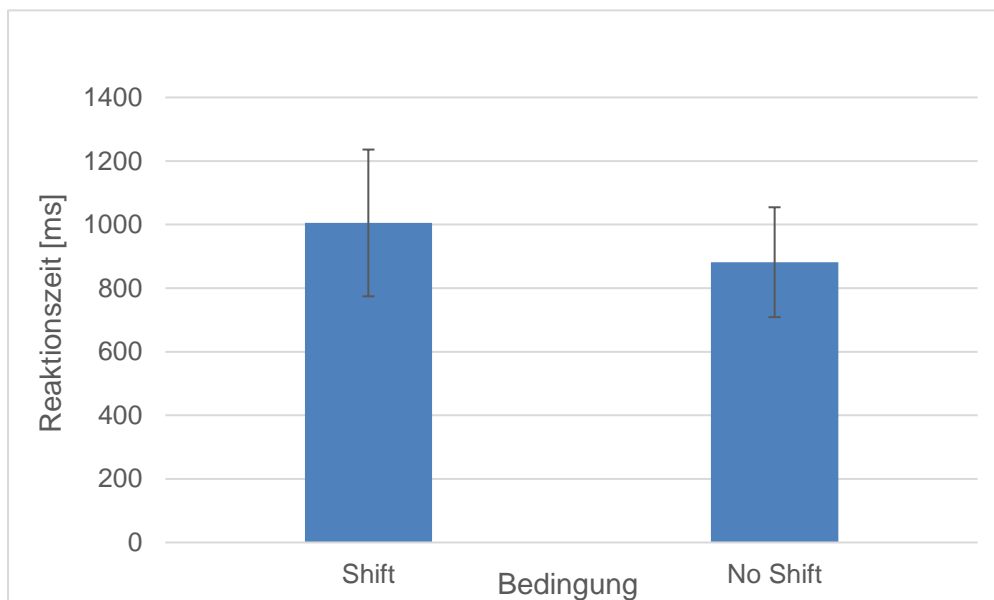


Abbildung 12: Reaktionszeiten der Pilotprobanden in Shift- und No Shift- Bedingung

Post hoc wurden anhand eines gepaarten t-Tests die Mittelwerte der Reaktionszeiten für beide Bedingungen miteinander verglichen. Hier war ebenfalls ein signifikanter Unterschied erkennbar ($t(19)=5,741$, $p<0,001$).

Zum Vergleich der Mittelwerte der Fehlerrate der Pilotprobanden wurde eine 2x1 Messwiederholungs-ANOVA mit den Bedingungen „*shift*“ („*shift*“ vs „*no shift*“) und Genotyp durchgeführt. Der Gesamtheit der Teilnehmer unterliefen während der *Shift*-Bedingung die meisten Fehler (s. Abb. 13).

3. Ergebnisse

Der Haupteffekt „*shift*“ zeigte bezüglich der Fehlerrate jedoch keine Signifikanz ($F(1,19)=0,379$, $p=0,545$).

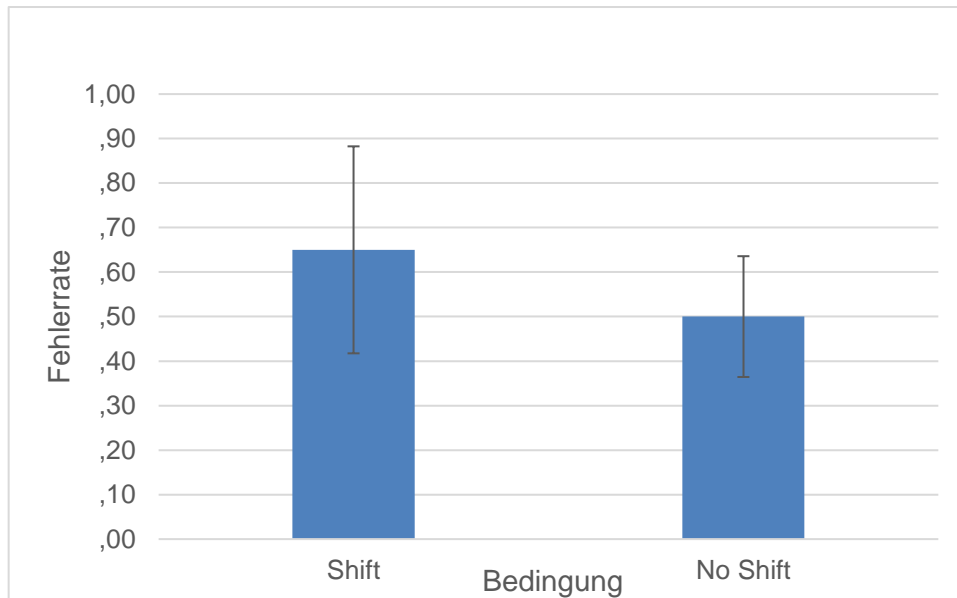


Abbildung 13: Fehlerrate der Pilotprobanden in *Shift* - und *No Shift* – Bedingung

Zum direkten Vergleich der beiden Bedingungen wurde ein Post-hoc t-Test durchgeführt. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte an Fehlerraten für die Bedingungen *Shift* und *No Shift* ($t(19)=0,616$, $p=0,545$).

3.2. Fragebögen

Im UPPS-Fragebogen zur Erfassung der Impulsivität zeigten sich bezüglich der Neigung „*sensation seeking*“ marginal signifikante Unterschiede im Paarvergleich. Insgesamt erzielte hier die Gruppe der *Long/Long*-Allel-Träger im Mittelwert die höchste Punktzahl, während die Gruppe der *Short/Long*-Allel-Träger knapp unter der Gruppe der *Short/Short*-Allel-Träger zu liegen kam (s. Abb. 14). Mithilfe eines Post-hoc-Tests nach Bonferroni-Korrektur erfolgte ein Mehrfachvergleich zwischen den Paaren. Die *Long/Long*-Gruppe erreichte damit in dieser Kategorie marginal signifikant mehr Punkte als die *Short/Short*-Gruppe ($p=0,084$) und ebenfalls marginal signifikant mehr Punkte als die *Short/Long*-Gruppe ($p=0,071$). Im Vergleich zwischen der *Short/Short*-Gruppe

3. Ergebnisse

und der *Short/Long*-Gruppe ergaben sich keine Signifikanzen. In der einfaktoriellen Varianzanalyse zwischen den Gruppen zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied ($F(2,59)=3,467, p=0,38$).

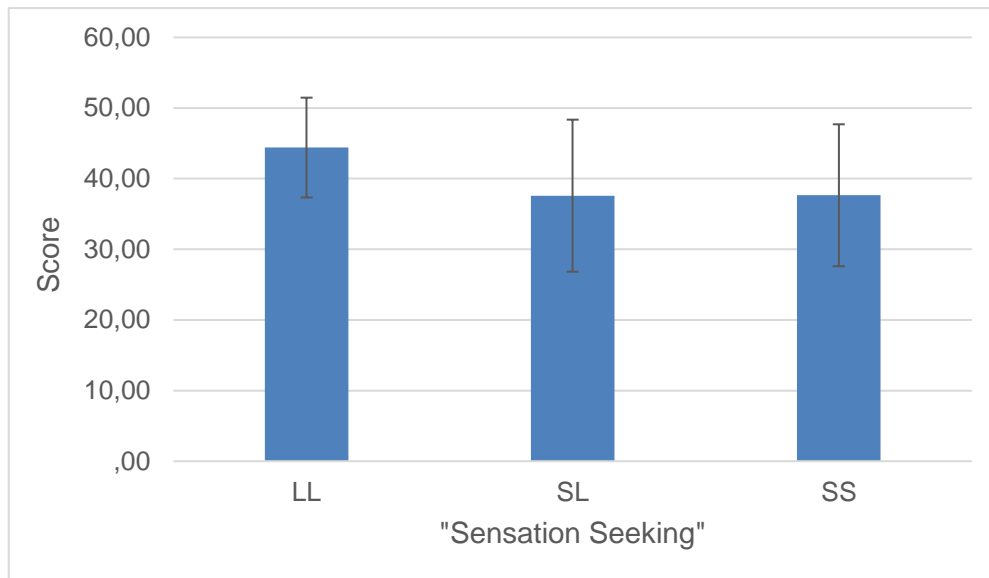


Abbildung 14: Erzielte Scores der drei Hauptprobandengruppen im Unterbereich "sensation seeking" des UPPS-Fragebogen

In der Neigung „*negative urgency*“ lag der Mittelwert der *Short/Long*-Gruppe höher als der Mittelwert der *Short/Short*-Gruppe und der *Long/Long*-Gruppe. Hier stellten sich im Paarvergleich des Post-hoc-Tests nach Bonferroni-Korrektur sowie in der Varianzanalyse keine signifikanten Ergebnisse dar ($F(2,59)=0,876, p=0,422$). Im Bereich „*lack of premeditation*“ erhielt die *Long/Long*-Gruppe im Mittel die höchste Punktzahl. Auch hier zeigten sich im Post-hoc-Test nach Bonferroni-Korrektur und in der einfaktoriellen ANOVA keine signifikanten Unterschiede ($F(2,59)=0,253, p=0,777$). Im vierten Bereich des UPPS-Fragebogen, „*lack of perseverance*“, lag der Mittelwert der *Short/Long*-Gruppe über den Werten der *Long/Long*-Gruppe und der *Short/Short*-Gruppe. Die Unterschiede im Paarvergleich und zwischen den Gruppen waren hier ebenfalls nicht signifikant ($F(2,59)=1,084, p=0,345$).

In Eysencks Impulsivitätsskala 17 fanden sich im Score „Waghalsigkeit“ marginal signifikante Unterschiede im Paarvergleich. Die Gruppe der *Short/Long*-Allel-Träger erzielte im Mittel die meisten Punkte, während die

3. Ergebnisse

Gruppe der *Long/Long*-Allel-Träger die geringste Punktzahl erreichte (s. Abb. 15). Zum Paarvergleich wurde ein Post-hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur angewandt. Es unterschieden sich die Ergebnisse der *Long/Long*-Gruppe von den Ergebnissen der *Short/Long*-Gruppe marginal signifikant ($p=0,077$), während zwischen der *Short/Short*- und der *Short/Long*-Gruppe sowie zwischen der *Long/Long*- und der *Short/Short*-Gruppe keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren. In der einfaktoriellen Varianzanalyse zwischen den Gruppen zeigte sich hier ebenfalls ein marginal signifikanter Unterschied ($F(2,59)=3,149$, $p=0,050$). Im Score „Empathie“ des I7 erhielten ebenfalls die *Short/Long*-Allel-Träger im Mittel die höchste Punktzahl. Das Ergebnis der *Short/Short*-Gruppe lag hier im Mittel unter dem Ergebnis der *Long/Long*-Gruppe. Die Unterschiede im Score Empathie waren im Post-hoc-Test nach Bonferroni-Korrektur sowie in der einfaktoriellen ANOVA nicht signifikant ($F(2,59)=2,172$, $p=0,123$). Im Bereich „Impulsivität“ zeigten sich im Paarvergleich ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Gruppe der *Short/Short*-Allel-Träger erzielte knapp mehr Punkte als die Gruppe der *Long/Long*-Allel-Träger und der *Short/Long*-Allel-Träger. Auch in der einfaktoriellen ANOVA zeigten sich keine Signifikanzen ($F(2,59)=0,628$, $p=0,537$).

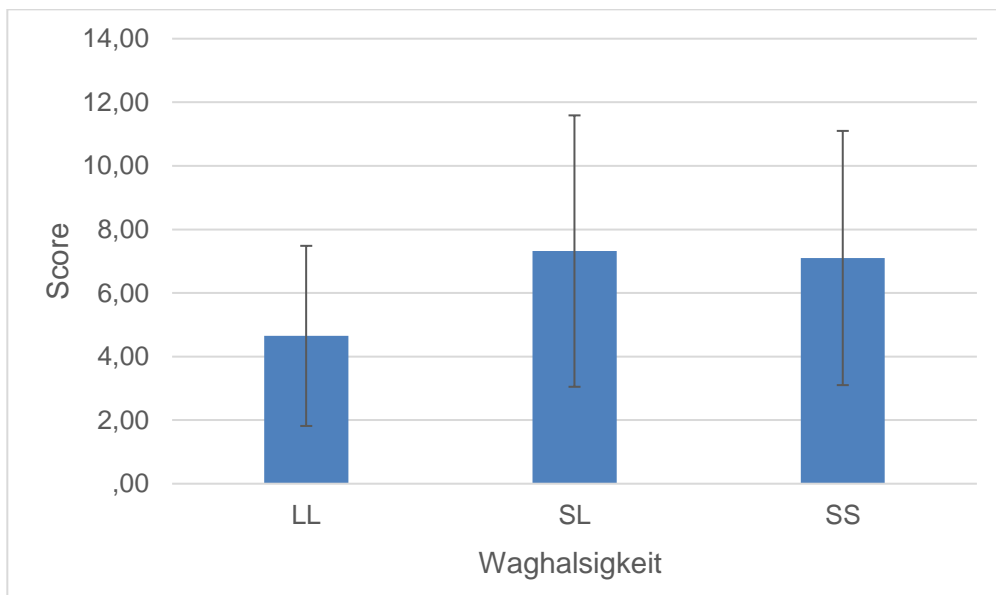


Abbildung 15: Erzielte Scores der drei Hauptprobandengruppen im Unterbereich Waghalsigkeit des I7-Fragebogen

3. Ergebnisse

Im „*sensitivity to punishment and reward questionnaire*“ (SPSRQ)-Fragebogen zur Erfassung der Belohnungssensitivität zeigten sich sowohl im Unterbereich „*punishment*“ als auch im Unterbereich „*reward*“ laut des Post-hoc-Test nach Bonferroni-Korrektur kein signifikanter Effekt zwischen den drei Probandengruppen. Die *Short/Long*-Gruppe erzielte insgesamt sowohl im Unterbereich „*punishment*“ als auch im Unterbereich „*reward*“ die höchste Punktzahl im Mittel, während die *Short/Short*-Gruppe in beiden Bereichen jeweils die niedrigsten Ergebnisse erlangte. In der einfaktoriellen Varianzanalyse zeigten sich weder im Bereich „*punishment*“ ($F(2,59)=1,913$, $p=0,157$) noch im Bereich „*reward*“ ($F(2,59)=0,352$, $p=0,705$) signifikante Werte.

In der Barratt Impulsiveness Skala (BIS11), die ebenfalls der Impulsivitätseinschätzung dient, erreichte die *Long/Long*-Gruppe im Unterbereich „*non-planning impulsiveness*“ die höchste und die *Short/Short*-Gruppe die niedrigste Punktzahl (s. Abb. 16). In der einfaktoriellen Varianzanalyse zeigten sich zwischen den Gruppen marginal signifikante Unterschiede ($F(2,59)=2,916$, $p=0,062$) und im Post-hoc-Test nach Bonferroni-Korrektur ein marginal signifikanter Gruppenunterschied zwischen der *Long/Long*- und der *Short/Short*-Gruppe ($p=0,060$). Im Bereich „*motor impulsiveness*“ lagen im Paarvergleichstest keine signifikanten Unterschiede vor. Die einfaktorielle ANOVA war hier ebenfalls nicht signifikant ($F(2,59)=0,066$, $p=0,937$). Im Bereich „*cognitive impulsiveness*“ erzielte die Gruppe der *Short/Long*-Allel-Träger im Mittelwert die höchste Punktzahl, während die *Short/Short*-Allel-Träger die niedrigste Punktzahl erreichte. In der ANOVA stellten sich zwischen den Gruppen in diesem Bereich marginal signifikante Unterschiede dar ($F(2,59)=2,870$, $p=0,065$). Im Post-Hoc-Test nach Bonferroni-Korrektur konnten ebenfalls marginal signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen der *Short/Long*-Gruppe und der *Short/Short*-Gruppe aufgezeigt werden ($p=0,059$).

3. Ergebnisse

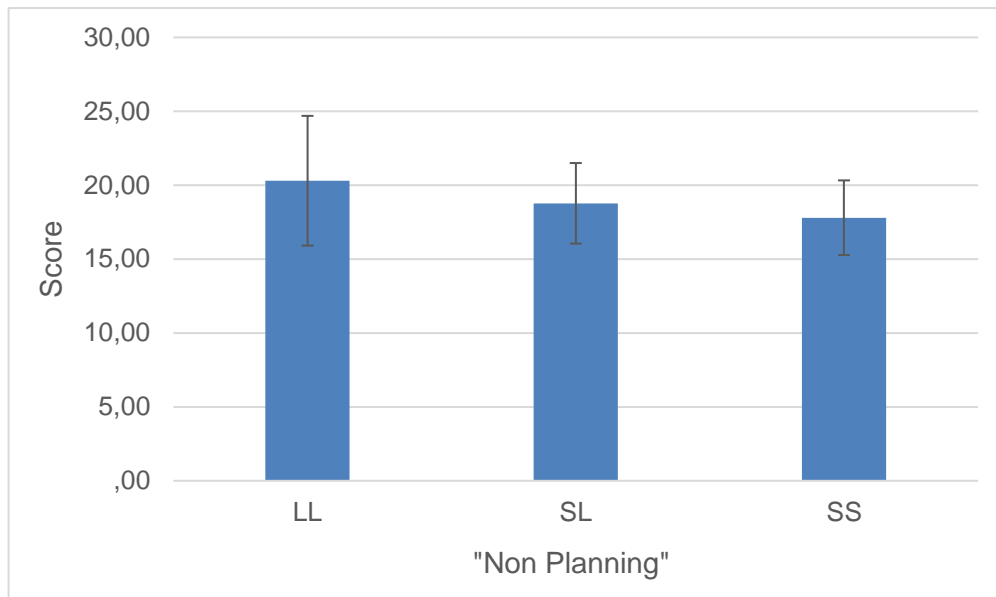


Abbildung 16: Erzielte Scores der drei Hauptprobandengruppen im Unterbereich "Non Planning" des BIS11-Fragebogen

3.3. Verhaltensdaten

Zur Auswertung des Verhaltens während der *Setshifting*-Aufgabe wurden die Parameter „*reaction time*“ [ms] und „*error rate*“ herangezogen. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser beiden Parameter jeweils im Vergleich der *Shift*- und *No Shift*-Bedingungen sowie im Vergleich sechs unterschiedlicher Schweregrade dargestellt.

3.3.1. Reaktionszeit

3.3.1.1. *Shift/No Shift*

Zum Mehrfachvergleich der Reaktionszeiten für zwei aufeinanderfolgende Stimuli mit und ohne *Shift* wurde eine 2x3 Messwiederholungs-ANOVA mit den Bedingungen „*shift*“ („*shift*“ vs „*no shift*“) und Genotyp (LL, SS, SL) durchgeführt. Die längste Reaktionszeit im Mittel in der *Shift*-Bedingung zeigten die Probanden mit der *Long/Long*-Variante des *NOS1* ex1f-VNTR Polymorphismus, während die niedrigsten Mittelwerte an Reaktionszeit in dieser

3. Ergebnisse

Bedingung von der *Short/Short*-Gruppe aufgewiesen wurden. Gleiches galt für die *No Shift*-Bedingung. Insgesamt benötigten alle Gruppen in der *Shift*-Bedingung die meiste Reaktionszeit (s. Abb. 17, 18).

Der Haupteffekt von „*shift*“ für die Reaktionszeit war - wie in der Pilotstudie - signifikant ($F(1,59)=61,866$, $p<0,001$). Der Haupteffekt „Genotyp“ ($F(2,59)=1,046$, $p=0,358$) sowie die Interaktion „*shift* x Genotyp“ ($F(2,59)=0,116$, $p=0,891$) waren jedoch nicht signifikant. Somit war die *Short/Short*-Gruppe nominal aber nicht signifikant am schnellsten.

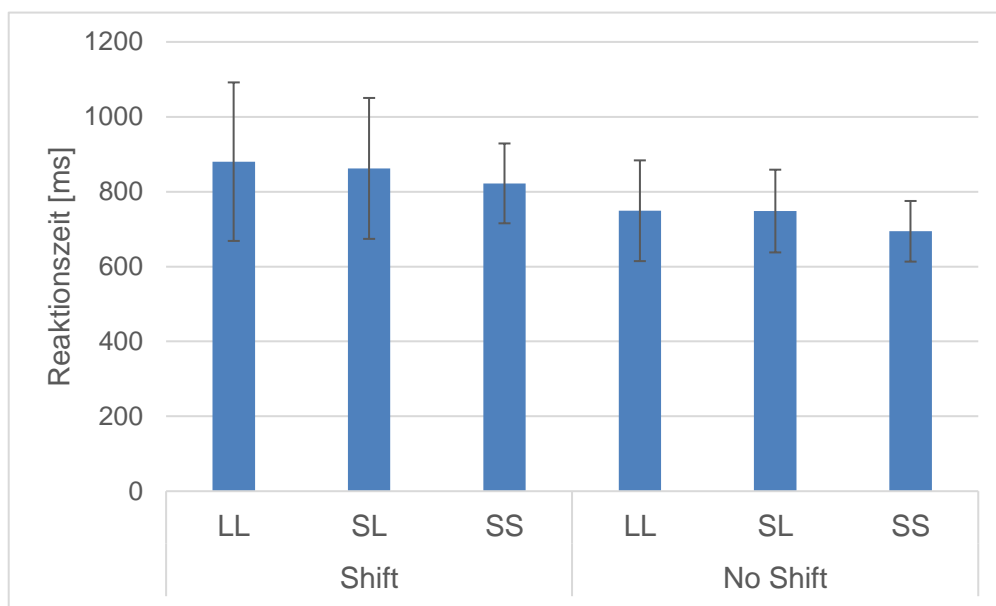


Abbildung 17: Reaktionszeit der drei Hauptprobandengruppen in Shift - und No Shift - Bedingung

Post hoc wurden mithilfe eines gepaarten t-Tests die Reaktionszeiten aller Probanden während *Shift*- und *No Shift*-Bedingungen verglichen. Es zeigte sich hierbei, dass die Probanden während der *Shift*-Bedingung signifikant mehr Zeit brauchten ($t(61)=7,969$, $p<0,001$) (s. Tab. 12).

