

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

**Einfluss des Genotyps der Catechol-O-Methyltransferase  
auf die Funktion des dorsolateralen präfrontalen Kortex  
und**

**Unterscheidung der visuell-räumlichen und visuell-bildlichen Komponente des  
Arbeitsgedächtnisses**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Philippe Körner

aus Aschaffenburg

Würzburg, Juni 2010

Referent: Prof. Dr. A. Fallgatter

Koreferentin: Prof. Dr. C. Sommer

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung, 14.12.2010

Der Promovent ist Arzt

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>II</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>III</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 KONZEPT DES ARBEITSGEDÄCHTNISSES .....	1
1.2 HYPOTHESEN ZUM VISUELLEN ARBEITSGEDÄCHTNIS IM PRÄFRONTALEN KORTEX.....	2
1.3 ARBEITSGEDÄCHTNIS UND DOPAMINSTOFFWECHSEL.....	9
1.4 ARBEITSGEDÄCHTNIS UND CATECHOL-O-METHYL-TRANSFERASE POLYMORPHISMUS.....	13
1.5 ZIELE UND FRAGESTELLUNGEN DER UNTERSUCHUNG.....	16
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>18</b>
2.1 STICHPROBE .....	18
2.2 AUFGABENSTELLUNG UND UNTERSUCHUNGSABLAUF.....	19
2.3 GENANALYSE.....	23
2.4 FUNKTIONELLE NAH-INFRAROT SPEKTROSKOPIE.....	25
2.5 DATENANALYSE.....	30
2.5.1 AUFBEREITUNG DER BILDGEBUNGSDATEN .....	30
2.5.2 STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	31
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>34</b>
3.1 VERHALTENSDATEN.....	34
3.2 KORTIKALE AKTIVITÄT BEI VISUELLEM ARBEITSGEDÄCHTNIS .....	35
3.2.1 KONTROLLAUFGABE VERSUS NULL .....	35
3.2.2 VISUELL-RÄUMLICHES ARBEITSGEDÄCHTNIS VERSUS NULL .....	37
3.2.3 VISUELL-OBJEKTBEZOGENES ARBEITSGEDÄCHTNIS VERSUS NULL .....	39
3.2.4 VISUELL-RÄUMLICHES ARBEITSGEDÄCHTNIS VERSUS KONTROLLAUFGABEN .....	42
3.2.5 VISUELL-OBJEKTBEZOGENES ARBEITSGEDÄCHTNIS VERSUS KONTROLLAUFGABEN .....	44
3.2.6 DIREKTER VERGLEICH DER ARBEITSGEDÄCHTNISAUFGABEN.....	46
3.3 EINFLUSS DES COMT-POLYMORPHISMUS AUF DIE ARBEITSGEDÄCHTNISAUFGABEN .....	48
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>50</b>
4.1 BEDINGUNGSEFFEKT .....	50
4.2 AKTIVIERUNGSKARTEN.....	51
4.3 COMT UND ARBEITSGEDÄCHTNIS.....	59
<b>5. AUSBLICK.....</b>	<b>68</b>
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>71</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>74</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>77</b>
<b>8. ANHANG .....</b>	<b>88</b>

# Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: DAS KONZEPT DES ARBEITSGEDÄCHTNISSES .....	2
ABBILDUNG 2: ANATOMISCH-FUNKTIONALE GLIEDERUNG DER BEIDEN SUBKOMPONENTEN DES VISUELLEN ARBEITSGEDÄCHTNISSES IM PFC.....	4
ABBILDUNG 3: OKZIPITOPARIETALE (DORSALE) UND OKZIPITOTEMPORALE (VENTRALE) FASERBAHN DES VISUELLEN SYSTEMS. ....	5
ABBILDUNG 4: VERLAUF DOPAMINERGER FASERBAHNEN UND WIRKUNG AUF DAS ARBEITSGEDÄCHTNIS .....	12
ABBILDUNG 5: EINFLUSS DES COMT-POLYMORPHISMUS AUF DAS ARBEITSGEDÄCHTNIS .....	16
ABBILDUNG 6: DESKRIPTIVE STATISTIK DER STICHPROBE .....	19
ABBILDUNG 7: PRÄSENTATIONSMODUS DER 3 AUFGABENTYPEN .....	21
ABBILDUNG 8: PCR DATENBLATT .....	24
ABBILDUNG 9: PHYSIKALISCH-PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER NAH-INFRAROT SPEKTROSKOPIE.....	26
ABBILDUNG 10: INTERAKTION DES LICHTS IM NAH-INFRAROTBEREICH MIT BIOLOGISCHEM GEWEBE.....	27
ABBILDUNG 11: MESSANORDNUNG DER 3X11 MESSHAUBE ÜBER DEM PRÄFRONTALEN KORTEX.....	30
ABBILDUNG 12: VERHALTENS DATEN DER EINZELNEN AUFGABENTYPEN .....	34
ABBILDUNG 13: AKTIVIERUNGSKARTE, KON-0.....	36
ABBILDUNG 14: AKTIVIERUNGSKARTE, SWM-0.....	38
ABBILDUNG 15: AKTIVIERUNGSKARTE, OWM-0.....	41
ABBILDUNG 16: AKTIVIERUNGSKARTE SWM-KON .....	43
ABBILDUNG 17: AKTIVIERUNGSKARTE OWM-KON .....	45
ABBILDUNG 18: AKTIVIERUNGSKARTE OWM-SWM.....	47
ABBILDUNG 19: VERGLEICH DER COMT-VAL158MET-GENOTYPEN FÜR DIE VERHALTENS DATEN .....	48
ABBILDUNG 20: AKTIVE BEREICHE DES DLPFC MIT O <sub>2</sub> Hb-ANSTIEG UND Hb-ABFALL FÜR SWM-AUFGABEN .....	53
ABBILDUNG 21: SYNCHRONER O <sub>2</sub> Hb- UND Hb-ANSTIEG IM INFERIOR-LATERALEN PROBESAT BEI OWM-AUFGABEN .....	55
ABBILDUNG 22: VERTEILUNG DER VENÖSEN BLUTLEITER UND ARTERIELLEN GEFÄßE IM GEHIRN.....	58
ABBILDUNG 23: DOPAMINKONZENTRATION, AUFGABENWECHSEL UND ARBEITSGEDÄCHTNIS .....	62
ABBILDUNG 24: INTERAKTION DES COMT-POLYMORPHISMUS MIT TASK-SWITCHING UND ARBEITSGEDÄCHTNIS .....	64

## Abkürzungsverzeichnis

ADHS ANOVA	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung engl. "analysis of variance" (Varianzanalyse)
BA BOLD	Brodman Areal engl. "brain oxygenation level dependent"
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DAT	Dopamintransporter
dATP/dGTP	Desoxyribonukleotid-Triphosphate mit Adenin und Guanin
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DNS	Deoxyribonucleinsäure
dNTP	Desoxyribonukleotid-Triphosphat
dTTP/dCTP	Desoxyribonukleotid-Triphosphate mit Thymin und Cytosin
DPF	Differential pathlength factor
DR-Aufgabe	Delayed response' Aufgabe
ED	Extradimensionaler Aufgabenwechsel
EDTA	Ethylen-Diamid-Tetra-Acetat
FEF	engl. "frontal eye field"
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fNIRS	funktioneller Nah-Infrarot Spektroskopie
HRF	Hemodynamic response function
IC	Inferiore Konvexität
ID	Intradimensionaler Aufgabenwechsel
KON	Kontrolle
LTM	Longterm memory
Met	Methionin
MPTP	1-Methyl-1,4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
NIRS	Nah-Infrarot-Spektroskopie
ODR	Oculomotor-delayed response
OLS (-Methode)	Ordinary least square (-Methode)
OWM	Object working memory
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
PD	Parkinson's disease
PET	Positronen-Emission-Tomographie

PFC	Präfrontaler Cortex
rCBF	Regional cerebral blood flow
RFLP	Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus
ROI	Region of interest
SD	engl. standard deviation
SDS	Sodiumdodecylsulfat
SFG	Superiorer frontaler Gyrus
SNP	engl. Single Nucleotide Polymorphism
SWM	engl. spatial working memory
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TS	Task-switching
Val	Valin
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Cortex
VTA	Ventrale tegmentale Area
WCST	Wisconsin-Card-Sorting-Test
WM	Working memory
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1. Einleitung