Tabelle 12: Gepaarter Post-hoc t-Test für die Reaktionszeiten alle Hauptprobanden in der *Shift*- und *No Shift*-Bedingung

	Mittelwert [ms]	T	df	Sig. (2-seitig)
<i>Shift</i>	855	7,969	61	0,000
<i>No Shift</i>	731			

3. Ergebnisse

Zur weiteren Analyse wurden die Gruppen post hoc mit unabhängigen t-Tests einzeln miteinander verglichen. Im direkten Vergleich der *Long/Long*-Gruppe mit der *Short/Short*-Gruppe ergaben sich für die Reaktionszeiten sowohl für die *No Shift*- als auch für die *Shift*-Bedingung keine signifikanten Unterschiede. Gleiches galt auch für den Vergleich der *Long/Long*-Gruppe mit der *Short/Long*-Gruppe in beiden Bedingungen sowie für den Vergleich der *Short/Short*-Gruppe mit der *Short/Long*-Gruppe in der *Shift*-Bedingung. In der *No Shift*-Bedingung zeigte hier die *SL*-Gruppe eine marginal signifikant erhöhte Reaktionszeit ($t(40)=-1,792$, $p=0,081$).

Zusammengefasst gibt es also abhängig davon, ob eine *Shift*- oder *No Shift*-Bedingung vorliegt, signifikante Unterschiede in der Reaktionszeit für alle Probanden. Zwischen den Probandengruppen selber zeigten sich kaum Unterschiede in den Reaktionszeiten.

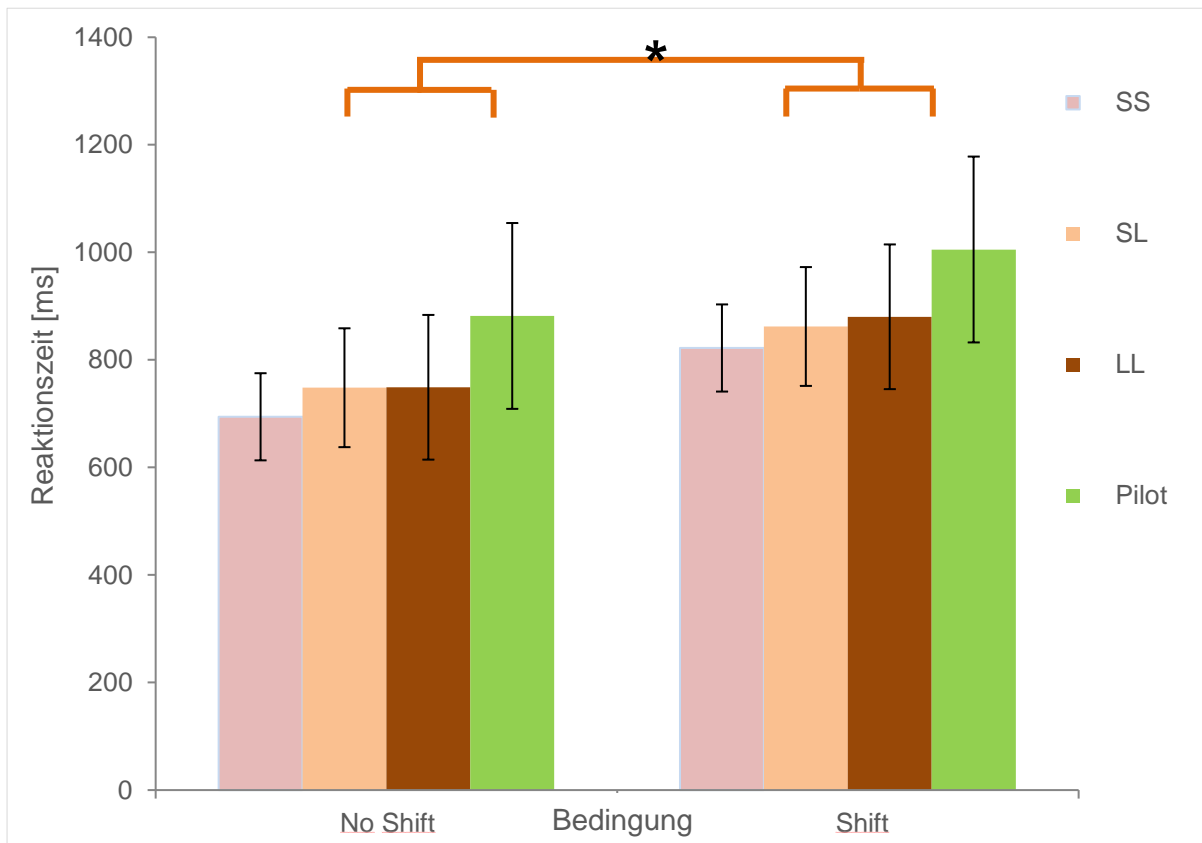


Abbildung 18: Reaktionszeiten der drei Hauptprobandengruppen und der Pilotprobanden in *No Shift*- und *Shift*-Bedingung. * Zeigt signifikante Unterschiede an.

3.3.1.2. Sechs Schwierigkeiten

Im Weiteren werden nun die Reaktionszeiten für die sechs unterschiedlichen Schwierigkeitsgrade, welche auf dem Vorliegen eines *Shifts* und der Art der Kopplung der zweiten Dimension basieren, dargestellt (s. Tab. 13).

Tabelle 13: Übersicht über die sechs Schweregrade des Setshifting-Paradigmas

Schweregrad	Paradigma	Gekoppelte Dimension
1	No Shift	Alone
2	No Shift	Neutral
3	No Shift	Incongruent
4	Shift	Alone
5	Shift	Neutral
6	Shift	Incongruent

Zum Mehrfachvergleich der Reaktionszeiten wurde eine 2x2 Messwiederholungs-ANOVA mit den Bedingungen „*shift*“ („*shift*“ vs „*no shift*“) gekoppelt mit dem Schwierigkeitsgrad (*alone*, *neutral*, *incongruent*) und Genotyp (*LL*, *SS*) durchgeführt. Die längste Reaktionszeit im Mittel zeigte die *LL*-Gruppe in der Bedingung „*shift incongruent*“, die kürzeste Reaktionszeit im Mittel die *SS*-Gruppe in der Bedingung „*no shift alone*“. Insgesamt benötigten beide Gruppen in der Bedingung „*no shift alone*“ jeweils die kürzeste Reaktionszeit bis zur Antwort und jeweils die längste Reaktionszeit in der Bedingung „*shift incongruent*“ (s. Abb. 19).

Der Haupteffekt von „*switch*“ für die Reaktionszeit zeigte sich signifikant ($F(1,38) = 36.888$, $p < 0,001$). Das Gleiche galt für den Haupteffekt von „*difficulty*“ ($F(1,38) = 389,347$, $p < 0,001$). Die Interaktion „*switch x Genotyp*“ ($F(1,38) = 0,011$, $p < 0,917$), die Interaktion „*difficulty x Genotyp*“ ($F(1,38) = 0,879$, $p < 0,354$), die Interaktion „*switch x difficulty*“ ($F(1,38) = 0,183$, $p < 0,671$) sowie die Interaktion „*switch x difficulty x Genotyp*“ ($F(1,38) = 0,422$, $p < 0,520$) stellten sich als nicht signifikant dar. Auch der Haupteffekt „*Genotyp*“ ($F(1,38) = 1,914$, $p < 0,175$) war nicht signifikant für die Reaktionszeit bezogen auf die sechs Schwierigkeitsgrade.

3. Ergebnisse

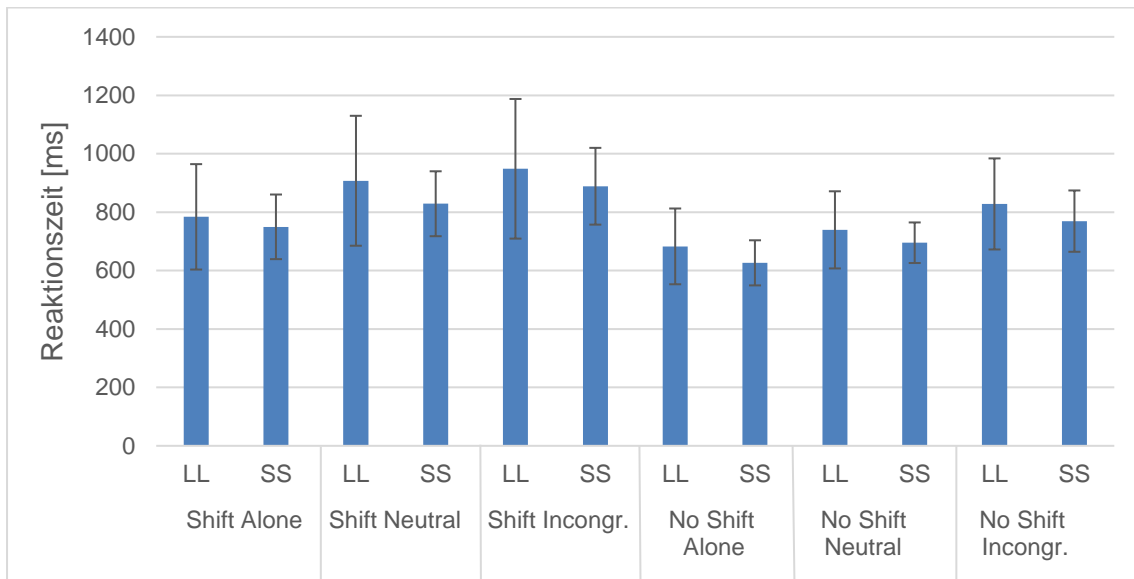


Abbildung 19: Reaktionszeiten der Hauptprobandengruppen Long/Long (LL) und Short/Short (SS) in unterschiedlichen Bedingungen

Post hoc wurden mithilfe eines gepaarten t-Tests die Reaktionszeiten der Probandengruppe bestehend aus Probanden mit der *Short/Short*- und der *Long/Long*-Genotypvariante während unterschiedlicher Bedingungen verglichen (s. Tab. 14). Im Vergleich der Reaktionszeiten für eine „*shift incongruent*“ - und eine „*shift neutral*“-Bedingung, für eine „*shift incongruent*“- und „*shift alone*“-Bedingung sowie einer „*shift neutral*“- und „*shift alone*“-Bedingung zeigte diese Probandengruppe jeweils signifikante Unterschiede ($t(39)=4,991$, $p<0,001$). Gleiches galt auch für die „*no shift*“-Schwierigkeitsgrade sowie im Vergleich unterschiedlicher Schweregrade mit und ohne *Shift*.

Tabelle 14: Gepaarter Post-hoc t-Test für die Reaktionszeiten der Hauptprobandengruppen SS und LL in unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden des Setshifting-Paradigmas

	Mittelwert Reaktionszeit [ms]	df	T	Sig. (2- seitig)
<i>Shift Incongruent</i>	918	39	4,991	0,000
<i>Shift Neutral</i>	868			
<i>Shift Incongruent</i>	918	39	13,883	0,000
<i>Shift Alone</i>	767			
<i>Shift Neutral</i>	868	39	9,963	0,000
<i>Shift Alone</i>	767			
<i>No Shift Incongruent</i>	799	39	7,443	0,000
<i>No Shift Neutral</i>	717			
<i>No Shift Incongruent</i>	799	39	11,821	0,000

3. Ergebnisse

<i>No Shift Alone</i>	655			
<i>No Shift Neutral</i>	717	39	11,586	0,000
<i>No Shift Alone</i>	655			
<i>Shift Incongruent</i>	918	39	4,305	0,000
<i>No Shift Incongruent</i>	799			
<i>Shift Neutral</i>	868	39	6,843	0,000
<i>No Shift Neutral</i>	717			
<i>Shift Alone</i>	767	39	6,951	0,000
<i>No Shift Alone</i>	655			

Vergleicht man mittels eines Post-hoc t-Tests die Reaktionszeiten der o. g. Probandengruppe für einen inkongruenten und einen neutralen Stimulus, die Reaktionszeiten für einen inkongruenten und einen eindimensionalen Stimulus („*alone*“) sowie die Reaktionszeiten für einen neutralen und einen eindimensionalen Stimulus („*alone*“) unabhängig von der *Shift/No Shift*-Bedingung, so ergeben sich ebenfalls jeweils signifikante Unterschiede (s. Tab. 15). Zusammenfassend kam es bei Erscheinen eines inkongruenten Stimulus zur längsten Reaktionszeit. Für die Schwierigkeitsgrade zeigten sich signifikante Unterschiede.

Tabelle 15: Gepaarter Post-hoc t-Test für die Reaktionszeiten der Hauptprobandengruppen SS und LL in unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden des Setshifting-Paradigmas unabhängig von Shift-Bedingung

	Mittelwert Reaktionszeit [ms]	df	T	Sig. (2-seitig)
<i>Incongruent</i>	859	39	9,075	0,000
<i>Neutral</i>	793			
<i>Incongruent</i>	859	39	19,763	0,000
<i>Alone</i>	711			
<i>Neutral</i>	793	39	15,069	0,000
<i>Alone</i>	711			

Zur weiteren Analyse wurden sowohl für die sechs Bedingungen als auch für die Schweregrade unabhängig von der *Shift/No Shift*-Bedingung die Gruppen post hoc mit unabhängigen t-Tests einzeln miteinander verglichen. Im Vergleich der *Short/Short*- mit der *Long/Long*-Gruppe stellten sich keine signifikanten Unterschiede der Reaktionszeiten dar. Zwischen der *Long/Long*- und der

Short/Long-Gruppe waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu sehen. Lediglich im Vergleich der *Short/Short*- mit der *Short/Long*-Gruppe zeigte sich für die „*no shift neutral*“-Bedingung ein marginal signifikanter Unterschied ($t(32,524)=-1,978, p<0,056$).

Zusammengefasst zeigten die Probanden in der Bedingung „*shift incongruent*“ im Mittel die längste Reaktionszeit, während sie für einen „*no shift alone*“ – Stimulus die kürzeste Reaktionszeit aufwiesen. Die Reaktionszeiten sind signifikant vom Schweregrad abhängig. Betrachtet man die absoluten Zahlen so fällt auf, dass die *Short/Short*-Gruppe stets die kürzeste Reaktionszeit benötigte. Im direkten Vergleich der Gruppen miteinander zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

3.3.2. Fehlerrate

Fehlerraten sind oftmals nicht normal verteilt. Dies ist jedoch Voraussetzung für die Anwendung von parametrischen Tests wie dem t-Test oder der Varianzanalyse. Die Fehler dieser Studie waren ebenfalls nicht normal verteilt, sodass mithilfe eines non-parametrischen Tests (Kruskal-Wallis) die Ergebnisse zunächst bestätigt wurden und anschließend die parametrischen Tests anwendbar waren.

3.3.2.1. *Shift/No Shift*

Zum Mehrfachvergleich der Mittelwerte an Fehlerzahl während *Shift* - und *No Shift*-Bedingungen wurde eine 2x3 Messwiederholungs-ANOVA mit den Bedingungen „*shift*“ („*shift*“ vs „*no shift*“) und Genotyp (*LL*, *SS*, *SL*) durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die *Short/Short*-Gruppe sowohl während der *Shift*- als auch während der *No Shift*-Bedingungen die höchste Fehlerrate im Mittel besaß, während die *Long/Long*-Gruppe in beiden Bedingungen die geringste Fehlerrate im Mittel aufwies (s. Abb. 20). Die Gruppe der Pilotprobanden zeigte im Vergleich zu der *Long/Long*-Gruppe eine

3. Ergebnisse

noch geringere Fehlerrate. Insgesamt machten alle Gruppen in der *Shift*-Bedingung die meisten Fehler im Mittel.

Während der Haupteffekt „Genotyp“ keine Signifikanz zeigte ($F(2,59)=2,143$, $p=0,126$), war der Haupteffekt „*shift*“ signifikant ($F(1,59)=15,655$, $p<0,001$). Außerdem stellte sich die Interaktion „*shift* x *Genotyp*“ ebenfalls als signifikant dar ($F(2,59)=3,184$, $p=0,049$).

Post hoc wurden mithilfe eines gepaarten t-Tests die Fehlerraten aller Probanden während *Shift*- und *No Shift*-Bedingungen verglichen. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Fehlerraten. Allen Probanden unterliefen während der *Shift*-Bedingung signifikant mehr Fehler ($t(61)=3,785$, $p<0,001$) als während der *No Shift*-Bedingung (s. Tab. 16).

Tabelle 16: Gepaarter Post-hoc t-Test für die Fehlerraten aller Hauptprobanden in der *Shift*- und *No Shift*-Bedingung

	Mittelwert	df	T	Sig. (2-seitig)
<i>Shift</i>	1,6129	61	3,785	0,000
<i>No Shift</i>	0,8065			

Zur weiteren Analyse wurden die Gruppen post hoc mit unabhängigen t-Tests einzeln miteinander verglichen. Im direkten Vergleich der *Long/Long*- mit der *Short/Short*-Gruppe zeigte sich nur unter der *Shift*-Bedingung ein signifikanter Unterschied der Fehlerrate ($t(38)=-2,084$, $p=0,044$). Im direkten Vergleich der *Short/Short*- und der *Short/Long*-Gruppe ergaben sich marginal signifikante Unterschiede in der *Shift*-Bedingung ($t(40)=1,890$, $p=0,066$). Alle anderen Vergleiche wiesen keine bedeutsamen Unterschiede auf.

Zusammengefasst zeigten also alle Probanden signifikant höhere Fehlerraten während der *Shift*-Bedingung. Zwischen den Gruppen gab es nur zwischen der *Long/Long*-Gruppe und der *Short/Short*-Gruppe unter *Shift*-Bedingungen signifikante Unterschiede an Fehlerzahl, wobei die Probanden der *Short/Short*-Gruppe die höchste Anzahl an Fehler aufwies.

3. Ergebnisse

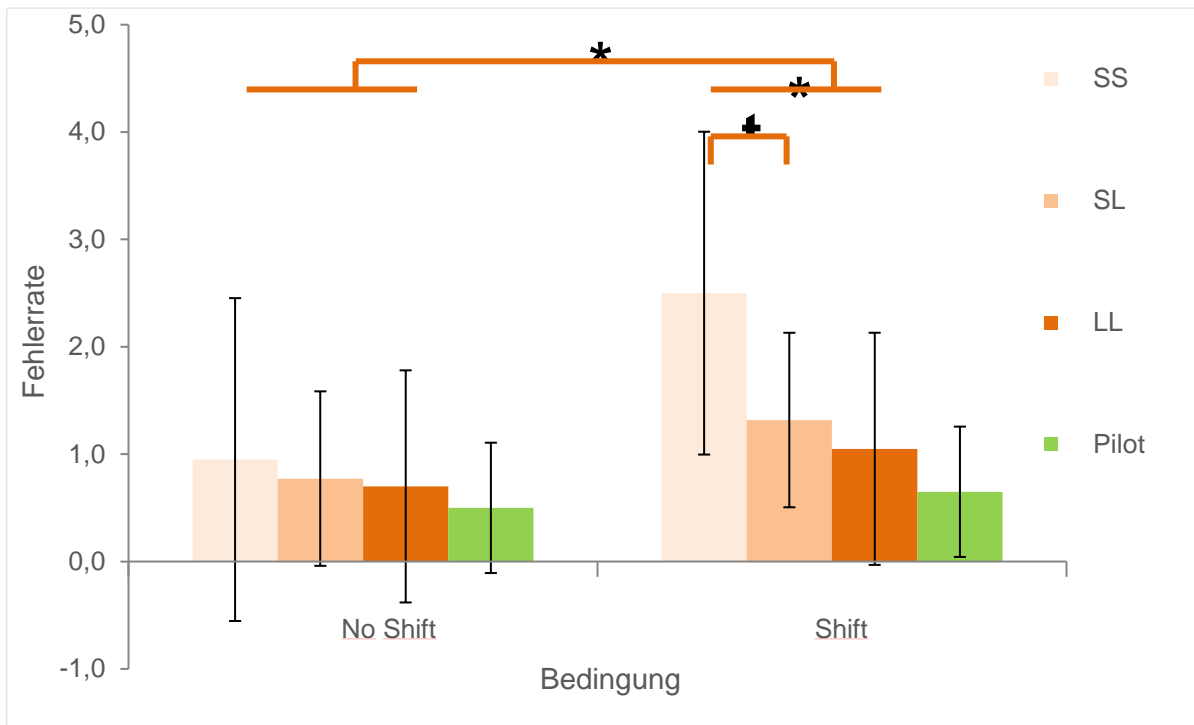


Abbildung 20: Fehlerraten der drei Hauptprobandengruppen und der Pilotprobanden in No Shift- und Shift – Bedingung. * Zeigt signifikante Unterschiede an.

3.3.2.2. Sechs Schwierigkeiten

Im Folgenden werden die Fehlerraten für die sechs unterschiedlichen Schwierigkeitsgrade dargelegt. Zum Mehrfachvergleich der Fehlerraten wurde eine 2x2 Messwiederholungs-ANOVA mit den Bedingungen „shift“ („shift“ vs „no shift“) gekoppelt mit dem Schwierigkeitsgrad (*alone, neutral, incongruent*) und Genotyp (*LL, SS*) durchgeführt. Die höchste Fehlerrate im Mittel zeigte die SS-Gruppe in der Bedingung „shift incongruent“, die niedrigste Fehlerrate sowohl die SS- als auch die LL-Gruppe in der Bedingung „no shift alone“. Insgesamt wiesen beide Gruppen in der Bedingung „shift incongruent“ die höchste Fehlerrate auf (s. Abb. 21).

3. Ergebnisse

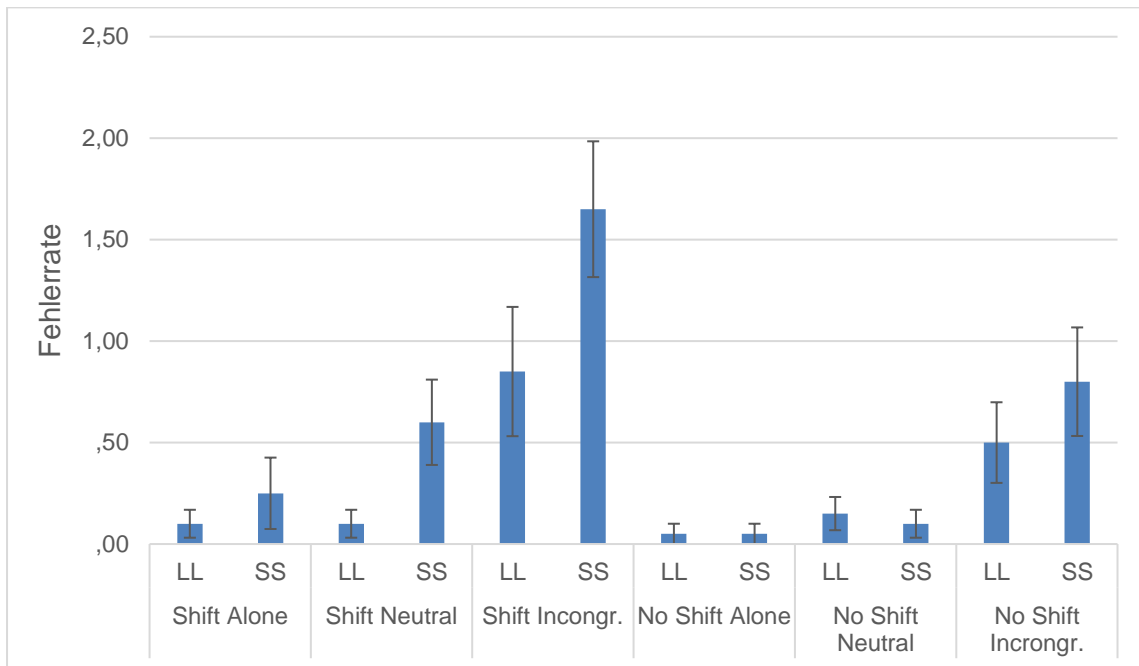


Abbildung 21: Fehlerraten der Hauptprobandengruppen Long/Long (LL) und Short/Short (SS) in unterschiedlichen Bedingungen

Der Haupteffekt von „switch“ für die Fehlerrate zeigte sich signifikant ($F(1,38) = 12,528$, $p < 0,001$). Das Gleiche galt für den Haupteffekt von „difficulty“ ($F(1,38) = 30,959$, $p < 0,001$). Der Haupteffekt „Genotyp“ zeigte sich marginal signifikant ($F(1,38) = 2,825$, $p < 0,1$). Die Interaktion „switch x Genotyp“ ($F(1,38) = 4,997$, $p < 0,031$) und die Interaktion „switch x difficulty“ ($F(1,38) = 6,043$, $p < 0,019$) waren signifikant. Die Interaktion „difficulty x Genotyp“ ($F(1,38) = 2,490$, $p < 0,123$) und die Interaktion „switch x difficulty x Genotyp“ ($F(1,38) = 0,820$, $p < 0,371$) waren jedoch nicht signifikant.

Post hoc wurden mithilfe eines gepaarten t-Tests die Fehlerraten der Short/Short- und Long/Long-Probandengruppe während unterschiedlicher Bedingungen verglichen. Die Fehlerraten während der „shift incongruent“-Bedingung erwiesen sich für diese beiden Gruppen signifikant höher als während einer „shift neutral“ – ($t(39) = 3,984$, $p < 0,001$) oder „shift alone“ –

3. Ergebnisse

Bedingung ($t(39)=5,276$, $p<0,001$). Auch bei der Bedingung „*no shift incongruent*“ zeigten die Probanden signifikant mehr Fehler als im Vergleich zur „*no shift neutral*“- ($t(39)=3,280$, $p<0,002$) und „*no shift alone*“-Bedingung ($t(39)=3,865$, $p<0,001$). Die Fehlerrate im Schwierigkeitsgrad „*incongruent*“ mit *Shift* stellte sich signifikant höher dar als ohne *Shift* ($t(39)=2,882$, $p<0,006$), das Gleiche galt für den Schwierigkeitsgrad „*neutral*“ ($t(39)=2,040$, $p<0,048$).

Vergleicht man mittels eines Post-hoc t-Tests die Fehlerraten der o. g. Probandengruppe für einen inkongruenten und einen neutralen Stimulus, die Fehlerraten für einen inkongruenten und einen eindimensionalen Stimulus („*alone*“) sowie die Fehlerraten für einen neutralen und einen eindimensionalen Stimulus („*alone*“) unabhängig von der *Shift/No Shift*-Bedingung, so ergeben sich jeweils signifikante Unterschiede ($t(39)=4,539$, $p<0,001$; $t(39)=5,461$, $p<0,001$; $t(39)=2,130$, $p<0,040$).

Zur weiteren Analyse der Fehlerraten wurden sowohl für die sechs Bedingungen als auch für die Schweregrade unabhängig von der *Shift/No Shift*- Bedingung die Gruppen post hoc mit unabhängigen t-Tests einzeln miteinander verglichen. Im Vergleich der *Short/Short*- mit der *Long/Long*-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Bedingung „*shift neutral*“ ($t(23,025)=-2,260$, $p<0,034$) sowie ein marginal signifikanter Unterschied in der Bedingung „*shift incongruent*“ ($t(38)=-1,732$, $p<0,091$). Zwischen der *Long/Long*- und der *Short/Long*-Gruppe waren ein signifikanter Unterschied im Stimulus „*shift neutral*“ ($t(35,243)=-2,425$, $p<0,021$) und ein marginal signifikanter Unterschied im Stimulus „*neutral*“ ($t(37,574)=-1,853$, $p<0,072$) zu sehen. Im Vergleich der *Short/Short*- mit der *Short/Long*-Gruppe zeigte die *Short/Short*-Gruppe in den Bedingungen „*incongruent*“ ($t(24,706)=2,148$, $p<0,042$) und „*shift incongruent*“ ($t(40)=2,573$, $p<0,014$) signifikant mehr Fehler.

Zusammengefasst zeigten die Probanden im Stimulus „*shift incongruent*“ signifikant die höchste Fehlerrate. Die wenigsten Fehler wurden unter der Bedingung „*no shift alone*“ gemacht. Die Effekte „*shift*“ und „*difficulty*“ zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Fehlerrate. Im direkten Gruppenvergleich

unterliefen der *Short/Short*-Gruppe mehr Fehler als den anderen beiden Gruppen, teilweise signifikant.

3.4. Bildgebende Daten

Anhand der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie wurde die präfrontale Hirnaktivierung der Probanden während der unterschiedlichen Aufgabenstellungen aufgezeichnet. Die „*region of interest*“ wurde mithilfe der Pilotstudie festgestellt. Im Folgenden werden nun die Ergebnisse der fNIRS im Vergleich der *Shift*- und *No Shift*-Bedingungen sowie im Vergleich der sechs unterschiedlichen Schweregrade dargestellt.

3.4.1. Shift/No Shift

Zum Mehrfahrvergleich der Mittelwerte an Hirnaktivierung [mmol*mm OxyHb] wurde eine 2x3 Messwiederholungs-ANOVA mit den Bedingungen „*shift*“ („*no shift*“ vs „*shift*“) und Genotyp (*LL*, *SS*, *SL*) durchgeführt.

Die niedrigsten Mittelwerte an Hirnaktivierung zeigten die Probanden mit der homozygot langen Variante des *NOS1* ex1f-VNTR Polymorphismus während *Shift*- und *No Shift*-Aufgaben. Die höchsten Mittelwerte wurden hierbei bei den Probanden mit der homozygot kurzen Variante des Polymorphismus aufgezeichnet. Bedingungsunabhängig wies die *SS*-Gruppe stets die stärkere Hirnaktivierung auf. Die Werte der *SL*-Probanden lagen im Zwischenbereich (s. Abb. 22).

Der Haupteffekt „*shift*“ war nicht signifikant ($F(1,59)=1,478$, $p=0,299$). Der Haupteffekt „Genotyp“ war ebenfalls nicht signifikant ($F(2,59)=1,87$, $p=0,162$). Die Interaktion „*shift* x Genotyp“ jedoch wurde marginal signifikant ($F(2,59)=2,354$, $p=0,1$).

3. Ergebnisse

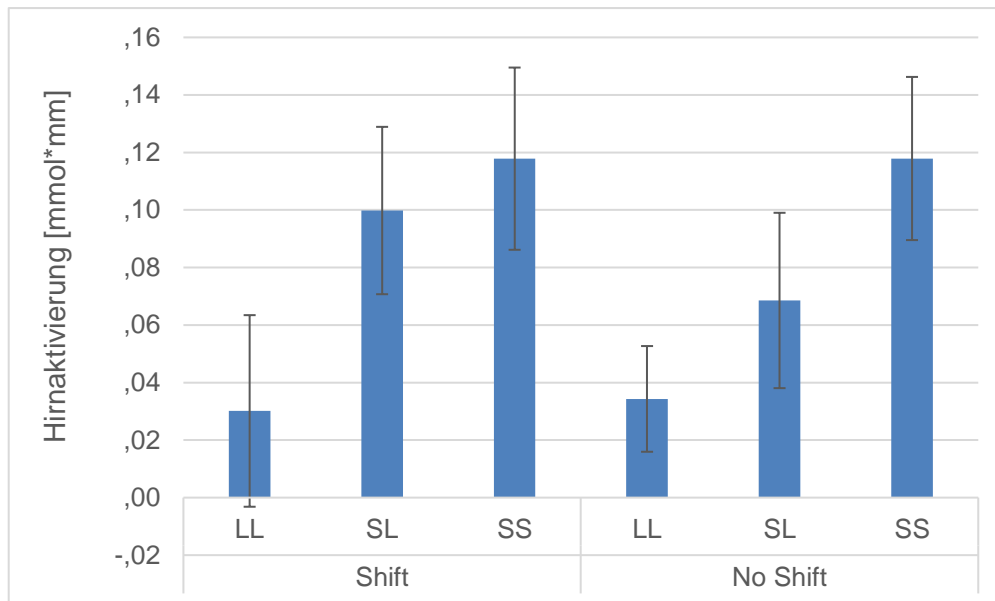


Abbildung 22: Hirnaktivierung der drei Hauptprobandengruppen in Shift- und No Shift-Bedingung

Zur weiteren Analyse wurden die Gruppen post hoc mittels gepaarter t-Tests einzeln untersucht, um Unterschiede innerhalb einer Gruppe aufzudecken. Im gepaarten t-Test bei der *Long/Long*-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($t(19)=0,349$, $p=0,731$). Der gepaarte t-Test der *Short/Short*-Gruppe ergab ebenfalls keinen signifikanten ($t(19)=0,005$, $p=0,996$) Unterschied der Hirnaktivierung während der *Shift*- und *No Shift*-Bedingungen. Die *Short/Long*-Gruppe zeigte eine erhöhte Hirnaktivierung während der *Shift*-Bedingungen im Vergleich zu den *No Shift*-Bedingungen. Dieser Unterschied stellte sich als signifikant ($t(21)=2,194$, $p=0,040$) dar. Interessanterweise konnte ein ähnlicher signifikanter Unterschied wie bereits beschrieben ebenfalls in der Pilotstudie nachgewiesen (s. Abb. 23).

Betrachtet man die Hirnaktivierung aller Fallgruppen zusammen, so zeichnete sich im Mittel eine erhöhte Aktivierung während der *Shift*-Bedingungen auf. Dieses Ergebnis beruhte vor allem auf der signifikanten Diskrepanz der *SL*-Gruppe. Der Unterschied der Hirnaktivierung aller Probanden während der *Shift*- und *No Shift*-Bedingungen war nicht signifikant ($t(61)=1,286$, $p=0,203$).

3. Ergebnisse

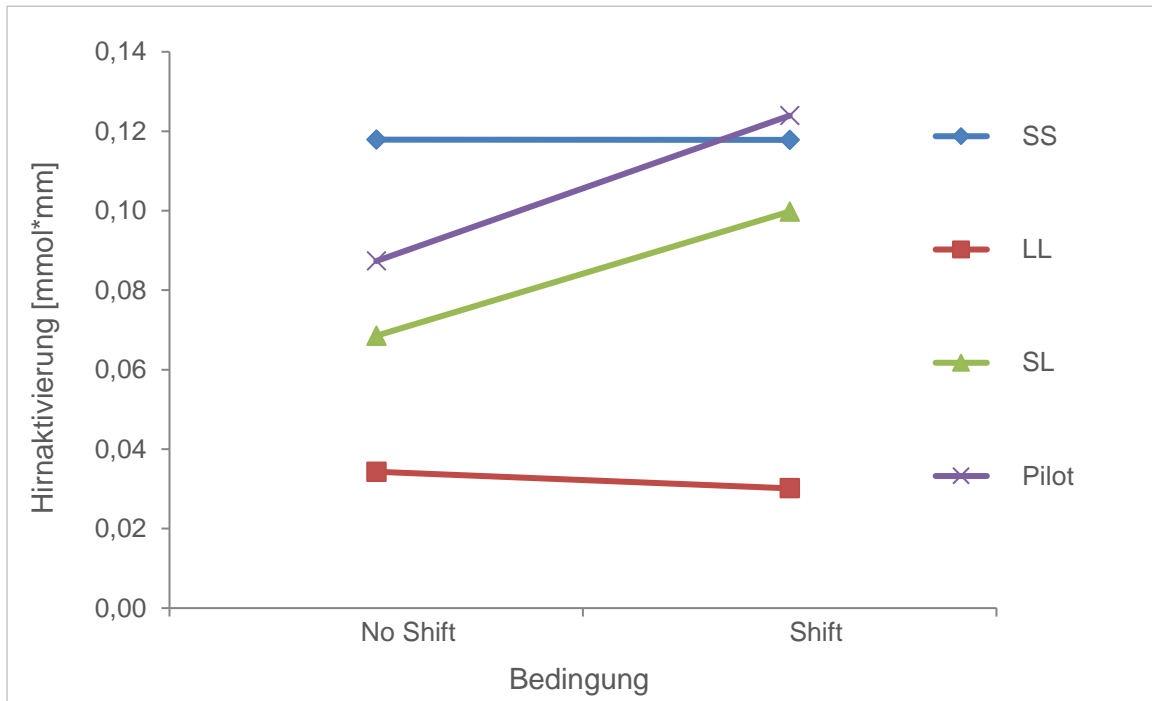


Abbildung 23: Hirnaktivierung der drei Hauptprobandengruppen sowie Pilotprobanden in Shift- und No Shift-Bedingung

Zum Post-hoc-Vergleich der Genotyp-Gruppen untereinander wurden einfaktorielle ANOVAs für die einzelnen Bedingungen berechnet. Dabei ergaben sich keine signifikanten Effekte für die *No Shift*- ($F(2,59)=1,728$, $p=0,187$) und die *Shift*-Bedingung ($F(2,59)=2,057$, $p=0,137$) zwischen den Gruppen.

Post hoc wurden zudem zwei Probandengruppen direkt miteinander in einem t-Test verglichen. Im Vergleich der Mittelwerte der Hirnaktivierung der *LL*-Gruppe mit denen der *SL*-Gruppe stellten sich sowohl in den *No Shift*-Bedingungen ($t(40)=0,745$, $p=0,461$) als auch in den *Shift*-Bedingungen ($t(40)=-1,477$, $p=0,148$) keine signifikanten Unterschiede dar. Auch im Vergleich der Ergebnisse der *SS*-Gruppe mit der *SL*-Gruppe konnten weder während der *Shift*- ($t(40)=0,392$, $p=0,697$) noch während der *No Shift*-Aufgaben ($t(40)=1,140$, $p=0,261$) signifikante Unterschiede festgestellt werden. Vergleicht man jedoch die Mittelwerte der Aktivierung der *LL*-Gruppe mit denen der *SS*-Gruppe, so ließen sich ein marginal signifikanter Unterschied ($t(38)=-1,890$, $p=0,066$) während der *No Shift*- und ein signifikanter Unterschied ($t(38)=-2,106$, $p=0,042$) während der *Shift*-Bedingungen beobachten. Somit zeigte sich bei der *SS*-

Gruppe unabhängig von der Bedingung eine vermehrte Hirnaktivierung im Vergleich zur *LL*-Gruppe. Diese bemerkenswerte Beobachtung ist in Vereinbarung mit der Hypothese H4.

Zusammengefasst konnte also dargelegt werden, dass lediglich die Probandengruppe des Polymorphismus mit der *Short/Long*-Variante signifikante Unterschiede in der Hirnaktivierung während der unterschiedlichen Aufgabenstellung aufzeigte. Während der *Shift*-Bedingungen zeigte sich hier eine signifikant stärkere Aktivierung der „*region of interest*“ als während der *No Shift*-Bedingung. Im Vergleich der Gruppen miteinander ergab sich nur zwischen der *LL*- und der *SS*-Gruppe ein signifikanter Unterschied der fNIRS-Ergebnisse. Die *SS*-Gruppe zeigte hierbei eine signifikant höhere Hirnaktivierung. Es lag kein signifikanter Einfluss des Genotyps oder der *Shift*-Bedingung auf die Messwerte vor, jedoch zeigte sich ein Trend der Interaktion „*shift x Genotyp*“.

3.4.2. Sechs Schwierigkeiten

Unterteilt man die Aufgaben nach ihrem Schwierigkeitsgrad, so ergeben sich sechs Abstufungen (s. Tab. 13). Zum Mehrfachvergleich der Mittelwerte an Hirnaktivierung für diese sechs Bedingungen wurde eine 2x3 Messwiederholungs-ANOVA mit den Bedingungen „*shift*“ („*shift*“ vs „*no shift*“) - gekoppelt mit den Schwierigkeitsgraden (*alone*, *neutral*, *incongruent*) - und Genotypen (*LL*, *SS*, *SL*) durchgeführt.

Es fiel auf, dass die Gruppe der homozygot kurzalleligen Variante vor allem bei dem Stimulus „*alone*“ sowohl in der *Shift*- als auch in der *No Shift*-Bedingung im Vergleich zu den anderen beiden Fallgruppen die höchste Hirnaktivität aufzeigte, während hier bei den homozygot langalleligen Probanden im Vergleich zu den anderen beiden Fallgruppen die niedrigste Hirnaktivität vorlag (s. Abb. 24). Auch bei den restlichen Schweregraden zeigte die *Short/Short*- Gruppe jeweils die größten OxyHb-Werte, wohingegen die *Long/Long*-Gruppe stets die niedrigsten Werte aufwies (s. Abb. 25, 26).

3. Ergebnisse

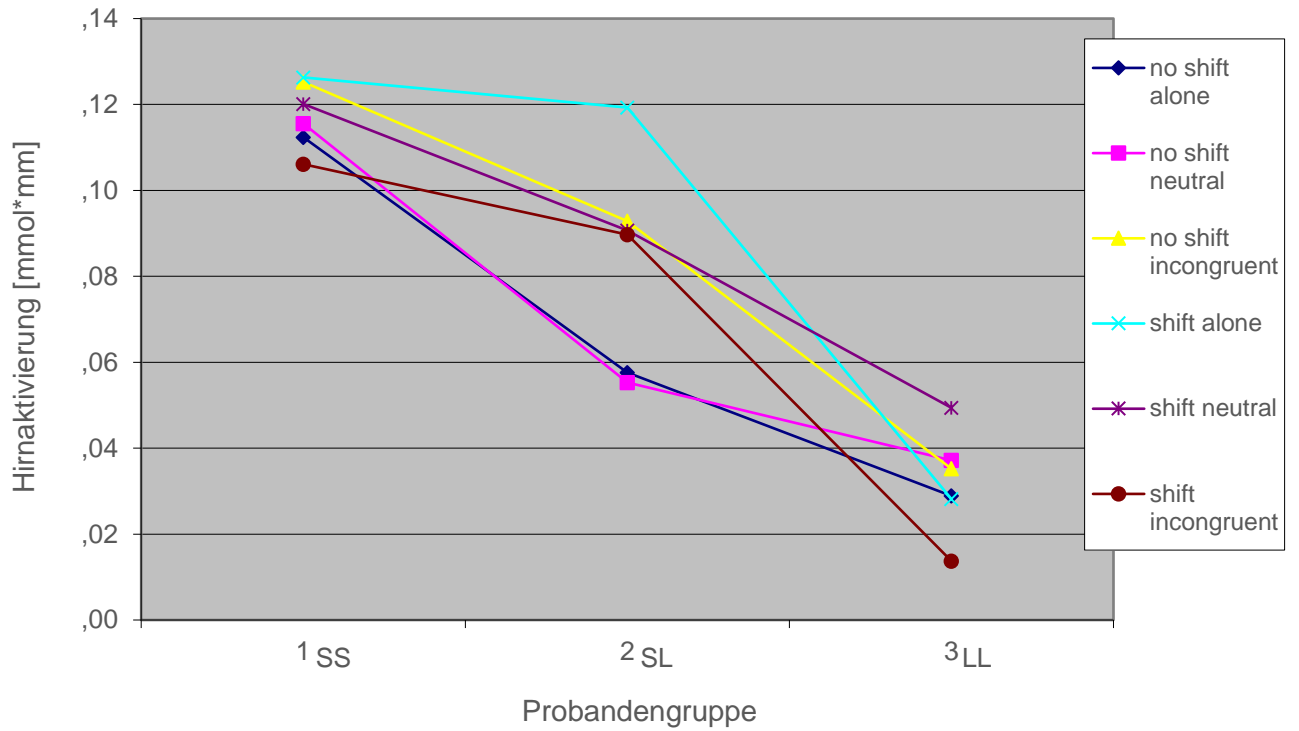


Abbildung 24: Hirnaktivierung der drei Hauptprobandengruppen in den 6 verschiedenen Schwierigkeitsgraden