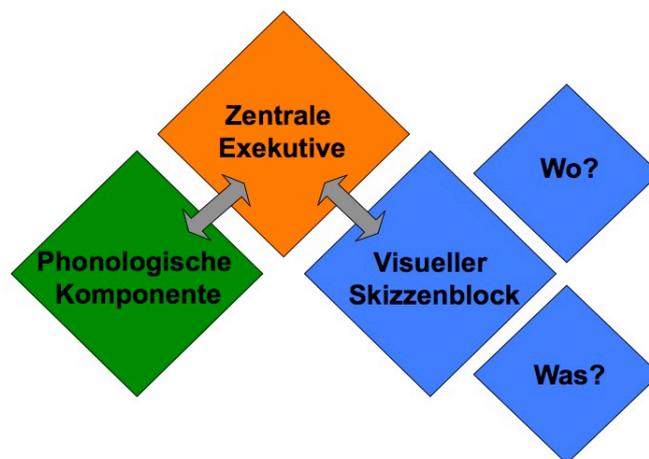
### 1.1 Konzept des Arbeitsgedächtnisses

Arbeitsgedächtnis ist eine Leistung des präfrontalen Kortex (PFC), definiert als kurzfristige Speicherung und Manipulation von Information, um adäquates Verhalten zu steuern (d'Eposito et al., 2000). Es zeichnet sich durch hohe Flexibilität, geringe Speicherkapazität und Speicherdauer sowie geringen Lerneffekt aus. Information kann je nach Untersuchungsparadigma von Sekunden bis hin zu Minuten meist in gebündelten Einheiten gespeichert werden. So wie man sich eine Telefonnummer in Zahlenblöcken merkt, wird ein visueller Stimulus, beispielsweise ein Gesicht, nicht in allen Einzelaspekten, sondern in sinnvollen gebündelten Einheiten memoriert. Dabei reduziert sich die Kapazität auf ca. vier speicherbare Einheiten (Linden, 2007).

Der Begriff Arbeitsgedächtnis impliziert einen aktiven Prozess, bei dem Information bewertet, verworfen oder durch Selektion in eine passende motorische Antwort übersetzt wird. Diese Leistung der selektiven Aufmerksamkeit wird auch als Zentrale Exekutive bezeichnet, welche auf das Modell von Baddely und Hitch zurückgeht (Baddeley & Hitch, 1974; Castner et al., 2007). Deren Modell bildet heute die theoretische Grundlage für die Erforschung des Arbeitsgedächtnisses. Danach besteht das Arbeitsgedächtnis aus drei Komponenten, der phonologischen Komponente, dem visuellen Skizzenblock (engl. ‚scetchpad‘) und einer Zentralen Exekutiven. Letztere ist für die Koordination der untergeordneten phonologischen und visuellen Systeme (engl. ‚slave systems‘) verantwortlich (Honey et al., 2006). Ihr kommt die entscheidende Bedeutung zu, die begrenzten Ressourcen des phonologischen und visuellen Kurzzeitspeichers im Hinblick auf eine passende Antwortreaktion zu koordinieren. Dies impliziert Aktualisierungsprozesse auf veränderte Umweltbedingungen oder Langzeitgedächtnisabfrage (engl. ‚updating‘), Strategiewechsel (engl. ‚task-switching‘), Unterdrückung irrelevanter Stimuli (engl. ‚inhibition‘) sowie Ressourcensteuerung während doppelter Belastung (engl. ‚dual task coordination‘) (Collette & Linden, 2002; d'Eposito et al., 2007). Die phonologische Komponente ermöglicht ein kurzfristiges Beibehalten von verbaler Information durch subvokales Wiederholen. Die visuelle Komponente bietet die Möglichkeit, visuell-räumliche Anordnungen und visuell-bildliche Objekte zu speichern. Informationen über das ‚Wo‘ und ‚Was‘ werden getrennt voneinander gespeichert (Baddely et al., 2003; Courtney et al., 1996). Am

## 1. Einleitung

ehsten lässt sich die Bedeutung des visuellen Arbeitsgedächtnisses im Alltag am Beispiel eines Memory-Spiels verdeutlichen. Im Verlauf des Spiels speichert das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis die Lagebeziehungen, das visuell-bildliche Arbeitsgedächtnis die Abbildungen auf der Rückseite der bereits bekannten, verdeckten Karten. Die zentrale Leistung besteht darin mit Hilfe der memorierten räumlichen und bildlichen Information zu einer aufgedeckten Karte das passende Pendant zu finden. Häufig wird der Begriff Kurzzeitgedächtnis synonym mit dem Begriff Arbeitsgedächtnis verwendet. Präziser ist jedoch letzterer, da Kurzzeitgedächtnis lediglich die reine Speicherung von Information ohne Manipulation derselben nach bestimmten vorgegebenen Regeln (ohne Einfluss der Zentralen Exekutiven) bezeichnet (Linden, 2007). Da meist solche Vorgänge der Zentralen Exekutive benötigt werden, wird im Folgenden nur der Begriff Arbeitsgedächtnis verwendet außer es handelt sich explizit um reine Kurzzeitspeicheraufgaben.