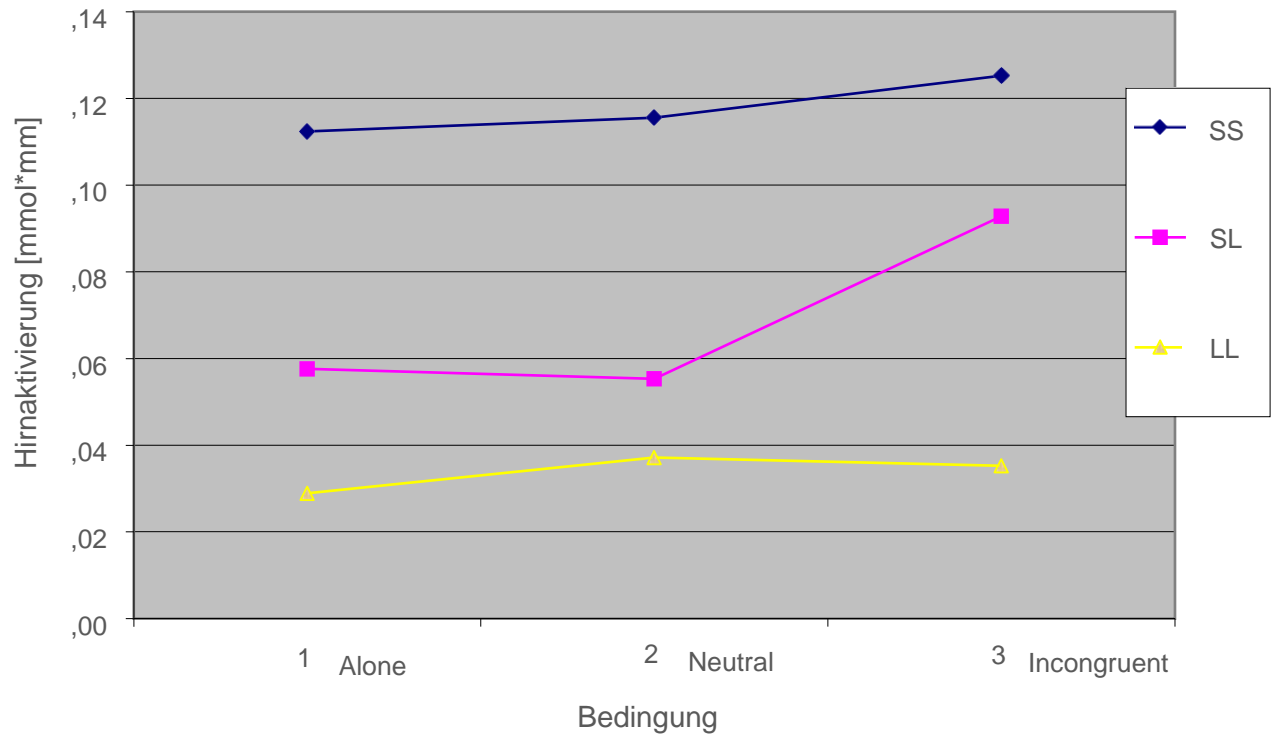


Abbildung 25: Hirnaktivierung der drei Hauptprobandengruppen in den Bedingungen No Shift: Alone, Neutral, Incongruent

3. Ergebnisse

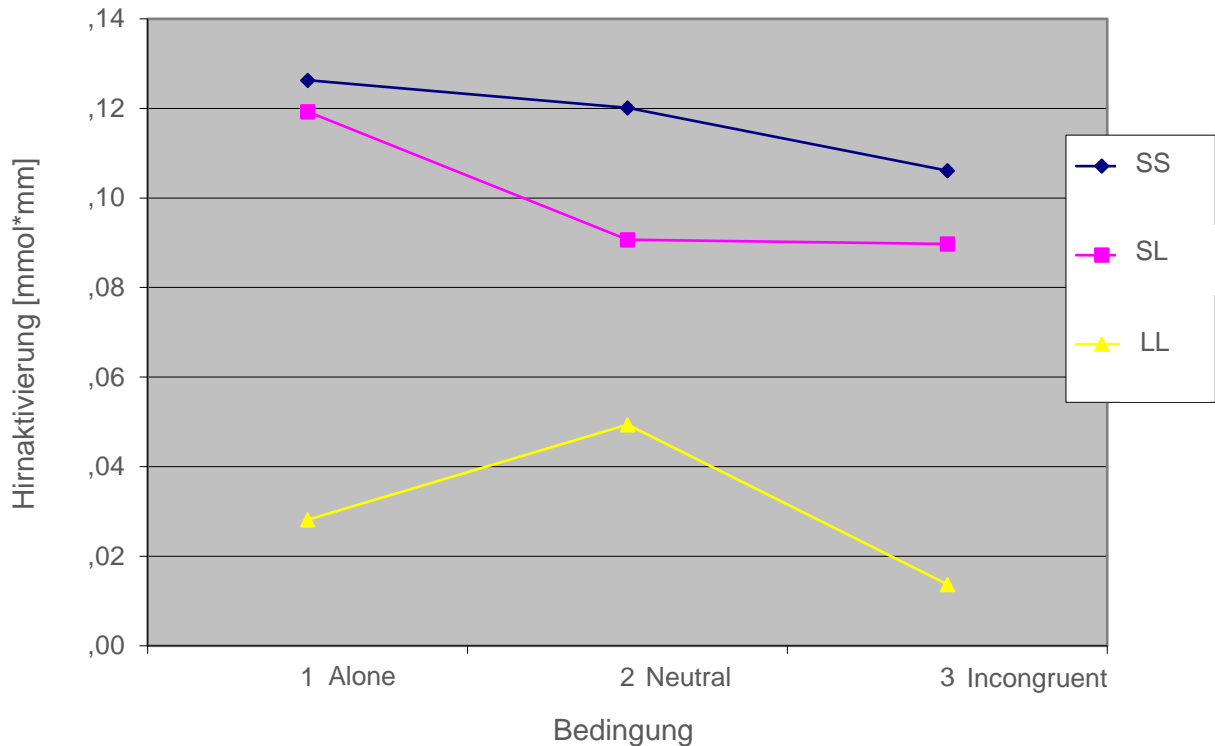


Abbildung 26: Hirnaktivierung der drei Hauptprobandengruppen in den Bedingungen Shift: Alone, Neutral, Incongruent

Der Haupteffekt von „shift“ war nicht signifikant ($F(1,59)=1,58$, $p=0,214$). Der Haupteffekt von „difficulty“ ($F(1,59)=0,022$, $p=0,883$) sowie von „Genotyp“ ($F(2,59)=1,874$, $p=0,163$) waren ebenfalls nicht signifikant. Die Interaktionen „shift x Genotyp“ ($F(2,59)=2,332$, $p=0,106$), „difficulty x Genotyp“ ($F(2,59)=0,042$, $p=0,959$) und „shift x difficulty x Genotyp“ ($F(2,59)=0,727$, $p=0,488$) legten keine signifikanten Ergebnisse dar. Jedoch war die Interaktion „shift x difficulty“ signifikant ($F(1,59)=6,435$, $p=0,014$).

Zur weiteren Analyse wurden die Gruppen post hoc anhand von ungepaarten t-Tests für unabhängige Stichproben miteinander verglichen. Im direkten Vergleich der Mittelwerte der LL- mit der SS-Gruppe wurde ein Trend mit marginal signifikanten Unterschieden während der *No Shift*-Bedingung mit den Stimuli „alone“ ($t(38)=-1,760$, $p=0,086$) und „incongruent“ ($t(38)=-1,968$, $p=0,056$) beobachtet. Im Vergleich dieser beiden Fallgruppen während der *Shift*-Bedingung mit dem Stimulus „alone“ zeigte sich außerdem ein signifikanter Unterschied ($t(38)=-2,515$, $p=0,016$). Beim Stimulus „incongruent“ erkannte man hier trendweise einen Unterschied ($t(38)=-1,776$, $p=0,084$).

3. Ergebnisse

Insgesamt zeigten die Probanden der *Short/Short*-Variante hier durchgehend höhere Mittelwerte als die Probanden der *Long/Long*-Variante.

Im Vergleich der *LL*-Gruppe mit der *SL*-Gruppe mithilfe des Post-hoc t-Tests für unabhängige Stichproben ergaben sich nur im Paradigma „*shift alone*“ marginal signifikante Unterschiede ($t(40)=-1,979$, $p=0,055$). Zwischen der *SS*- und der *SL*-Gruppe lagen im Post-hoc t-Test mit unabhängigen Stichproben in keiner Bedingung signifikante Unterschiede vor.

In einer 3x3 Messwiederholungs-ANOVA mit den Bedingungen „*difficulty*“ (*alone*, *neutral*, *incongruent*) und Genotyp (*LL*, *SS*, *SL*) wurden die Ergebnisse der Messwerte unterschiedlicher Schwierigkeitsgrade unabhängig von der *Shift/No Shift* –Bedingung veranschaulicht.

Es ergaben sich auch hier für die Probanden der *SS*-Fallgruppe die höchsten Mittelwerte an Hirnaktivierung (s. Abb. 27). Die *LL*-Fallgruppe zeigte wiederum die niedrigste Hirnaktivierung, während die *SL*-Gruppe dazwischenlag. Eine kontinuierliche Steigerung der Aktivierung parallel zum Anstieg des Schweregrads war bei keiner Fallgruppe erkenntlich.

Der Haupteffekt „*difficulty*“ ($F(1,59)=0,022$, $p=0,883$) und der Haupteffekt „Genotyp“ ($F(2,59)=1,874$, $p=0,163$) waren nicht signifikant. Die Interaktion „*difficulty* x Genotyp“ zeigte ebenfalls kein signifikantes Ergebnis ($F(2,59)=0,042$, $p=0,959$).

3. Ergebnisse

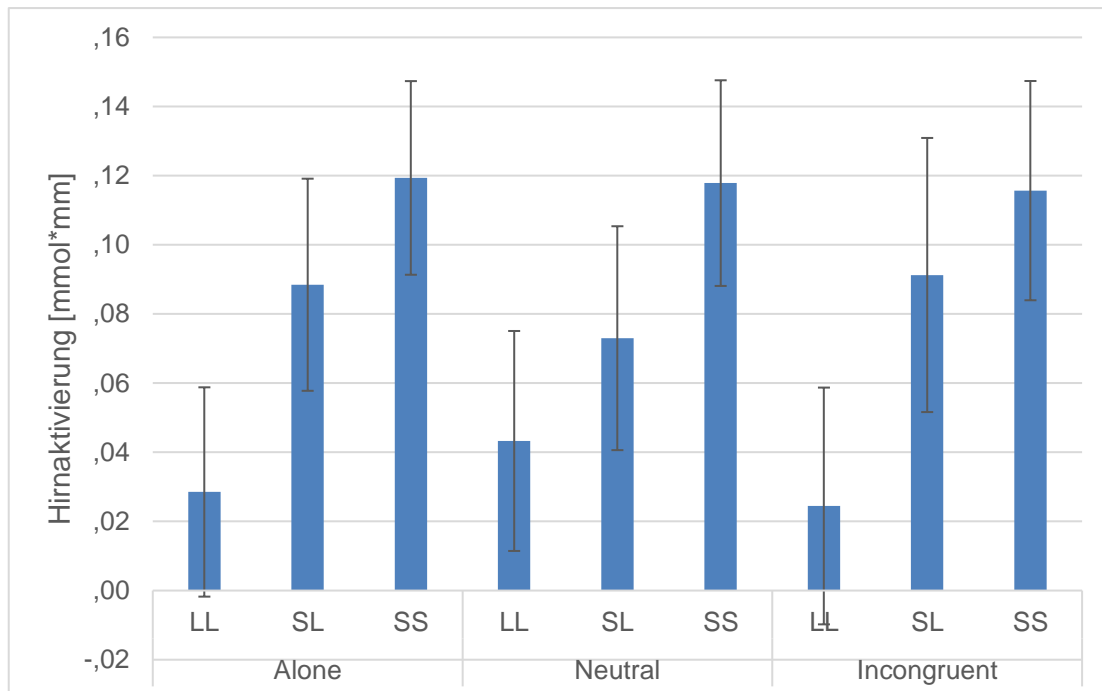


Abbildung 27: Hirnaktivierung der drei Hauptprobandengruppen in den drei Schwierigkeitsgraden unabhängig von Shift-Bedingung

Post hoc wurde ein unabhängiger t-Test durchgeführt, um Unterschiede zwischen den einzelnen Probandengruppen während der Stimuli „alone“, „neutral“ und „incongruent“ ohne Differenzierung zwischen *Shift*- und *No Shift*-Bedingungen zu entdecken. Es fielen vor allem zwischen der SS- und der LL-Gruppe starke Unterschiede auf. So zeigten sich marginal signifikante Diskrepanzen bei den Schweregraden „neutral“ ($t(38)=-1,713$, $p=0,095$) und „incongruent“ ($t(38)=-1,954$, $p=0,058$) und sogar signifikante Unterschiede der Mittelwerte beim Schweregrad „alone“ ($t(38)=-2,203$, $p=0,034$). Zwischen den Fallgruppen SS und SL sowie zwischen der SL- und der LL-Gruppe fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Hebt man die Differenzierung der einzelnen Probandengruppen auf und betrachtet die Mittelwerte aller Probanden während der sechs Schweregrade, zeigte sich in einer 2x1 Messwiederholungs - ANOVA mit den Bedingungen „shift“ („shift“ vs „no shift“) - gekoppelt mit dem Schweregrad (*alone*, *neutral*, *incongruent*) - und Genotyp (alle Genotypen) die höchste Hirnaktivierung unter der fNIRS während des Paradigmas „shift alone“ und die niedrigste Aktivierung während des Paradigmas „no shift alone“ (s. Abb. 28).

3. Ergebnisse

Die Haupteffekte „*shift*“ ($F(1,61)=1,759, p=0,190$) und „*difficulty*“ ($F(1,61)=0,019, p=0,891$) waren nicht signifikant, während die Interaktion „*shift x difficulty*“ ($F(1,61)=6,777, p= 0,012$) signifikante Ergebnisse zeigte.

In der Schwierigkeitsstufe „*neutral*“ zeigte sich genauso wie in der Schwierigkeitsstufe „*alone*“ eine starke Diskrepanz der Aktivierung zwischen der *Shift*- und der *No Shift*-Bedingung, wobei jeweils während der *Shift*-Bedingungen die höhere Aktivierung aufgewiesen wurde. In der Schwierigkeitsstufe „*incongruent*“ waren genau entgegengesetzte Ergebnisse beobachtbar. Hier wurde das präfrontale Hirnareal während der *No Shift*-Bedingung stärker aktiviert.

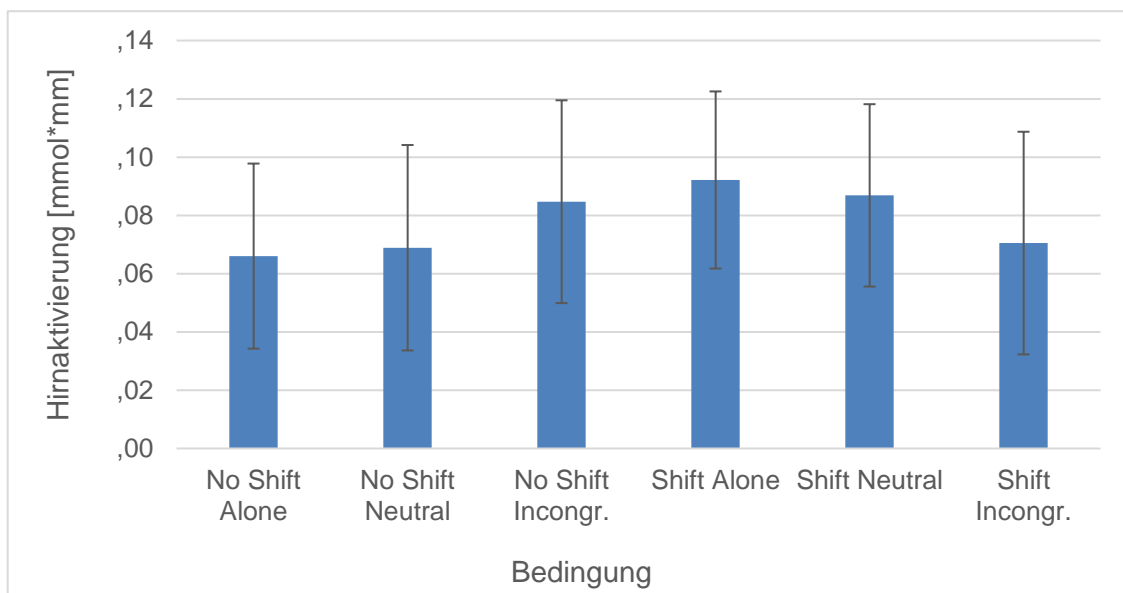


Abbildung 28: Hirnaktivierung aller Probanden in den sechs Schwierigkeitsgraden

Zur genaueren Analyse für die Unterschiede in den sechs Schwierigkeitsgraden wurden mithilfe von gepaarten t-Tests die Gruppen post hoc einzeln miteinander verglichen. Es kam hierbei nur zwischen den Mittelwerten der Schwierigkeitsgrade „*shift incongruent*“ und „*shift alone*“ zu marginal

3. Ergebnisse

signifikanten Unterschieden ($t(61)=-1,736$, $p= 0,088$), wobei eine höhere Aktivierung beim Stimulus „*shift alone*“ auftrat.

Betrachtet man anhand des gepaarten t-Tests die Messwerte der einzelnen Fallgruppen für die sechs Schwierigkeitsgrade, so zeigten sich nur für die Fallgruppe *Short/Long* im Vergleich der Paradigmen „*no shift alone*“ mit „*shift alone*“ signifikante Unterschiede ($t(21)=-2,804$, $p=0,011$) sowie im Vergleich der Paradigmen „*no shift neutral*“ mit „*shift neutral*“ marginal signifikante Unterschiede ($t(21)=-1,786$, $p=0,089$) (Abb. 29). Die beiden anderen Fallgruppen zeigten in dieser Konstellation keine bedeutsamen Unterschiede.

Zusammenfassend zeigte sich die *Short/Short*-Gruppe durchgehend als Gruppe der stärksten Hirnaktivierung während des Versuchs. Die größten Unterschiede zwischen den Gruppen ließen sich zwischen der *Short/Short*- und der *Long/Long*-Fallgruppe sowohl bei Betrachtung aller sechs Schweregrade als auch der drei Schweregrade unabhängig der *Shift*- und *No Shift*- Bedingungen finden. Für alle Probanden galt die Interaktion „*shift x difficulty*“ als ein signifikanter Haupteffekt. Der größte Unterschied an Hirnaktivierung abhängig vom Schweregrad bei allen Probanden war zwischen den Bedingungen „*shift incongruent*“ und „*shift alone*“ erkenntlich.

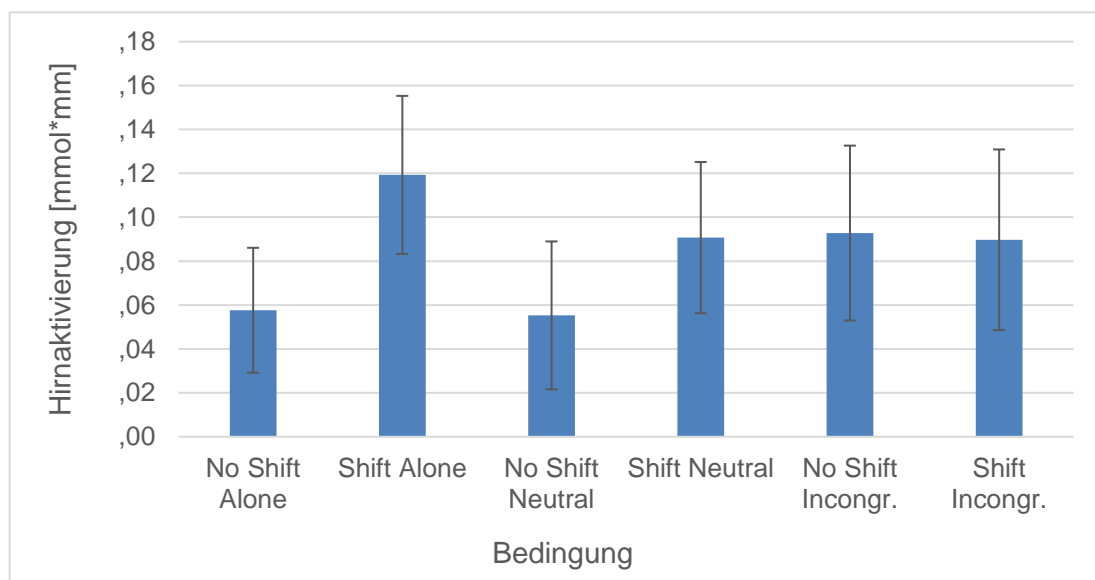


Abbildung 29: *Hirnaktivierung der Short/Long-Allelträger in den sechs Schwierigkeitsgraden*

4. Diskussion

4.1. Deskriptive Statistik und Fragebögen

Als eine der stärksten Limitierungen einer solchen Versuchsreihe ist die Probandenanzahl zu nennen, sodass zu Beginn des Diskussionsabschnitts dieser Arbeit eine Betrachtung der Gruppenstärken erfolgt. Die initial durchgeführte Pilotstudie wies mit insgesamt 20 Teilnehmern eine relativ kleine Gruppenstärke auf. Jedoch muss bedacht werden, dass es nicht das Ziel war, eine repräsentative Stichprobe vorzuweisen. Die Pilotstudie diente der Darstellung der „*region of interest*“ sowie der Testung und Optimierung der Versuchsabläufe. Der Hauptversuch selbst wurde mit 62 Teilnehmern durchgeführt, welche je nach Genotypisierung in drei Gruppen mit fast gleicher Gruppenstärke aufgeteilt wurden. Setzt man dies nun im Vergleich mit der Versuchsdurchführung von Hayes et al. (1998), in der maximal 17 Parkinsonpatienten und 13 Kontrollprobanden getestet wurden, stellt sich die vorliegende Versuchsreihe als gruppenstärker dar. Die vorliegende Arbeit hatte allerdings nicht das Ziel, eine möglichst große Stichprobe wie bei einer Fall-Kontroll-Studie zu erfassen, sondern zunächst die grundlegenden Auswirkungen des *NOS1* ex1f-VNTR Polymorphismus auf das Bewältigen von kognitiven *Setshifting*-Aufgaben sowie auf impulsive Verhaltensweise anhand zuvor genotypisierter Probandengruppen zu untersuchen. Die hierbei abzuleitenden Ergebnisse könnten jedoch im Rahmen größerer Studien mit höherer Probandenzahl reevaluiert werden.

Neben einer ausreichenden Anzahl an Versuchsteilnehmer ist auch auf eine Homogenität innerhalb der Probandengruppe zu achten, um valide Ergebnisse im Vergleich zwischen den Gruppen zu erhalten. Innerhalb der Pilotprobanden stellten sich ein fast ausgeglichenes Geschlechterverhältnis sowie ein relativ homogenes Intelligenzniveau dar. Die Probanden des Hauptversuchs waren insbesondere bezüglich Alter, Geschlecht, Intelligenzniveau, Händigkeit und Konsumverhalten ebenfalls homogen. Im Hinblick auf Alter, Geschlecht und Ausbildung erwies sich außerdem die Pilotengruppe mit der Probandengruppe

des Hauptversuchs als vergleichbar. Diese vergleichbare Gruppenzusammensetzung ist von großer Bedeutung, da vor allem Schulbildung, aber auch Alter einen Einfluss auf die Versuchsdurchführung nehmen.

Mithilfe standardisierter Fragebögen zur Erfassung des Konstrukts „Impulsivität“ wurden die Versuchsteilnehmer auf Unterschiede hin getestet. In der UPPS-Impulsivitätsskala nach Whiteside (2001) zeigten sich für die Unterbereiche impulsives Drangerleben, Vorausplanung und Durchhaltevermögen keine Unterschiede zwischen den drei nach Genotyp stratifizierten Probandengruppen. Im Unterbereich „*sensation seeking*“ erreichte die Gruppe des *Long-Long*-Polymorphismus marginal signifikant mehr Punkte als die Gruppe des *Short-Short*-Polymorphismus und beantwortete somit die Fragen in diesem Unterbereich mit einer höheren Neigung zu impulsiver Verhaltensweise als die *Short-Short*-Gruppe. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zur o.g. Hypothese H1 und ist nicht im Einklang mit bisherigen Befunden, die einen Zusammenhang zwischen der homozygot kurzalleligen Variante des *NOS1 ex1f-VNTR* Polymorphismus und verstärkt impulsiver Verhaltensweise aufzeigten (Reif et al., 2009; Retz et al., 2010).

In Eysencks Impulsivitätsskala I7 waren zwischen den Genotypen in den Unterbereichen Impulsivität und Empathie keine signifikanten Unterschiede der erreichten Punktzahl festzustellen. Im Unterbereich Waghalsigkeit erhielten die Probanden der *LL*-Gruppe die niedrigste Punktzahl entsprechend der Hypothese H1. Jedoch erreichte die *SL*-Gruppe und nicht wie erwartet die *SS*- Gruppe die höchste Punktzahl. Ein signifikanter Unterschied zwischen der *SS*- und der *LL*-Gruppe konnte hier ebenfalls nicht festgestellt werden, sodass auch hier die Hypothese H1 nicht bestätigt werden konnte.

Auch im „*sensitivity to punishment and reward questionnaire*“-Fragebogen von Torrubia (2001) konnte unsere Hypothese H1 nicht bestätigt werden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei Betrachten der absoluten Ergebnisse zeigte die *Short-Short*-Gruppe wider Erwarten sogar die niedrigste Punktzahl in beiden Unterbereichen.

4. Diskussion

In der Barrett Impulsiveness Scale, BIS-11 (Patton et al., 1995) erzielte die Probandengruppe mit der *Long-Long*-Polymorphismusvariante im Unterbereich „*non planning*“ unerwarteter Weise die höchste Punktzahl, während die *Short-Short*-Gruppe die niedrigste Punktzahl erreichte. Es zeigte sich sogar in der Varianzanalyse und im Post-hoc t-Test ein marginal signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Ergebnissen. Auch in den Bereichen „*cognitive impulsiveness*“ und „*motor impulsiveness*“ wies die *Short-Short*-Gruppe entgegen unserer Hypothese jeweils die niedrigste Punktzahl auf, während die heterozygote *Short-Long*-Gruppe hier jeweils die meisten Punkte und damit die höchste Neigung zu impulsiver Verhaltensweise aufzeigte.

In Zusammenschau der Ergebnisse der Fragebogenauswertung kann die Hypothese H1 nicht bestätigt werden konnte. Die in Vorstudien (Hoogman et al., 2011; Reif et al., 2009; Retz et al., 2010) mit Impulsivität assoziierte *Short/Short*-Variante des *NOS1 ex1f-VNTR* Polymorphismus zeigte im Vergleich zu den anderen beiden Allelvarianten keinen Trend zu impulsiven Verhaltensweisen. Lediglich im Unterbereich „Waghalsigkeit“ des I7- Fragebogens wies die *Long-Long*-Gruppe entsprechend unserer Hypothese die niedrigste Tendenz zu impulsiver Verhaltensweise auf. Die Beobachtung, dass es insgesamt kaum signifikante Unterschiede zwischen den drei Probandengruppen gab, lässt sich durchaus auf die zu geringe Gruppenstärke (n=62) zurückführen, wodurch wahrscheinlich kleine genetische Effekte auf subjektive Beurteilungsmerkmale nicht detektiert werden konnten. Zudem sollte bei Auswertungen von durch Probanden selbst ausgefüllten Fragebögen stets die soziale Erwünschtheit als Störfaktor berücksichtigt werden. Hierbei führt die Angst vor sozialer Ablehnung zu einer Verzerrung der Ergebnisse. Insbesondere bei Fragen über illegale Verhaltensweise oder Drogenkonsum, wie sie im SPSRQ zu finden sind, oder Empathie (I7) ist der Einfluss der sozialen Erwünschtheit nicht wegzudenken.

4.2. Verhaltensdaten

Bei der Untersuchung von Verhaltensdaten sollte berücksichtigt werden, dass sich die Detektion von Verhaltensmodulationen aufgrund von sehr kleinen genetischen Unterschieden deutlich schwerer gestaltet als die Detektion von Unterschieden in funktionellen Daten wie Hirnaktivierung.

Zur Untersuchung des Einflusses des *NOS1* ex1f-VNTR Polymorphismus auf die Funktion des Striatums, Hauptexpressionsareal des Exon 1f, wurde das *Setshift*-Paradigma angewandt, welches bereits Hayes et al. (1998) verwendeten, um die Rolle der Basalganglien in der kognitiven *Setshifting*-Aufgabe bei Parkinsonpatienten zu überprüfen. Die Tatsache, dass sich hierbei sowohl signifikant erhöhte Reaktionszeiten als auch signifikant vermehrte Fehlerraten bei der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ergaben, war dort hinweisend für einen Zusammenhang zwischen Dopamin- und *Switching*-Defizit.

4.2.1. Reaktionszeit

Bei der Untersuchung der Verhaltensdaten der Pilotprobanden erwies sich der Haupteffekt „*shift*“ für die Reaktionszeit als signifikant mit signifikant erhöhten Reaktionszeiten in der „*shift*“-Bedingung. Gleiches galt für die Versuchsreihe der Hauptprobanden. Hier war zudem der Haupteffekt „*difficulty*“ bezogen auf die sechs Schwierigkeitsstufen (s. Tab 13) signifikant. Die Reaktionszeit der Hauptprobanden war sowohl in der „*shift*“-Bedingung im Vergleich zur „*no shift*“-Bedingung signifikant erhöht als auch im Vergleich zwischen höher- und niedriggradiger Schwierigkeitsstufen.

Somit erwiesen sich die Bedingungen „*shift*“ und „*difficulty*“ als so mächtig, dass sie die Reaktionszeiten der Pilot- und aller Hauptprobanden signifikant beeinflussten. Ein Dimensionswechsel innerhalb eines Trials (z.B. von Farbe auf Form) oder der Wechsel in eine höhere Schwierigkeitsstufe (z.B. von „*shift alone*“ zu „*shift incongruent*“) resultierten in einer jeweils deutlich verlängerten

Reaktionszeit. Auch Hayes et al. (1998) zeigten, dass sowohl die Kontrollgruppe als auch insbesondere die Patientengruppe verlängerte Reaktionszeiten bei einem „*shift*“ des Stimulus und bei Abfolge eines inkongruenten Stimulus benötigten. Die somit vielfach belegte verlängerte Reaktionszeit beim Wechsel der Aufmerksamkeit von einem Attribut eines Reizes hin zu einem anderen Attribut ist nicht nur erwartungsgemäß, sondern auch hinweisend für die Reliabilität des *Setshifting*-Paradigmas.

Für alle Bedingungen zeigten die Probanden der *Short/Short*-Gruppe im Mittel die kürzesten Reaktionszeiten. Allerdings konnte im direkten Vergleich der drei Gruppen miteinander kein signifikanter Unterschied der Reaktionszeiten festgestellt werden. Dies könnte jedoch auch durch die niedrige statistische Power bedingt sein (s. Tab. 17).

Tabelle 17: Teststärken der ungepaarten *t*-Tests für den Vergleich der Reaktionszeiten zwischen den Hauptprobandengruppen in der *Shift*- und *No Shift*-Bedingung

	t-Test: LL vs. SS	t-Test: LL vs. SL	t-Test: SS vs. SL
<i>Shift</i>	0,19	0,06	0,13
<i>No Shift</i>	0,34	0,05	0,42

Da weder die Bedingung „Genotyp“ noch die Unterschiede der Reaktionszeiten im Gruppenvergleich signifikant waren, konnte kein funktioneller Einfluss des Polymorphismus auf die Geschwindigkeit der Tastenbetätigung nachgewiesen und die Hypothese H2 somit nicht erfüllt werden. Hiernach wurde hypothetisiert, dass Träger der homozygoten *SS*-Genotypvariante des *NOS1 ex1f-VNTR* eine verlängerte Reaktionszeit im Vergleich zu Trägern der heterozygoten *SL*- und der homozygoten *LL*-Genotypvariante aufweisen. Grundlage der Hypothese war die durch die kurze Allelvariante bedingte verminderte NO-Synthese, die zu einer verminderten Hemmung des DAT und dadurch zu einer reduzierten Dopaminverfügbarkeit im synaptischen Spalt führt (Kilic et al., 2003; Reif, 2009). Dass die *Short/Short*-Gruppe im Vergleich zur *Long/Long*-Gruppe bei Betrachtung der absoluten Zahlen sogar kürzere Reaktionszeiten darlegte, lässt sich jedoch mit der Assoziation zwischen der kurzen Variante des *NOS1 ex1f*-

VNTR Polymorphismus und impulsiver Verhaltensweise (Reif et al., 2009) vereinbaren. Es ist vorstellbar, dass die Neigung, auf eine unkontrollierte und unverzügliche Art und Weise zu handeln, bei diesen Probanden zu einer rascheren Betätigung der Tasten geführt hat.

Die im Rahmen der fNIRS-Auswertung aufgefallene erhöhte Hirnaktivierung der „*region of interest*“ der *Short/Short*-Probanden könnte zudem auch einen Nachteil in der Geschwindigkeit der Tastenbetätigung kompensieren. Schließlich sollte jedoch auch die womöglich zu kleine Stichprobengröße oder eine unzureichende Sensitivität des Paradigmas zur Detektion eines genetischen Effekts des Polymorphismus für das Nichterfüllen der Hypothese H2 in Erwägung gezogen werden.

4.2.2. Fehlerrate

Bei Betrachtung der Fehlerrate fiel auf, dass in der Pilotstudie kein signifikanter Einfluss des Haupteffekts „*shift*“ und kein signifikanter Unterschied zwischen der „*shift*“- und „*no shift*“-Bedingung festgestellt werden konnte. In der Versuchsreihe der Hauptprobanden waren die Haupteffekte „*shift*“ und „*difficulty*“ bezogen auf die sechs Schwierigkeitsstufen (s. Tab 13) jedoch signifikant mit signifikant erhöhter Fehlerrate in der „*shift*“-Bedingung sowie in höher-gradigen Schwierigkeitsstufen. Ebenso erwiesen sich die Interaktionen „*shift x Genotyp*“ und „*shift x difficulty*“ als signifikant. Die Bedingung Genotyp zeigte zwar im Vergleich zwischen „*shift*“ und „*no shift*“ Trials keine Signifikanz, erbrachte aber in der Differenzierung der sechs Schwierigkeiten einen marginal signifikanten Einfluss auf die Fehlerrate.

Somit lässt sich wie bereits bei der Auswertung der Reaktionszeiten auch bei der Auswertung der Fehlerrate die Stärke der Bedingungen „*shift*“ und „*difficulty*“ des hiesigen *Setshifting*-Paradigmas darlegen. Der Wechsel innerhalb eines Trials in eine andere Dimension oder in eine höher-gradigere Schwierigkeitsstufe verursachte bei allen Hauptprobanden eine deutlich erhöhte Fehlerzahl. Dass dieses Ergebnis bei den Pilotprobanden jedoch nicht

beobachtet werden konnte, könnte auf die kleinere Gruppenstärke mit $n=20$ im Vergleich zur Gruppenstärke der Gesamtheit der Hauptprobanden ($n= 62$) zurückzuführen sein. In der als Vorlage dieser Arbeit dienenden Untersuchung von Hayes et al. (1998) zeigten sowohl die Parkinsonpatienten als auch die Kontrollprobanden in der „*shift*“-Bedingung und bei Auftreten eines inkongruenten Stimulus ein deutlich vermehrtes Auftreten von Fehlern. Diese zu erwartende Beobachtung untermauert erneut die Reliabilität des hier angewandten *Setshifting*-Paradigmas.

Schließlich konnte im direkten Vergleich der drei Hauptprobandengruppen in der „*shift*“-Bedingung ein signifikanter Unterschied zwischen der *Long/Long*- und der *Short/Short*-Gruppe festgestellt werden, wobei die *Short/Short*-Gruppe signifikant mehr Fehler aufzeigte. Ihr unterliefen auch im Vergleich zur *Short/Long*-Gruppe in der „*shift*“-Bedingung marginal signifikant mehr Fehler. Zwischen den homozygoten Gruppen und der heterozygoten *Short/Long*- Gruppe konnten nur in vereinzelt Varianten der sechs Schwierigkeitsstufen signifikante Diskrepanzen festgestellt werden.

Die Beobachtung der signifikanten Diskrepanz der Fehlerrate zwischen *Short/Short*- und *Long-/Long*-Gruppe, insbesondere in der „*shift*“-Bedingung, zeigte nun im Gegensatz zu der Auswertung der Reaktionszeiten eine signifikante Auswirkung des funktionellen VNTR-Polymorphismus auf Verhaltensdaten und ist in Einklang mit den Ergebnissen von Reif, Kiive, et al. (2011). Auch hier ergaben sich Unterschiede in der Fehlerrate zwischen den Genotypgruppen beim Durchführen eines *Stop-Signal*-Paradigmas.

Somit wurde die Hypothese H3 - Träger der SS-Genotypvariante des *NOS1* ex1f-VNTR zeigen eine erhöhte Fehlerrate im Vergleich zu Trägern der heterozygoten *SL*-Genotypvariante und der homozygoten *LL*-Genotypvariante - erfüllt. Diese Beobachtung lässt sich wiederum mit der These der striatalen Dysfunktion (Reif et al., 2006; Reif et al., 2009) vereinbaren. Die erhöhte Aktivität des DAT durch eine verminderte hemmende Nitrosylierung bei den Probanden mit der SS-Genotypvariante bedingt eine verringerte Dopaminverfügbarkeit im synaptischen Spalt. Der somit hypothetisch bei den

Short/Short-Probanden vorliegende Mangel des Neurotransmitters Dopamin könnte die erhöhte Fehlerrate im *Setshift*-Paradigma erklären.

Das Durchführen einer *Setshifting*-Aufgabe bedarf nicht nur zahlreicher kognitiver Fähigkeiten, wie Form- und Farbwahrnehmung, Transfer und Arbeitsgedächtnis, sondern auch einer adäquaten exekutiven Funktion. Diese Vielzahl an Funktionen kann keinesfalls nur auf die synaptische Verfügbarkeit von Dopamin zurückgeführt werden. Da NO zudem eine Vielzahl von Wirkmechanismen im zentralen Nervensystem besitzt, ist ein unterschiedliches Abschneiden in kognitiven Aufgaben zwischen den Genotypvarianten nicht verwunderlich. Allerdings wiesen auch in der Versuchsreihe von Hayes et al. (1998) die Probanden, welche an der auf Dopaminmangel basierenden Erkrankung M. Parkinson erkrankt waren, eine signifikant höhere Fehlerrate auf, sodass der striatalen Dysfunktion durch Dopaminmangel eine Schlüsselfunktion für die erhöhte Fehlerrate der *SS*-Probanden zugeschrieben werden kann.

Zusammenfassend zeigten unsere Verhaltensdaten keinen signifikanten Unterschied der Reaktionszeiten zwischen den drei Hauptprobandengruppen, wodurch die Hypothese H2 nicht erfüllt wurde. Jedoch wiesen die *Short/Short*-Probanden nominell kürzere Reaktionszeiten auf. Es konnte zudem ein signifikanter Unterschied der Fehlerraten mit einer signifikant erhöhten Fehlerrate bei den *Short/Short*-Probanden festgestellt und damit die Hypothese H3 erfüllt werden.

4.3. Bildgebende Daten

Ein Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des Einflusses des *NOS1* ex1f-VNTR Polymorphismus auf die präfrontale Hirnaktivierung während der Bewältigung kognitiver *Setshifting*-Aufgaben. Hierzu wurde die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie angewandt.

Verglichen mit anderen funktionellen bildgebenden Verfahren war für diese Arbeit das Einsetzen der fNIRS aufgrund ihrer Verlässlichkeit der Messwerte

und ihrer schnellen, sicheren, kostengünstigen und einfachen Anwendung naheliegend (Fallgatter, Ehlis, Wagener, Michel, & Herrmann, 2004). Zudem ist die Nahinfrarotspektroskopie im Vergleich zur funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) transportfähig, bedarf keiner invasiven Kontrastmittelinjektion und ist gegenüber Bewegungsartefakte unempfindlicher, sodass sie vor allem bei Aufgabenstellungen mit motorischer Tätigkeit angewandt werden kann. Während eine fMRT-Untersuchung eine laute Geräuschkulisse aufweist, ist die fNIRS lautlos, weswegen sie in der Anwendung bei Kindern oder psychiatrisch Erkrankten von Vorteil ist. Zusätzlich besitzt sie im Vergleich zum fMRT eine 20-fach höhere zeitliche Aufzeichnungsrate (Ferrari et al., 2004; Melber, 2012). Sie zeichnet sich nicht nur durch Validität, sondern auch durch Reliabilität mit guter Reproduzierbarkeit aus (Schecklmann et al., 2008).

Jedoch weist die fNIRS durchaus auch Limitierungen auf. Im Vergleich zu bildgebenden Verfahren wie der fMRT- oder der PET- (Positronen-Emissions-Tomographie) Untersuchungen wird eine deutlich geringere räumliche Auflösung erreicht. Zudem kann aufgrund von Lichtstreuung durch das Gewebe nur das kortikale Aktivierungsmuster bestimmt werden, tiefere Areale werden aufgrund einer Abnahme der räumlichen Auflösung nicht erfasst (Hoshi, 2007). Der oberflächlich gelegene PFC, welcher durch corticostriatale Schaltkreise in enger Beziehung zu dem im Fokus dieser Arbeit stehendem Striatum steht, kann jedoch durch die fNIRS erfasst werden. Da sich die fNIRS zudem auch als valide und verlässliche Messmethode zur Erfassung von exekutiven Funktionen wie Antworthemmung (Herrmann et al., 2005; Kopf et al., 2012) erwiesen hat, war sie insgesamt ein für diese Untersuchung geeignetes bildgebendes Verfahren. Zur genaueren räumlichen Erfassung, wäre für die hier vorgelegte Versuchsdurchführung jedoch auch die fMRT als Bildgebung in Erwägung zu ziehen.

Im Rahmen unserer Pilotstudie konnten aus den insgesamt 52 fNIRS-Kanälen zehn Kanäle identifiziert werden, die bei der Testung der 20 Pilotprobanden einen signifikanten Unterschied zwischen OxyHb und HHb ($t(19)=3,837$, $p<0,001$) während einer „*shifting*“-Aufgabe aufzeigten. Die zehn Kanäle waren

insbesondere im dorsolateralen Teil des präfrontalen Kortex (dlPFC) lokalisiert, welcher vor allem für kognitive Aufgaben wie Lernen, Gedächtnisprozesse, Planung und exekutive Funktionen zuständig ist (Kiel, 2007).

In Voruntersuchungen konnte bereits gezeigt werden, dass der dlPFC in einem Paradigma zur Messung von Enthemmung und Impulsivität (Kopf et al., 2012) sowie in einem Paradigma zur Messung der Funktion des Arbeitsgedächtnisses (Kopf et al., 2011) verstärkt aktiviert ist. Er scheint außerdem eine Rolle in der Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung und Selbstkontrolle zu spielen (Kopf et al., 2012), sodass es nicht verwunderlich ist, dass sich die „*region of interest*“ für *Setshifting*-Aufgaben ebenfalls im dlPFC befindet.

Der erhöhte OxyHb-Wert unserer Pilotprobanden bei „*shifting*“-Aufgaben lässt sich durch den Dimensionswechsel und der vermutlich damit einhergehenden verstärkten Inanspruchnahme des dlPFC vereinbaren. Da die Pilotprobanden nicht genotypisiert wurden, konnte kein Vergleich innerhalb dieser Gruppe angestellt werden.

Im Fokus dieser Arbeit stand die Untersuchung der Hirnoxxygenierung der Hauptprobanden während der dopaminabhängigen Bewältigung der *Setshifting*-Aufgabe. Hier konnten bemerkenswerter Weise im Vergleich der nach Genotyp stratifizierten Probanden signifikante Unterschiede detektiert und somit die Hypothese H4 bestätigt werden.

Die 20 Probanden der *LL*-Gruppe wiesen sowohl in den Trials mit und ohne Dimensionswechsel stets die niedrigste Hirnaktivierung der „*region of interest*“ auf, wohingegen die OxyHb-Werte der 20 Probanden der *SS*-Gruppe jeweils die höchsten Werte zeigten. Auch bei der Aufteilung der Trials nach ihren 6 Schwierigkeitsgraden (s. Tab. 22) ergaben sich für die *SS*-Gruppe jeweils die höchsten und für die *LL*-Gruppe jeweils die niedrigsten OxyHb-Werte. Im direkten Vergleich der *LL*-Probanden mit den *SS*-Probanden zeigten sich schließlich signifikante Ergebnisse. Die Hirnaktivierung der *SS*-Gruppe erwies sich bei den „*no shift*“-Aufgaben als marginal signifikant und bei den „*shift*“-Aufgaben als signifikant höher als die der *LL*-Gruppe. Ebenso zeigten sich bei der Differenzierung der Versuche nach den 6 Schwierigkeitsstufen vereinzelt (marginal) signifikante Unterschiede zwischen den beiden homozygoten

Gruppen („*no shift alone*“, „*no shift incongruent*“, „*shift alone*“, „*shift incongruent*“). Der dlPFC wurde somit bei Probanden mit verminderter Verfügbarkeit an NO im zentralen Nervensystem stärker mit Sauerstoff beliefert als bei Probanden mit vermehrter NO-Produktion. Je nach Variante des *NOS1* Polymorphismus besteht damit eine unterschiedliche Hirnaktivierung bei Durchführung einer auf Dopamin basierenden Aufgabe. Diese Beobachtung ist vereinbar mit der These der striatalen Dysfunktion der kurzalleligen Variante des VNTR-Polymorphismus, wodurch *Short-Short*-Allelträger möglicherweise kompensatorisch eine gesteigerte Aktivierung der Neurone des präfrontalen Kortex aufweisen, um die verminderte *NOS1*-Genexpression und einen Nachteil in der Aufgabenbewältigung gegenüber der *Long-Long*-Allelträger auszugleichen. Es wurde bereits belegt, dass sich Änderungen des striatalen Dopamins nicht nur auf die neuronale Effizienz des (dorsolateralen) Striatums (Cools, 2011), sondern auch auf den PFC, der durch seine hohe Anzahl an Dopaminrezeptoren sensibel für seine dopaminerge Umgebung ist, sowie auf das Arbeitsgedächtnis und insbesondere auf das Bewältigen kognitiver *Setshifting*-Aufgaben auswirken (Cools, 2011; Hayes et al., 1998). Da hier nun gezeigt werden konnte, dass der *NOS1* ex1-VNTR Polymorphismus einen signifikanten Einfluss auf die Hirnaktivierung bei kognitiven *Setshifting*-Aufgaben hat, ergibt sich durch unsere Untersuchung ein erneuter Hinweis dafür, dass NO tatsächlich ein Modulator des striatalen Dopamins ist. Die bei *Short-Short*-Allelträgern vorliegende gesteigerte DAT-Aktivität aufgrund verminderter Nitrosylierung des Transporters führt zu einer geringeren Dopaminkonzentration im Striatum, was gemäß der These der invertierten U-förmigen Korrelation zwischen „*performance*“ und Dopaminkonzentration nach Cools and D'Esposito (2011) (s. Abb. 30) zu einem nachteiligen Effekt auf das Bewältigen von *Setshifting*-Aufgaben führt. Eine daher gesteigerte Aktivierung mittels vermehrter Hirnoxxygenierung des PFC bei *SS*-Probanden zur Kompensation des Dopamindefizits ist durchaus vorstellbar.

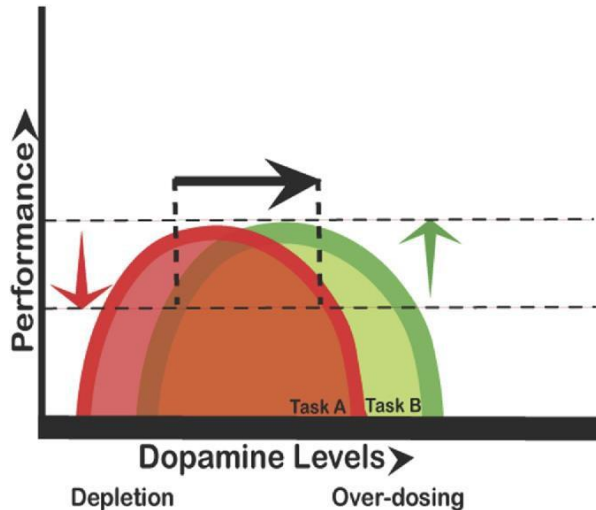


Abbildung 30: Invertiert U-förmige Korrelation zwischen "performance" und Dopaminkonzentration, wobei sowohl eine zu niedrige als auch eine zu hohe Dopaminkonzentration zu einem nachteiligen Effekt auf die Aufgabenbewältigung führen kann. Eine Erhöhung des Dopaminlevels (schwarzer Pfeil) kann für Aufgabe (Task) B von Vorteil, jedoch für Aufgabe (Task) A von Nachteil sein (Cools & D'Esposito, 2011).

Zeitgleich erfolgt eine Inhibierung der Arbeitsgedächtnisfunktion im PFC durch die phasischen D2-Neuronen, welche bei Vorliegen der homozygot kurzen Variante des VNTR-Polymorphismus vermehrt aktiv sind. Dies gelingt durch Inhibierung von D1-Neuronen (West & Tseng, 2011), was wiederum durch Reduktion der NOS-I-Aktivität zu einer kompensatorischen Hirnaktivierung bei SS-Allelträgern führt.

Die Beobachtung einer kompensatorischen Hirnaktivierung ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer Vorstudie, welche in einer Gruppe von 56 gesunden Probanden den Einfluss des *NOS1* ex1f-VNTR Polymorphismus auf die Bewältigung von Aufgaben aus dem Bereich des Arbeitsgedächtnisses mittels verbaler *N-Back*-Aufgabe untersuchte (Kopf et al., 2011). Auch hier zeigte die Gruppe der homozygot *Short*-Allelträger in der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie eine vermehrte cerebrale Aktivierung im Sinne eines Anstiegs von Oxy-Hb im dorsolateralen PFC sowie im Parietalkortex im Vergleich zu den homozygot *Long*-Allelträgern, was ebenfalls als Kompensationsmechanismus zum Ausgleich einer defizitären Arbeitsgedächtnisfunktion gewertet wurde. Die verminderte Arbeitsgedächtnisfunktion wurde auf die bei Trägern der kurzen Allelvariante vermutete Dysregulation der NMDA-Rezeptorfunktion zurückgeführt (Kopf, 2010a). Auch in der *No-Go-Task* zur Messung von Impulskontrolle in der gleichen Untersuchungsgruppe zeigte sich, dass der *NOS1* ex1f-VNTR Polymorphismus erneut einen Einfluss auf die Aktivierung des dIPFC hat (Kopf

et al., 2012). Hier wies die *LL*-Gruppe eine erhöhte Hirnaktivität im Rahmen des *No-Go*-Versuchs auf, während für die *SS*-Gruppe keine signifikante Aktivierung des Hirnareals beobachtet werden konnte. Die mangelhafte Aktivierung des PFC wurde mit der bei den *SS*-Probanden vorliegenden fehlenden Fähigkeit zur hemmenden Verhaltensweise vereinbart. Reif et al. (2009) belegten ebenfalls einen Effekt des *NOS1* ex1f-VNTR-Polymorphismus auf die Funktion des PFC, insbesondere des Anterioren Cingulären Cortex, welcher in emotionale Prozesse und Impulskontrolle involviert ist. Auch hier zeigten die *Short/Short*-Probanden eine verminderte Hirnaktivierung, vereinbar mit einer Beeinträchtigung der präfrontalen Funktion. Während also bei Paradigmen zur Verhaltenskontrolle eine verminderte Hirnaktivierung des PFC bei Trägern der kurzen Allelvariante zu beobachten ist, konnte sowohl bei Aufgaben zur Testung des Arbeitsgedächtnisses als auch in der vorliegenden Untersuchung zur Messung der striatalen Funktion mittels *Setshifting*-Paradigma eine erhöhte Hirnaktivierung festgestellt werden. Die Messwiederholungs-ANOVAs ergaben, dass weder der Effekt „Genotyp“ noch der Effekt „*shift*“ oder „*difficulty*“ einen signifikanten Einfluss auf die Hirnoxygenierungswerte hatten. Lediglich die Interaktionen „*shift* x *Genotyp*“ und „*shift* x *difficulty*“ erwiesen sich als signifikante Modulatoren der Ergebnisse. Dies könnte zum einen auf die insgesamt zu geringe Gruppenstärke des Versuchs zurückzuführen sein. Zum anderen sollte auch eine zu geringe Sensibilität des Versuchs für die Haupteffekte in Betracht gezogen werden.

Nur bei den 22 Probanden der *SL*-Gruppe, welche ca. 50% der Bevölkerung repräsentieren (Reif, 2006), trat ein signifikanter Unterschied zwischen den „*shift*“- und „*no shift*“-Aufgaben auf. Die *SL*-Gruppe war zudem die einzige Gruppe, bei der (marginal) signifikante Unterschiede der OxyHb-Werte im Vergleich der Schwierigkeitsstufen („*no shift alone*“ vs. „*shift alone*“, „*no shift neutral*“ vs. „*shift neutral*“) auftraten. Dieser signifikante Unterschied der „*shift*“-Bedingung konnte interessanterweise bereits bei der Pilotgruppe, nicht jedoch bei den beiden homozygoten Gruppen beobachtet werden. Somit ergab sich sowohl für die Pilot- als auch für die *SL*-Gruppe ein Aktivierungsmuster,

welches zwischen der Kurz- und Langgalleigen Gruppen lokalisiert ist und einen Indikator für den sogenannten Heterosis-Effekt darstellen könnte (s. Abb. 31).

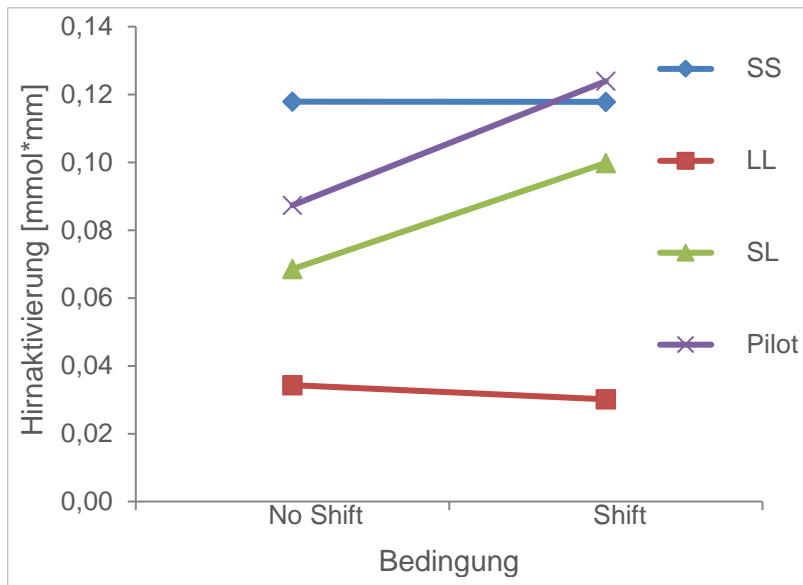


Abbildung 31: Hirnaktivierung der drei Hauptprobandengruppen sowie Pilotprobanden in Shift- und No Shift-Bedingung, ähnliches Aktivierungsmuster für SL- und Pilotprobanden gemäß des Heterosis-Effekts

Dieser beschreibt einen signifikant größeren (positiver Heterosiseffekt) oder kleineren (negativer Heterosiseffekt) Effekt für einen quantitativen Phänotyp bei für einen spezifischen genetischen Polymorphismus heterozygoten Lebewesen im Vergleich zu Lebewesen, die homozygot für eines der beiden Allele sind (Comings & MacMurray, 2000). Comings und MacMurray beschrieben ihn als ein bei Menschen häufig auftretendes Phänomen. Die Genexpression könnte zum einen entsprechend einer invertierten U-förmigen Kurve erfolgen, sodass sowohl eine zu geringe als auch eine zu hohe Genexpression schädlich und nur die heterozygote Variante zu einer optimalen Genexpression und phänotypischen Ausprägung führt. Als weitere mögliche ursächliche Faktoren wurden zum einen die größere biologische Fitness der heterozygoten Allelträger aufgrund ihres größeren Spektrums an Genexpression sowie ein unabhängiger dritter Faktor, welcher eine verborgene Stratifizierung der Probanden verursacht, genannt (Comings & MacMurray, 2000). Welcher der genannten Thesen in unserer Untersuchung tatsächlich ursächlich für den Heterosiseffekt ist, kann nur spekuliert werden. Jedoch belegt sein Auftreten, dass die Hirnaktivierung durch die Funktionalität des Polymorphismus modifiziert wird.

Interessanterweise konnte bei der Untersuchung des *NOS1* ex1f-VNTR Polymorphismus bereits mehrfach der Heterosiseffekt nachgewiesen werden. Heterozygote Allelträger einer Studie mit 182 Probanden zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen *NOS1* ex1fVNTR und selbstberichteter Impulsivität sowie Empathie anhand von Fragebögen erzielten hierbei die höchste Punktzahl (Retz et al., 2010). Auch Reif et al. (2006) belegten den Heterosiseffekt in der Untersuchung corticofrontaler Dysfunktionen bei heterozygoten Allelträger des VNTR Polymorphismus.

Zusammenfassend zeigten unsere Daten der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie signifikante Unterschiede an Hirnaktivierung zwischen den Trägern der homozygot kurz- und langalleligen Variante des *NOS1* ex1f-VNTR Polymorphismus, womit die Hypothese H4 bestätigt werden konnte. Die signifikant erhöhte Hirnaktivierung der *Short/Short*-Allelträger als Kompensationsmechanismus einer erniedrigten striatalen Funktion ist durchaus vorstellbar und dient als erneuter Hinweis für den Einfluss des *NOS1* ex1f- VNTR auf die Funktion der Basalganglien. Das Auftreten des Heterosiseffekts untermauert die Annahme, dass die Hirnaktivierung durch die Funktionalität des Polymorphismus modifiziert wird.

In Korrelation mit den Ergebnissen der Verhaltensdaten scheint die bei den *Short/Short*-Probanden als Kompensationsmechanismus gewertete erhöhte Hirnaktivierung des PFC, der in enger Zusammenarbeit mit den Basalganglien steht, für einen Ausgleich der striatalen defizitären Funktion und damit der Fehlerrate nicht ausreichend zu sein. Für die Geschwindigkeit der Tastenbetätigung zeigte sich jedoch kein Nachteil durch die kurze Allelvariante. Ob dies der vermehrten OxyHb-Lieferung oder der vermehrten Neigung zu impulsiver Verhaltensweise geschuldet ist, bleibt ungeklärt. Zudem ist es nicht verwunderlich, dass basierend auf einem einzelnen Genpolymorphismus Unterschiede in der Hirnfunktion im Gegensatz zur Verhaltensebene detektiert werden konnten.

4.4. Bedeutung dieser Arbeit und Ausblick

Die vorliegende Arbeit behandelte den *NOS1* ex1f-VNTR Polymorphismus und seine Auswirkung auf kognitive Funktionen sowie cerebrale Aktivierung. In bisherigen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die homozygot kurzallelige Variante des Polymorphismus nicht nur mit einer präfrontalen Dysfunktion (Reif et al., 2006), sondern auch mit einer striatalen Dysfunktion (Reif, Kiive, et al., 2011) assoziiert ist. Zudem konnte mittels fNIRS-Messung außerdem bereits gezeigt werden, dass Träger der homozygot kurzalleligen Variante bei der Bewältigung kognitiver Aufgaben im Bereich des Arbeitsgedächtnisses eine erhöhte und bei der Bewältigung kognitiver Aufgaben im Bereich der Handlungshemmung eine verminderte Hirnaktivierung im präfrontalen Kortex aufweisen (Kopf et al., 2012; Kopf et al., 2011). Hierbei konnten jedoch keine Unterschiede zwischen den Genotypgruppen auf Verhaltensebene festgestellt werden. Der in dieser Arbeit gewählte Ansatz des *Setshifting*-Paradigmas sollte den Einfluss des *NOS1* ex1f-VNTR Polymorphismus auf die Funktion des Striatums, Hauptexpressionsort des Exons 1f, basierend auf der Hypothese des Dopaminmangels untersuchen und somit die Ergebnisse der bisherigen Studien erweitern.

Die Auswertung der funktionellen Daten zeigte hierbei eine signifikant erhöhte Aktivierung des PFC der *Short/Short*-Probanden, was im Einklang mit den Ergebnissen von Kopf et al. (2011) als Kompensationsmechanismus für die striatale Dysfunktion gewertet werden kann. Schließlich konnte durch die signifikant erhöhte Fehlerrate der *Short/Short*-Probanden auch auf Verhaltensebene ein Einfluss des funktionellen VNTR Polymorphismus detektiert werden, vereinbar mit den Ergebnissen von Reif, Kiive, et al. (2011). Bezugnehmend auf die Untersuchung von Hayes et al. (1998) zeigten nun also Träger des kurzen Allels im Vergleich zu Trägern des langen Allels bei Bewältigung einer kognitiven *Setshifting*-Aufgabe ein ähnliches Muster an Beeinträchtigung wie Parkinsonpatienten.

Somit ergibt sich nicht nur ein erneuter Hinweis für die Funktionalität des *NOS1* ex1f-VNTR Polymorphismus, sondern auch für dessen Einfluss auf die Funktion

der Basalganglien. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern einen weiteren Beleg für die durch NO bedingte Modulation der synaptischen Wiederaufnahme des Transmitters Dopamin, welcher wiederum eine Schlüsselrolle im *Setshifting* spielt. Des Weiteren wird - wie bereits in den Untersuchungen von Donohoe et al. (2009) - die Rolle des nitrinergen Systems für kognitive Funktionen untermauert. Der in dieser Arbeit außerdem dargestellte Heterosiseffekt, bei dem ausschließlich die *Short/Long*- und die Pilotprobanden bei *Shift*-Aufgaben ein deutlich höheres cerebrales Aktivierungsmuster aufwiesen als bei *No Shift*-Aufgaben, ist ein weiteres Indiz für die Funktionalität des Polymorphismus.

Zahlreiche bisherige Studien konnten die klinische Bedeutsamkeit des *NOS1 ex1f-VNTR* Polymorphismus darlegen. So ist die kurze Variante mit einer präfrontalen Dysfunktion bei an Schizophrenie erkrankten Patienten sowie mit der Schwere der Erkrankung assoziiert (Reif et al., 2006). Sie korreliert außerdem mit Impulsivität, Hyperaktivität, Aggressivität und adultem ADHS (Reif et al., 2009; Retz et al., 2010; Weber et al., 2015) sowie depressivem Verhalten (Rujescu et al., 2008). Auch für neurodegenerative Erkrankungen wie M. Alzheimer (Galimberti et al., 2008; Reif, Grunblatt, et al., 2011) scheint die kurze Allelvariante ein Risikofaktor zu sein. Zudem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen *NOS1 ex1-VNTR* und PD (Lo et al., 2002) sowie zwischen NOS-I-Inhibition und dadurch bedingter Protektion dopaminergener Neurone (Levecque et al., 2003).

Die durch die vorliegende Arbeit erneut belegte These der striatalen Dysfunktion durch die kurzallelige Variante des *NOS1 ex-VNTR*-Polymorphismus bietet nicht nur erweiterte Einblicke in Ätiologie und Pathogenese der genannten Krankheitsbilder, sondern könnte auch eine Erweiterung der therapeutischen Ansätze liefern.

Betrachtet man NOS-I als neues Zielenzym in der Behandlung psychiatrischer Störungen, wäre eine Untersuchung des Effekts von NO-Donatoren auf Erkrankungen mit Störungen der Impulsivität durchaus interessant. Auch bei neurodegenerativen Erkrankungen könnte die Anwendung von NO-Modulatoren Grundlage zukünftiger Untersuchungen sein. Während man hier zwar sowohl

4. Diskussion

bei AD als auch bei PD (Levecque et al., 2003) von einem neurotoxischen Effekt zu starker NO-Produktion ausgeht, ist eine Symptomreduktion durch NO-Donatoren durchaus vorstellbar. Grundlage hierfür ist zum einen die mehrfach als Risikofaktor für das Entwickeln einer AD deklarierte kurze Allelvariante des *NOS1* ex1f-VNTR (Galimberti et al., 2008), die eine verminderte NO-Produktion zufolge hat, als auch die positive Korrelation zwischen NO und Dopaminverfügbarkeit, welche für an PD erkrankte Patienten eine essentielle Rolle spielt. Neben L-Dopa und Dopamin-D2-Agonisten dienen in der Therapie von M. Parkinson bereits weitere Wirkstoffe wie Monoaminoxidase-B-Hemmer oder Catecholamin-O-Methyltransferase der Erhöhung der zentralen Dopaminverfügbarkeit. Ob der Einsatz von NO-Donatoren ebenfalls einen klinisch relevanten Anstieg des Dopaminspiegels bewirkt, gilt es zu überprüfen. Zur Bekräftigung der Ergebnisse dieser Arbeit ist eine Durchführung des *Setshifting*-Paradigmas mit größerer Gruppenstärke sicherlich sinnvoll. Des Weiteren könnte eine funktionelle MRT einer verbesserten räumlichen Auflösung, insbesondere einer Darstellung tiefer gelegener Hirnareale, wie der Basalganglien, dienen. Schließlich ist auch die Erforschung der für diese Arbeit zugrundeliegenden molekularen Mechanismen, die bislang noch unklar scheinen, für ein besseres Verständnis des *NOS1* ex1f-VNTR Polymorphismus essentiell.

5. Zusammenfassung

Um einen genaueren Einblick in psychiatrische Krankheitsbilder zu erlangen, wird verhaltensgenetischen Untersuchungen immer mehr Gewicht beigemessen.

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des *NOS1* ex1f-VNTR Polymorphismus, der je nach Allelvariante eine verminderte oder vermehrte *NOS1*-Genexpression bewirkt. Der Genlocus *NOS1* gilt als *Hotspot* für diverse neuropsychiatrische Erkrankungen wie Depression, Impulsivität und Schizophrenie und reguliert die Produktion des Neurotransmitters NO, welcher durch Nitrosylierung von Monoamintransportern als Modulator des dopaminergen und serotonergen Systems angenommen wird. Basierend auf vorangegangenen Belege, dass *NOS1* ex1f-VNTR vor allem im Striatum exprimiert wird (Reif et al., 2006), wurde zur Untersuchung der striatalen Funktion ein *Setshifting*-Paradigma angewandt, welches für die Stimulation striatal kontrollierter Antworten bekannt ist (Hayes et al., 1998). Die Erfassung der cerebralen Aktivierung hierbei erfolgte durch Messung der Hirnoxygenierung mittels fNIRS. Anhand von 20 Pilotprobanden konnte zunächst in der fNIRS eine „*region of interest*“ identifiziert werden. 62 Hauptprobanden, die nach Genotyp in drei Gruppen stratifiziert wurden (SS (n=20), LL (n=20), SL (n=22)), waren homogen bezüglich Geschlecht, Alter und IQ. In Fragebögen zur Beurteilung impulsiver Verhaltensweise (UPPS, I7, SPSRQ, BIS11) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Dies könnte ebenso wie das Ausbleiben signifikanter Unterschiede bei der Auswertung der Reaktionszeit auf die niedrige statistische Power zurückzuführen sein. Der Gruppe der homozygot kurzen Allelvariante unterliefen signifikant mehr Fehler bei der Bewältigung von *Shifting*-Aufgaben als der Gruppe der homozygot langen Allelvariante. Die Messung der Hirnaktivierung ergab signifikante Unterschiede zwischen den Trägern der homozygot kurzen und langen Allelvariante, wobei die *Short/Short*-Gruppe eine vermehrte Aktivität aufwies. Lediglich bei der Gruppe der heterozygoten Allelträger zeigte sich eine signifikant erhöhte Hirnoxygenierung in der „*shift*“-

5. Zusammenfassung

Bedingung, was in Zusammenschau der Befunde als Heterosiseffekt gewertet werden konnte.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen somit, dass der *NOS1* ex1-VNTR Polymorphismus eine funktionelle Bedeutung hat. Sie sind zudem ein Beleg für die striatale Dysfunktion bei *Short/Short*-Allelträgern im Vergleich zu *Long/Long*-Allelträgern, was sich in der erhöhten Fehlerrate sowie in der vermutlich kompensatorisch erhöhten Hirnaktivierung widerspiegelt.

6. Literaturverzeichnis

- Berg, E. A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol*, 39, 15-22. doi:10.1080/00221309.1948.9918159
- Bernow, N., Kruck, B., Pfeifer, P., Lieb, K., Tuscher, O., & Fehr, C. (2011). Impulsiveness and venturesomeness in German smokers. *Nicotine Tob Res*, 13(8), 714-721. doi:10.1093/ntr/ntr064
- Blum-Degen, D., Heinemann, T., Lan, J., Pedersen, V., Leblhuber, F., Paulus, W., Gerlach, M. (1999). Characterization and regional distribution of nitric oxide synthase in the human brain during normal ageing. *Brain Res*, 834(1-2), 128-135.
- Braver, T. S., Reynolds, J. R., & Donaldson, D. I. (2003). Neural mechanisms of transient and sustained cognitive control during task switching. *Neuron*, 39(4), 713-726.
- Bredt, D. S., & Snyder, S. H. (1992). Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron*, 8(1), 3-11.
- Bros, M., J. P. Boissel, U. Godtel-Armbrust and U. Forstermann (2006). Transcription of human neuronal nitric oxide synthase mRNAs derived from different first exons is partly controlled by exon 1-specific promoter sequences. *Genomics* 87: 463-73.
- Buttenschon, H. N., Mors, O., Ewald, H., McQuillin, A., Kalsi, G., Lawrence, J., Kruse, T. A. (2004). No association between a neuronal nitric oxide synthase (NOS1) gene polymorphism on chromosome 12q24 and bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 124B(1), 73-75. doi:10.1002/ajmg.b.20040
- Canli, T., & Lesch, K. P. (2007). Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci*, 10(9), 1103-1109. doi:10.1038/nn1964
- Chanrion, B., C. Mannoury la Cour, F. Bertaso, M. Lerner-Natoli, M. Freissmuth, M. J. Millan, J. Bockaert and P. Marin (2007). Physical interaction between the serotonin transporter and neuronal nitric oxide synthase underlies reciprocal modulation of their activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 8119-24.
- Cho, D. H., Nakamura, T., Fang, J., Cieplak, P., Godzik, A., Gu, Z., & Lipton, S. A. (2009). S-nitrosylation of Drp1 mediates beta-amyloid-related mitochondrial fission and neuronal injury. *Science*, 324(5923), 102-105. doi:10.1126/science.1171091
- Choi, Y. B., L. Tenneti, D. A. Le, J. Ortiz, G. Bai, H. S. Chen and S. A. Lipton (2000). Molecular basis of NMDA receptor-coupled ion channel modulation by S-nitrosylation. *Nat Neurosci* 3: 15-21.
- Comings, D. E., & MacMurray, J. P. (2000). Molecular heterosis: a review. *Mol Genet Metab*, 71(1-2), 19-31. doi:10.1006/mgme.2000.3015
- Congdon, E., & Canli, T. (2008). A neurogenetic approach to impulsivity. *J Pers*, 76(6), 1447-1484. doi:10.1111/j.1467-6494.2008.00528.x

- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(1), 1-23. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.03.024
- Cools, R. (2011). Dopaminergic control of the striatum for high-level cognition. *Curr Opin Neurobiol*, 21(3), 402-407. doi:10.1016/j.conb.2011.04.002
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry*, 69(12), e113-125. doi:10.1016/j.biopsych.2011.03.028
- Donohoe, G., Walters, J., Morris, D. W., Quinn, E. M., Judge, R., Norton, N., Corvin, A. (2009). Influence of NOS1 on verbal intelligence and working memory in both patients with schizophrenia and healthy control subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 66(10), 1045-1054. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.139
- Eirich, E. (2011). *Glutamaterge Kandidatengene in der Nahinfrarotspektroskopie, Inaugural-Dissertation*. Julius-Maximilians- Universität Würzburg.
- Eysenck, S. B., Daum, I., Schugens, M. M., & Diehl, J. M. (1990). cross-cultural study of impulsiveness, venturesomeness and empathy: Germany and England. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*(11), 209-213.
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A., Wagnere, A., Michel, T., & Herrmann, M. J. (2004). [Near-infrared spectroscopy in psychiatry]. *Nervenarzt*, 75(9), 911-916. doi:10.1007/s00115-002-1457-2
- Ferrari, M., Mottola, L. & Quaresima, V. (2004). Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol*, 29 (4), 463-487.
- Foley, D. L., Eaves, L. J., Wormley, B., Silberg, J. L., Maes, H. H., Kuhn, J., & Riley, B. (2004). Childhood adversity, monoamine oxidase a genotype, and risk for conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 61(7), 738-744. doi:10.1001/archpsyc.61.7.738
- Forstermann, U., I. Gath, P. Schwarz, E. I. Closs and H. Kleinert (1995). Isoforms of nitric oxide synthase. Properties, cellular distribution and expressional control. *Biochem Pharmacol* 50: 1321-32.
- Frey, A., A. Reif, U. Zabel and H. H. H. W. Schmidt (1998). NO: 10 years after. *BIOspektrum* 2: 27-31
- Galimberti, D., Scarpini, E., Venturelli, E., Strobel, A., Herterich, S., Fenoglio, C. Reif, A. (2008). Association of a NOS1 promoter repeat with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 29(9), 1359-1365. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.003
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (2002). *Cognitive neuroscience : the biology of the mind* (2nd ed.). New York: Norton.
- Genzel, S. (2008). *Exekutive Funktionen in Abhängigkeit von emotional bedeutsamen Reizen bei depressiven Patienten, Dissertation*. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
- Hall, A. V., H. Antoniou, Y. Wang, A. H. Cheung, A. M. Arbus, S. L. Olson, W. C. Lu, C. Kau, -L, and P. A. Marsden (1994). Structural organization of

- the human neuronal nitric oxide synthase gene (NOS1). *J Biol Chem* 269: 33082–33090.
- Hayes, A. E., Davidson, M. C., Keele, S. W., & Rafal, R. D. (1998). Toward a functional analysis of the basal ganglia. *J Cogn Neurosci*, 10(2), 178- 198.
- Herrmann, M. J., Plichta, M. M., Ehlis, A. C., & Fallgatter, A. J. (2005). Optical topography during a Go-NoGo task assessed with multi-channel near-infrared spectroscopy. *Behav Brain Res*, 160(1), 135-140. doi:10.1016/j.bbr.2004.11.032
- Hoogman, M., Aarts, E., Zwiers, M., Slaats-Willems, D., Naber, M., Onnink, M., Franke, B. (2011). Nitric oxide synthase genotype modulation of impulsivity and ventral striatal activity in adult ADHD patients and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry*, 168(10), 1099-1106. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10101446
- Hoshi, Y. (2007). Functional near-infrared spectroscopy: current status and future prospects. *J Biomed Opt*, 12 (6), 062106.
- Huang, Y. Y., Cate, S. P., Battistuzzi, C., Oquendo, M. A., Brent, D., & Mann, J. J. (2004). An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1498-1505. doi:10.1038/sj.npp.1300455
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*(10), 371-375.
- Jemth, P. and S. Gianni (2007). PDZ domains: folding and binding. *Biochemistry* 46: 8701-8.
- Kiel, A. (2007). Neurobiologische Grundlagen der Zwangsstörungen. Retrieved from https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/zpm/psychiatrie/backenstrass/WS07_08/Neurobiologie_03-12-07.pdf
- Kilic, F., D. L. Murphy and G. Rudnick (2003). A human serotonin transporter mutation causes constitutive activation of transport activity. *Mol Pharmacol* 64: 440-6.
- Kiss, J. P., E. C. Hennings, G. Zsilla and E. S. Vizi (1999). A possible role of nitric oxide in the regulation of dopamine transporter function in the striatum. *Neurochem Int* 34: 345-50.
- Kittel-Schneider, S., Reuss, M., Meyer, A., Weber, H., Gessner, A., Leistner, C., Reif, A. (2015). Multi-level biomarker analysis of nitric oxide synthase isoforms in bipolar disorder and adult ADHD. *J Psychopharmacol*, 29(1), 31-38. doi:10.1177/0269881114555251
- Kopf, J. (2010a). *NOS1 ex1f-VNTR affects neural correlates of impulsivity and working memory*, Diploma Thesis. Julius-Maximilians-University Würzburg.
- Kopf, J. (2010b). *Supplement to: NOS1 ex1f-VNTR affects neural correlates of impulsivity and working memory*. Julius-Maximilians-University Würzburg.

- Kopf, J. (2014). *Emotion processing and working memory deficits in Bipolar Disorder: interactions and changes from acute to remitted state*, Doctoral thesis Julius-Maximilians-Universität Würzburg.
- Kopf, J., Schecklmann, M., Hahn, T., Dieler, A. C., Herrmann, M. J., Fallgatter, A. J., & Reif, A. (2012). NOS1 ex1f-VNTR polymorphism affects prefrontal oxygenation during response inhibition tasks. *Hum Brain Mapp*, 33(11), 2561-2571. doi:10.1002/hbm.21382
- Kopf, J., Schecklmann, M., Hahn, T., Dresler, T., Dieler, A. C., Herrmann, M. J., Reif, A. (2011). NOS1 ex1f-VNTR polymorphism influences prefrontal brain oxygenation during a working memory task. *Neuroimage*, 57(4), 1617-1623. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.05.034
- Kristiansen, L. V., Beneyto, M., Haroutunian, V., & Meador-Woodruff, J. H. (2006). Changes in NMDA receptor subunits and interacting PSD proteins in dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex indicate abnormal regional expression in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 11(8), 737-747, 705. doi:10.1038/sj.mp.4001844
- Ledo, A., Barbosa, R. M., Gerhardt, G. A., Cadenas, E., Laranjinha, J., 2005. Concentration dynamics of nitric oxide in rat hippocampal subregions evoked by stimulation of the NMDA glutamate receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 17483-17488.
- Levecque, C., Elbaz, A., Clavel, J., Richard, F., Vidal, J. S., Amouyel, P., Chartier-Harlin, M. C. (2003). Association between Parkinson's disease and polymorphisms in the nNOS and iNOS genes in a community-based case-control study. *Hum Mol Genet*, 12(1), 79-86.
- Liou, Y. J., Tsai, S. J., Hong, C. J., & Liao, D. L. (2003). Association analysis for the CA repeat polymorphism of the neuronal nitric oxide synthase (NOS1) gene and schizophrenia. *Schizophr Res*, 65(1), 57-59.
- Lo, H. S., Hogan, E. L., & Soong, B. W. (2002). 5'-flanking region polymorphism of the neuronal nitric oxide synthase gene with Parkinson's disease in Taiwan. *J Neurol Sci*, 194(1), 11-13.
- Löffler, G. P., P. E. . (1998). *Biochemie und Pathobiochemie* (Vol. 6). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Mann, K., Gunther, A., Stetter, F., & Ackermann, K. (1999). Rapid recovery from cognitive deficits in abstinent alcoholics: a controlled test-retest study. *Alcohol Alcohol*, 34(4), 567-574.
- MedGadget, Internet journal of emerging medical technologies (2008), from: http://www.medgadget.com/archives/2008/03/tetranirs_bladder_monitor_approved.html.
- Melber, M. B. (2012). *Impulsivität und Antworthemmung bei adulter Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS)*, Dissertation. Julius-Maximilians-Universität Würzburg.
- Mink, J. W. (2003). The Basal Ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch Neurol*, 60(10), 1365-1368. doi:10.1001/archneur.60.10.1365
- Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends Cogn Sci*, 7(3), 134-140.
- Newton, D. C., S. C. Bevan, S. Choi, G. B. Robb, A. Millar, Y. Wang and P. A. Marsden (2003). Translational regulation of human neuronal nitric-oxide

- synthase by an alternatively spliced 5'-untranslated region leader exon. *J Biol Chem* 278: 636-44.
- Obrig, H., & Villringer, A. (2003). Beyond the visible--imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23(1), 1-18.
- Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S., Dan, I. (2004). Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage*, 21(1), 99-111.
- Oosthuizen, F., Wegener, G., & Harvey, B. H. (2005). Nitric oxide as inflammatory mediator in post-traumatic stress disorder (PTSD): evidence from an animal model. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 1(2), 109-123.
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*, 51(6), 768-774.
- Ravizza, S. M., & Carter, C. S. (2008). Shifting set about task switching: behavioral and neural evidence for distinct forms of cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, 46(12), 2924-2935. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.06.006
- Reif, A. (2009). *Die Bedeutung Stickstoffmonoxid-vermittelter Neurotransmission für psychische Erkrankungen, Habilitationsschrift.*
- Reif, A., Grunblatt, E., Herterich, S., Wichart, I., Rainer, M. K., Jungwirth, S., Fischer, P. (2011). Association of a functional NOS1 promoter repeat with Alzheimer's disease in the VITA cohort. *J Alzheimers Dis*, 23(2), 327-333. doi:10.3233/JAD-2010-101491
- Reif, A., Herterich, S., Strobel, A., Ehli, A. C., Saur, D., Jacob, C. P., Lesch, K. P. (2006). A neuronal nitric oxide synthase (NOS-I) haplotype associated with schizophrenia modifies prefrontal cortex function. *Mol Psychiatry*, 11(3), 286-300. doi:10.1038/sj.mp.4001779
- Reif, A., Jacob, C. P., Rujescu, D., Herterich, S., Lang, S., Gutknecht, L., Lesch, K. P. (2009). Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans. *Arch Gen Psychiatry*, 66(1), 41-50. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2008.510
- Reif, A., Kiive, E., Kurrikoff, T., Paaver, M., Herterich, S., Konstel, K., Harro, J. (2011). A functional NOS1 promoter polymorphism interacts with adverse environment on functional and dysfunctional impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)*, 214(1), 239-248. doi:10.1007/s00213-010-1915-7
- Reif, A., Schecklmann, M., Eirich, E., Jacob, C. P., Jarczok, T. A., Kittel-Schneider, S., Ehli, A. C. (2011). A functional promoter polymorphism of neuronal nitric oxide synthase moderates prefrontal functioning in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 14(7), 887-897. doi:10.1017/S1461145710001677
- Retz, W., Reif, A., Freitag, C. M., Retz-Junginger, P., & Rosler, M. (2010). Association of a functional variant of neuronal nitric oxide synthase gene with self-reported impulsiveness, venturesomeness and empathy in male offenders. *J Neural Transm (Vienna)*, 117(3), 321-324. doi:10.1007/s00702-009-0352-4
- Rujescu, D., Giegling, I., Mandelli, L., Schneider, B., Hartmann, A. M., Schnabel, A., Serretti, A. (2008). NOS-I and -III gene variants are differentially associated with facets of suicidal behavior and aggression-

- related traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B(1), 42-48.
doi:10.1002/ajmg.b.30569
- Saur, D., Seidler, B., Paehge, H., Schusdziarra, V., Allescher, H. D., 2002. Complex regulation of human neuronal nitric-oxide synthase exon 1c gene transcription. Essential role of Sp and ZNF family members of transcription factors. *The Journal of Biological Chemistry*, 277, 25798-25814.
- Sava, F. S., A. (2006). Sensitivity to reward and sensitivity to punishment rating scales: A validation study on the Romanian population. *Personality and Individual Differences*(41), 1445 - 1456.
- Sayed, N., Baskaran, P., Ma, X., van den Akker, F., & Beuve, A. (2007). Desensitization of soluble guanylyl cyclase, the NO receptor, by S-nitrosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(30), 12312-12317. doi:10.1073/pnas.0703944104
- Schecklmann, M., Ehlis, A. C., Plichta, M. M., & Fallgatter, A. J. (2008). Functional near-infrared spectroscopy: a long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency. *Neuroimage*, 43(1), 147- 155. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.06.032
- Silberberg, G., Ben-Shachar, D., & Navon, R. (2010). Genetic analysis of nitric oxide synthase 1 variants in schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 153B(7), 1318-1328. doi:10.1002/ajmg.b.31112
- Snyder, S. H. (1992). Nitric oxide: first in a new class of neurotransmitters? *Science* 257: 494-496.
- Stanford, M. S. M., C. W.; Dougherty, D. M.; Lake, S. L.; Anderson, N. E.; Patton, J. H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47(5), 385 - 395.
- Strangman, G., Boas, D. A., & Sutton, J. P. (2002). Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry*, 52(7), 679-693.
- Tang, W., Huang, K., Tang, R., Zhou, G., Fang, C., Zhang, J., . . . Shi, Y. (2008). Evidence for association between the 5' flank of the NOS1 gene and schizophrenia in the Chinese population. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11(8), 1063-1071. doi:10.1017/S1461145708008924
- Thurstone, L. (1941). Factorial studies of intelligence. *Chicago: University of Chicago Press*.
- Torrubia, R., Avila, C., Molto, J. & Caseras, X. (2001). The Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ) as a measure of Gray's anxiety and impulsivity dimensions. *Personality and Individual Differences*(31), 837-862.
- Tsang, A. H., Lee, Y. I., Ko, H. S., Savitt, J. M., Pletnikova, O., Troncoso, J. C., . . . Chung, K. K. (2009). S-nitrosylation of XIAP compromises neuronal survival in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(12), 4900-4905. doi:10.1073/pnas.0810595106
- Tsuzuki, D., Jurcak, V., Singh, A. K., Okamoto, M., Watanabe, E., & Dan, I. (2007). Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI

6. Literaturverzeichnis

- space. *Neuroimage*, 34(4), 1506-1518.
doi:10.1016/j.neuroimage.2006.10.043
- Weber, H., Kittel-Schneider, S., Heupel, J., Weissflog, L., Kent, L., Freudenberg, F., Reif, A. (2015). On the role of NOS1 ex1f-VNTR in ADHD-allelic, subgroup, and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. doi:10.1002/ajmg.b.32326
- West, A. R., & Tseng, K. Y. (2011). Nitric Oxide-Soluble Guanylyl Cyclase- Cyclic GMP Signaling in the Striatum: New Targets for the Treatment of Parkinson's Disease? *Front Syst Neurosci*, 5, 55. doi:10.3389/fnsys.2011.00055
- Whiteside, S. L., D. (2001). The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*(30), 669-689.
- Yu, Y. W., Chen, T. J., Wang, Y. C., Liou, Y. J., Hong, C. J., & Tsai, S. J. (2003). Association analysis for neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with major depression and fluoxetine response. *Neuropsychobiology*, 47(3), 137-140. doi:70582

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>Synthese von Stickstoffmonoxid mit Co-Faktoren (Löffler, 1998) ..</i>	4
Abbildung 2: <i>Alternative erste Exons von NOS1 (Saur et al., 2002; Eirich, 2011)</i>	6
Abbildung 3: <i>Häufigkeit der NOS1 ex1f-VNTR Allele, (modifiziert nach Reif et. al., 2006; Eirich, 2011).....</i>	7
Abbildung 4: <i>Darstellung der Regelschleife der Basalganglien, aus Gazzaniga, Cognitive Neuroscience, 2nd ed. (2002), S. 489</i>	13
Abbildung 5: <i>Störungen der Regelschleife der Basalganglien bei Morbus Parkinson aus Gazzaniga, Cognitive Neuroscience, 2nd ed. (2002), S. 489.....</i>	15
Abbildung 6: <i>Darstellung der Funktionsweise der Nahinfrarotspektroskopie</i>	19
Abbildung 7: <i>Absorptionsspektren von O₂Hb und HHb (Strangman et al, 2002)</i>	20
Abbildung 8: <i>Neurovaskuläre Kopplung mit Rückkehr der Konzentrationsverhältnisse nach vermehrtem Sauerstoffbedarf in Neuronen (Obrig & Villringer, 2003; Strangman et al., 2002)</i>	21
Abbildung 9: <i>Schematische Darstellung der Anordnung des fNIRS-Probe-Sets über der frontalen Hirnregion. Die roten Quadrate stellen lichtemittierende Elektroden dar, blaue Quadrate repräsentieren Lichtdetektoren</i>	31
Abbildung 10: <i>Schematische Darstellung der Zuordnung von Tastenbetätigung und Stimulus.....</i>	32
Abbildung 11: <i>Lokalisation der fNIRS-Kanäle (rechts) und Darstellung der "region of interest" (links).....</i>	35
Abbildung 12: <i>Reaktionszeiten der Pilotprobanden in Shift- und No Shift-Bedingung</i>	36
Abbildung 13: <i>Fehlerrate der Pilotprobanden in Shift - und No Shift – Bedingung</i>	37
Abbildung 14: <i>Erzielte Scores der drei Hauptprobandengruppen im Unterbereich "sensation seeking" des UPPS-Fragebogen</i>	38
Abbildung 15: <i>Erzielte Scores der drei Hauptprobandengruppen im Unterbereich Waghalsigkeit des I7-Fragebogen.....</i>	39
Abbildung 16: <i>Erzielte Scores der drei Hauptprobandengruppen im Unterbereich "Non Planning" des BIS11-Fragebogen</i>	41
Abbildung 17: <i>Reaktionszeit der drei Hauptprobandengruppen in Shift - und No Shift - Bedingung.....</i>	42
Abbildung 18: <i>Reaktionszeiten der drei Hauptprobandengruppen und der Pilotprobanden in No Shift- und Shift-Bedingung. * Zeigt signifikante Unterschiede an</i>	43

Abbildung 19: Reaktionszeiten der Hauptprobandengruppen Long/Long (LL) und Short/Short (SS) in unterschiedlichen Bedingungen.....	45
Abbildung 20: Fehlerraten der drei Hauptprobandengruppen und der Pilotprobanden in No Shift- und Shift – Bedingung. * Zeigt signifikante Unterschiede an.....	49
Abbildung 21: Fehlerraten der Hauptprobandengruppen Long/Long (LL) und Short/Short (SS) in unterschiedlichen Bedingungen	50
Abbildung 22: Hirnaktivierung der drei Hauptprobandengruppen in Shift- und No Shift-Bedingung.....	53
Abbildung 23: Hirnaktivierung der drei Hauptprobandengruppen sowie Pilotprobanden in Shift- und No Shift-Bedingung	54
Abbildung 24: Hirnaktivierung der drei Hauptprobandengruppen in den 6 verschiedenen Schwierigkeitsgraden	56
Abbildung 25: Hirnaktivierung der drei Hauptprobandengruppen in den Bedingungen No Shift: Alone, Neutral, Incongruent	56
Abbildung 26: Hirnaktivierung der drei Hauptprobandengruppen in den Bedingungen Shift: Alone, Neutral, Incongruent.....	57
Abbildung 27: Hirnaktivierung der drei Hauptprobandengruppen in den drei Schwierigkeitsgraden unabhängig von Shift-Bedingung.....	59
Abbildung 28: Hirnaktivierung aller Probanden in den sechs Schwierigkeitsgraden	60
Abbildung 29: Hirnaktivierung der Short/Long-Allelträger in den sechs Schwierigkeitsgraden	61
Abbildung 30: Invertiert U-förmige Korrelation zwischen "performance" und Dopaminkonzentration, wobei sowohl eine zu niedrige als auch eine zu hohe Dopaminkonzentration zu einem nachteiligen Effekt auf die Aufgabenbewältigung führen kann. Eine Erhöhung des Dopaminlevels (schwarzer Pfeil) kann für Aufgabe (Task) B von Vorteil, jedoch für Aufgabe (Task) A von Nachteil sein(Cools & D'Esposito, 2011).....	73
Abbildung 31: Hirnaktivierung der drei Hauptprobandengruppen sowie Pilotprobanden in Shift- und No Shift-Bedingung, ähnliches Aktivierungsmuster für SL- und Pilotprobanden gemäß des Heterosis-Effekts.....	75

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <i>Übersicht der drei Isoformen der NO-Synthase, (Oosthuizen et al., 2005)</i>	5
Tabelle 2: <i>Kognitive Shift-Aufgabe aus Hayes et al., 1998 (Gazzaniga et al., 2002)</i>	17
Tabelle 3: <i>Motorische Shift-Aufgabe aus Hayes et al., 1998 (Gazzaniga et al., 2002)</i>	17
Tabelle 4: <i>Geschlechterverteilung und Durchschnittsalter der Pilotprobanden.</i>	24
Tabelle 5: <i>Geschlechterverteilung und Durchschnittsalter der Hauptprobanden</i>	24
Tabelle 6: <i>Kreuztabelle für die Geschlechterverteilung in den nach Genotyp stratifizierten Gruppen der Hauptprobanden</i>	26
Tabelle 7: <i>Unabhängiger Post-hoc t-Test für die Mittelwerte des Alters der Hauptprobandengruppen LL und SL</i>	26
Tabelle 8: <i>Geschlechterverteilung, Durchschnittsalter und erzielter LPS-Score der Haupt- und Pilotprobanden</i>	27
Tabelle 9: <i>Zuordnung von Tastenbetätigung und Stimulus in den Dimensionen Farbe und Form</i>	31
Tabelle 10: <i>Zuordnung von Tastenbetätigung und gekoppelten Stimulus</i>	32
Tabelle 11: <i>Gepaarter Post-hoc t-Test für die Hirnoxygenierung der „region of interest“ der Pilotprobanden mit signifikanter Aktivierung in der Shift-Bedingung</i>	36
Tabelle 12: <i>Gepaarter Post-hoc t-Test für die Reaktionszeiten alle Hauptprobanden in der Shift- und No Shift-Bedingung</i>	42
Tabelle 13: <i>Übersicht über die sechs Schweregrade des Setshifting-Paradigmas</i>	44
Tabelle 14: <i>Gepaarter Post-hoc t-Test für die Reaktionszeiten der Hauptprobandengruppen SS und LL in unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden des Setshifting-Paradigmas</i>	45
Tabelle 15: <i>Gepaarter Post-hoc t-Test für die Reaktionszeiten der Hauptprobandengruppen SS und LL in unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden des Setshifting-Paradigmas unabhängig von Shift-Bedingung</i>	46
Tabelle 16: <i>Gepaarter Post-hoc t-Test für die Fehlerraten aller Hauptprobanden in der Shift- und No Shift-Bedingung</i>	48
Tabelle 17: <i>Teststärken der ungepaarten t-Tests für den Vergleich der Reaktionszeiten zwischen den Hauptprobandengruppen in der Shift- und No Shift-Bedingung</i>	66

9. Abkürzungsverzeichnis

5HTT	5-Hydroxytryptamintransporter, Serotonintransporter
BH4	Tetrahydropterin
Bp	Basenpaare
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
DAT	Dopamintransporter
DNA	Desoxyribonucleinsäure
FAD	Flavinadenindinukleotid
FMN	Flavinadeninmononukleotid
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
fNIRS	Funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
GABA	γ -Aminobuttersäure
Gpi	Globus pallidus internus
GTP	Guanosintriphosphat
HHb	Desoxygeniertes Hämoglobin
Kb	Kilobasen
LL	Homozygot-Long-Allelträger
MAOA	Monoaminoxidase A
mRNA	Messenger RNA
NADPH	Flavinadeninmononukleotidphosphat
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
NOS1	NO-Synthase, Isoform 1 (Gen)
NOS1-ex1c SNP	NOS1 Exon 1c single nucleotid polymorphism
NOS1-ex1f VNTR	NOS1 Exon 1f variable number of tandem repeats Polymorphismus
NOS2	NO-Synthase, Isoform 2 (Gen)
NOS3	NO-Synthase, Isoform 3 (Gen)
NOS-I (n)	NO-Synthase, Isoform 1, neuronal (Protein)
NOS-II (i)	NO Synthase, Isoform 2, induzierbar (Protein)
NOS-III (e)	NO Synthase, Isoform 3, endothelial (Protein)
O2Hb	Oxygeniertes Hämoglobin
PD	Morbus Parkinson
PDZ	PSD95, DlgA, and Zonula occludens-1 protein
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC (dl)	Präfrontaler Kortex dorsolateral
PSD-93	Postsynaptic density protein 93
PSD-95	Postsynaptic density protein 95
ROI	Region of interest
sGC	Lösliche Guanylcyclase
SNP	Single nucleotide polymorphism
SNr	Substantia nigra
SS	Homozygot-Short-Allelträger
SL	Heterozygot-Short-Long-Allelträger
VNTR	Variable number of tandem repeat

10. Anhang

10.1. Deskriptive Statistik und Fragebögen

Abfrage psychiatrischer, neurologischer und internistischer Vorerkrankungen der drei Hauptprobandengruppen

	SS	SL	LL
Körp. Erkrankung	3* ¹	3* ³	2* ²
Neurolog. Erkrankung	1* ⁴	-	-
Psych. Erkrankung	-	-	1* ⁵
Drogenkonsum: Jemaliger Cannabiskonsum	7	6	7
Symptome Depression	3	3	1
Symptome Manie	-	1	-
Symptome Schizophrenie	1	1	-
Symptome Panikstörung	2	3	5
Symptome Angststörung (gen.)	-	2	1
Symptome Angststörung (spez. Z.B. Tiere)	10	6	4
Symptome Zwangsstörung	-	4	1
Symptome Posttraumat. Belastungsstörung	2	4	-
Symptome Essstörung	2	1	1

*1: Schilddrüsenerkrankung, Diabetes Mellitus Typ I, Z.n. halbseitiger Fazialisparese, *2: Analvenenthrombose, Z.n. Knie-Op, *3: Morbus Werlhof, Gallenerkrankung, *4: Meningitis *5: Z.n. leichter depressiver Episode

Chi-Quadrat-Test mit nicht signifikantem Zusammenhang zwischen Genotyp und Geschlechterverteilung der Hauptprobanden

Chi-Quadrat-Tests	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,204 ^a	2	0,332
(Likelihood-Quotient)	2,256	2	0,324
(Zusammenhang linear-mit-linear)	0,002	1	0,968
Anzahl der gültigen Fälle	62		

Post-hoc-Test nach Bonferroni-Korrektur für die Unterbereiche des UPPS-Fragebogens

	Genotyp	Genotyp	Standard fehler	Signifikanz
<i>Lack of Premeditation</i>	LL	SS	1,77553	1,000
		SL	1,73470	1,000
	SS	LL	1,77553	1,000
		SL	1,73470	1,000
	SL	LL	1,73470	1,000
<i>Urgency</i>	LL	SS	1,73470	1,000
		SL	1,86866	1,000
	SS	LL	1,82569	,579
		SL	1,86866	1,000
	SL	LL	1,82569	1,000
<i>Sensation Seeking</i>	LL	SS	1,82569	,579
		SL	1,82569	1,000
	SS	LL	2,99736	,084
		SL	2,92845	,071
	SL	LL	2,99736	,084
<i>Lack of Perseveration</i>	LL	SS	2,92845	1,000
		SL	2,92845	,071
	SS	LL	2,92845	1,000
		SL	2,92845	1,000
	SL	LL	2,92845	1,000
		SS	1,80682	1,000
	LL	SS	1,76528	1,000
	SS	LL	1,80682	1,000
		SL	1,76528	,449
	SL	LL	1,76528	1,000
		SS	1,76528	,449

Post-hoc-Test nach Bonferroni-Korrektur für die Unterbereiche des I7-Fragebogens

	Genotyp	Genotyp	Standard fehler	Signifikanz
Waghalsigkeit	LL	SS	1,19258	,133
		SL	1,16516	,077
	SS	LL	1,19258	,133
		SL	1,16516	1,000
	SL	LL	1,16516	,077
Empathie	LL	SS	1,16516	1,000
		SL	,82914	,631
	SS	LL	,81008	1,000
		SL	,82914	,631
	SL	LL	,81008	,128
Impulsivität	LL	SS	,81008	1,000
		SS	1,04440	1,000

10. Anhang

		SL	1,02038	1,000
	SS	LL	1,04440	1,000
		SL	1,02038	,856
	SL	LL	1,02038	1,000
		SS	1,02038	,856

Varianzanalyse zwischen den Hauptprobandengruppen für die Unterbereiche des BIS11-Fragebogens

		df	F	Signifikanz
<i>Non Planning</i>	Zwischen den Gruppen	2	2,916	,062
	Innerhalb der Gruppen	59		
	Gesamt	61		
<i>Motor Impulsiveness</i>	Zwischen den Gruppen	2	,066	,937
	Innerhalb der Gruppen	59		
	Gesamt	61		
<i>Cognitive Impulsiveness</i>	Zwischen den Gruppen	2	2,870	,065
	Innerhalb der Gruppen	59		
	Gesamt	61		

Post-hoc-Test nach Bonferroni für die Unterbereiche des BIS11-Fragebogens

	Genotyp	Genotyp	Standardfehler	Signifikanz
<i>Non Planning</i>	LL	SS	1,04416	,060
		SL	1,02016	,419
	SS	LL	1,04416	,060
		SL	1,02016	1,000
	SL	LL	1,02016	,419
		SS	1,02016	1,000
<i>Motor Impulsiveness</i>	LL	SS	1,30058	1,000
		SL	1,27068	1,000
	SS	LL	1,30058	1,000
		SL	1,27068	1,000
	SL	LL	1,27068	1,000
		SS	1,27068	1,000
<i>Cognitive Impulsiveness</i>	LL	SS	1,10321	,628
		SL	1,07785	,832

	SS	LL	1,10321	,628
		SL	1,07785	,059
	SL	LL	1,07785	,832
		SS	1,07785	,059

10.2. Verhaltensdaten

Unabhängiger Post-hoc t-Test für die Mittelwerte der Reaktionszeiten der Hauptprobandengruppen SS und SL für die Bedingungen Shift und No Shift

		Mittelwert [ms]	T	df	Sig. (2- seitig)
No Shift	SS	694,2063	-1,792	40	,081
	SL	748,2589			
Shift	SS	822,1549	-,836	40	,408
	SL	862,1387			

Unabhängiger Post-hoc t-Test für die Mittelwerte der Reaktionszeiten der Hauptprobandengruppen SS und SL in unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden

	Genotyp	Mittelwert [ms]	T	df	Sig. (2- seitig)
Alone	SS	688,0319	-,994	40	,326
	SL	721,3854			
Neutral	SS	761,9695	-1,621	31,651	,115
	SL	825,5710			
Incongruent	SS	828,8757	-,935	40	,356
	SL	867,8884			
Shift Alone	SS	749,6831	-,534	40	,597
	SL	772,6116			
Shift Neutral	SS	828,7196	-1,288	33,281	,207
	SL	892,6269			
Shift Incongruent	SS	888,5529	-,574	40	,569
	SL	920,7070			
No Shift Alone	SS	626,3806	-1,535	40	,133
	SL	670,1593			
No Shift Neutral	SS	695,2194	-1,978	32,524	,056
	SL	758,5152			
No Shift Incongruent	SS	769,1985	-1,350	40	,185
	SL	815,0697			

Unabhängiger Post-hoc t-Test für die Mittelwerte der Fehlerraten der Hauptprobandengruppen LL und SS in den Bedingungen Shift und No Shift

		Mittelwert	T	df	Sig. (2- seitig)
Shift	LL	1,0500	-2,084	38	,044

10. Anhang

No Shift	SS	2,5000	-,604	38	,550
	LL	,7000			
	SS	,9500			

Unabhängiger Post-hoc t-Test für die Mittelwerte der Fehlerraten der Hauptprobandengruppen SS und SL in den Bedingungen Shift und No Shift

		Mittelwert	T	df	Sig. (2-seitig)
Shift	SS	2,5000	1,890	40	,066
	SL	1,3182			
No Shift	SS	,9500	,481	40	,633
	SL	,7727			

Gepaarter Post-hoc t-Test für die Fehlerraten der Hauptprobandengruppen SS und LL in unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden des Setshifting-Paradigmas

	Mittelwert	df	T	Sig. (2-seitig)
Shift Incongruent	1,2500	39	3,984	,000
Shift Neutral	,3500			
Shift Incongruent	1,2500	39	5,276	,000
Shift Alone	,1750			
Shift Neutral	,3500	39	1,639	,109
Shift Alone	,1750			
No Shift Incongruent	,6500	39	3,280	,002
No Shift Neutral	,1250			
No Shift Incongruent	,6500	39	3,865	,000
No Shift Alone	,0500			
No Shift Neutral	,1250	39	1,356	,183
No Shift Alone	,0500			
Shift Incongruent	1,2500	39	2,882	,006
No Shift Incongruent	,6500			
Shift Neutral	,3500	39	2,040	,048
No Shift Neutral	,1250			
Shift Alone	,1750	39	1,533	,133
No Shift Alone	,0500			

Unabhängiger Post-hoc t-Test für die Mittelwerte der Fehlerraten der Hauptprobandengruppen LL und SS in unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden des Setshifting-Paradigmas

	Genotyp	Mittelwert	T	df	Sig. (2-seitig)
Alone	LL	,1500	-,642	38	,525

10. Anhang

Neutral	SS	,3000			
	LL	,2500	-1,603	27,546	,120
Incongruent	SS	,7000			
	LL	1,3500	-1,592	38	,120
Shift Alone	SS	2,4500			
	LL	,1000	-,794	38	,432
Shift Neutral	SS	,2500			
	LL	,1000	-2,260	23,025	,034
Shift Incongruent	SS	,6000			
	LL	,8500	-1,732	38	,091
No Shift Alone	SS	1,6500			
	LL	,0500	0,000	38	1,000
No Shift Neutral	SS	,0500			
	LL	,1500	,467	38	,643
No Shift Incongruent	SS	,1000			
	LL	,5000	-,900	38	,374
	SS	,8000			

Unabhängiger Post-hoc t-Test für die Mittelwerte der Fehlerraten der Hauptprobandengruppen LL und SL in unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden des Setshifting-Paradigmas

	Genotyp	Mittelwert	T	df	Sig. (2-seitig)
Alone	LL	,1500	-,841	40	,405
	SL	,2727			
Neutral	LL	,2500	-1,853	37,574	,072
	SL	,6364			
Incongruent	LL	1,3500	,358	28,520	,723
	SL	1,1818			
Shift Alone	LL	,1000	-,941	40	,352
	SL	,2273			
Shift Neutral	LL	,1000	-2,425	35,243	,021
	SL	,4091			
Shift Incongruent	LL	,8500	,463	40	,646
	SL	,6818			
No Shift Alone	LL	,0500	,067	40	,947
	SL	,0455			
No Shift Neutral	LL	,1500	-,625	40	,536
	SL	,2273			
No Shift Incongruent	LL	,5000	0,000	40	1,000
	SL	,5000			

Unabhängiger Post-hoc t-Test für die Mittelwerte der Fehlerraten der Hauptprobandengruppen SS und SL in unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden des Setshifting-Paradigmas

	Genotyp	Mittelwert	T	df	Sig. (2-seitig)
Alone	SS	,3000	,113	40	,911
	SL	,2727			

Neutral	SS	,7000	,213	40	,832
	SL	,6364			
Incongruent	SS	2,4500	2,148	24,706	,042
	SL	1,1818			
Shift Alone	SS	,2500	,111	40	,912
	SL	,2273			
Shift Neutral	SS	,6000	,809	28,438	,425
	SL	,4091			
Shift Incongruent	SS	1,6500	2,573	40	,014
	SL	,6818			
No Shift Alone	SS	,0500	,067	40	,947
	SL	,0455			
No Shift Neutral	SS	,1000	-1,112	38,038	,273
	SL	,2273			
No Shift Incongruent	SS	,8000	1,012	27,324	,320
	SL	,5000			

10.3. Funktionelle Daten

Unabhängiger Post-hoc t-Test für die Mittelwerte der Hirnoxygenierung der Hauptprobendengruppen LL und SS in den sechs Schwierigkeitsstufen des Setshifting-Paradigmas

		Mittelwert [mmol*mm HHb]	T	df	Sig. (2- seitig)
No Shift Alone	LL	,0289	-1,760	38	,086
	SS	,1124			
No Shift Neutral	LL	,0371	-1,537	38	,133
	SS	,1156			
No Shift Incongruent	LL	,0352	-1,968	38	,056
	SS	,1253			
Shift Alone	LL	,0282	-2,515	38	,016
	SS	,1263			
Shift Neutral	LL	,0494	-1,682	38	,101
	SS	,1201			
Shift Incongruent	LL	,0137	-1,776	38	,084
	SS	,1061			

Unabhängiger Post-hoc t-Test für die Mittelwerte der Hirnoxygenierung der Hauptprobendengruppen LL und SL in den sechs Schwierigkeitsstufen des Setshifting-Paradigmas

		Mittelwert [mmol*mm HHb]	T	df	Sig. (2- seitig)
No Shift Alone	LL	,0289	-,628	40	,534
	SL	,0576			
No Shift Neutral	LL	,0371	-,360	40	,721
	SL	,0553			

10. Anhang

<i>No Shift Incongruent</i>	LL	,0352	-1,089	40	,283
	SL	,0928			
<i>Shift Alone</i>	LL	,0282	-1,979	40	,055
	SL	,1193			
<i>Shift Neutral</i>	LL	,0494	-,887	40	,380
	SL	,0907			
<i>Shift Incongruent</i>	LL	,0137	-1,341	40	,188
	SL	,0897			

Gepaarter Post-hoc t-Test für die Hirnaktivierung aller Hauptprobanden in unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden des Setshifting-Paradigmas

	Mittelwert [mmol*mm HHb]	df	T	Sig. (2- seitig)
<i>No Shift Incongruent</i>	,0847	61	1,303	,197
<i>No Shift Neutral</i>	,0689			
<i>No Shift Incongruent</i>	,0847	61	1,321	,191
<i>No Shift Alone</i>	,0660			
<i>No Shift Neutral</i>	,0689	61	,224	,824
<i>No Shift Alone</i>	,0660			
<i>Shift Incongruent</i>	,0705	61	-1,328	,189
<i>Shift Neutral</i>	,0869			
<i>Shift Incongruent</i>	,0705	61	-1,736	,088
<i>Shift Alone</i>	,0922			
<i>Shift Neutral</i>	,0869	61	-,494	,623
<i>Shift_Alone</i>	,0922			

Gepaarter Post-hoc t-Test für die Hirnaktivierung der Hauptprobandengruppe SL in unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden des Setshifting-Paradigmas

	Mittelwert [mmol*mm HHb]	df	T	Sig. (2- seitig)
<i>No Shift Alone</i>	0,0602349	21	-2,804	0,011
<i>Shift Alone</i>	0,1178042			
<i>No Shift Neutral</i>	0,0575653	21	-1,786	0,089
<i>Shift Neutral</i>	0,0945213			
<i>No Shift Incongruent</i>	0,0937784	21	0,154	0,879
<i>Shift Incongruent</i>	0,0913385			

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. J. Deckert und Prof. Dr. med. A. Reif für die Überlassung des Themas und die Begutachtung der Arbeit.

Ich danke Prof. Dr. med. M. Romanos für die Zweitbegutachtung der Arbeit.

Ich danke Fr. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Juliane Kopf für die außerordentliche Betreuung.

Ich danke meinen Vertrauten für ihre Unterstützung.

Lebenslauf

Name: Ariana Kamawal

Geburtsdatum: 19. April 1988

Geburtsort: Würzburg

Ausbildung:

Schule: Abitur am Wilhelm-Conrad-Röntgen-Gymnasium, Würzburg (2007)

Studium: 10/2007 bis 06/2014, Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Approbation: Juni 2014