**Abbildung 1: Das Konzept des Arbeitsgedächtnisses**

Die Komponenten des Arbeitsgedächtnisses stehen untereinander in Verbindung. Das visuelle Arbeitsgedächtnis beinhaltet zwei separate Systeme für die Speicherung von visuell-räumlichen (z.B. Anordnungen, Konfiguration) und visuell-bildlichen Informationen (z.B. Form, Farbe, Textur) [modifiziert nach Baddely und Hitch, 2003].

### 1.2 Hypothesen zum visuellen Arbeitsgedächtnis im präfrontalen Kortex

Allgemein wird dem präfrontalen Kortex eine zentrale Rolle im neuronalen Netzwerk des Arbeitsgedächtnisses zugesprochen (Deco et al., 2005). Die ersten Erkenntnisse dazu stammten von Menschen, die aufgrund von Läsionen im PFC nicht in der Lage waren Informationen für kurze Perioden abzuspeichern. Bei Primaten gezielt gesetzte

## 1. Einleitung

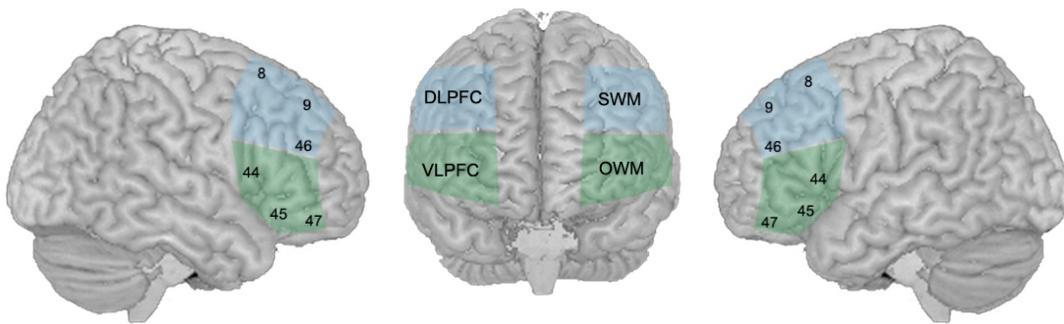
Läsionen in diesem Teil des Gehirns und die damit verbundene Unfähigkeit Arbeitsgedächtnisaufgaben zu lösen – erstmalig beschrieben von Jacobsen (Jacobsen et al., 1935) – bereiteten die Grundlage zahlreicher weiterer Studien. In den 60er Jahren wurde gezeigt, dass beim Menschen in analogen Regionen Läsionen zu den gleichen Einschränkungen im Kurzzeitspeicher führen (Ghent et al., 1962; Castner et al., 2007). Breiter Konsens besteht heute bezüglich der Rolle des PFC für das Arbeitsgedächtnis. Unklar jedoch ist das Ausmaß der Beteiligung des PFC an der Prozessierung und Speicherung der Information. Zudem stellt sich die Frage, ob angesichts der Größe des PFC eine Spezialisierung desselben für bestimmte Teilaspekte des Arbeitsgedächtnisses vorliegt (Levy et al., 2000). Diesem Problem näherte man sich durch verschiedene Methoden, angefangen von in-vivo Studien bei irreversiblen anatomischen oder reversiblen „Läsionen“ durch transkranielle Magnetstimulation über Einzelzelleableitungen am exponierten Primatenkortex bis hin zu funktioneller Bildgebung bei Mensch und Primat. Im Folgenden wird die aktuelle Datenlage bezüglich der visuellen Komponente des Arbeitsgedächtnisses beschrieben.

Es existieren zwei grundsätzliche Hypothesen einer funktionell-anatomischen Gliederung des visuellen Arbeitsgedächtnisses im PFC. Ein Modell der aufgabenspezifischen Gliederung wird von der Vorstellung eines prozessspezifischen Organisationsprinzips unterschieden.

Nach dem Modell der aufgabenspezifischen Gliederung – entwickelt von Goldman-Rakic (1987) – kommt dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC, Brodmann Areal (BA) 9/46 bei Menschen) eine wichtige Rolle im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis zu. Das heißt Gedächtnisaufgaben, die Anordnungen und räumliche Orientierung von Objekten abfragen, führen dort während der Speicherphase zu persistenter neuronaler Aktivität. Den ventrolateralen Arealen des PFC dagegen wird eine Bedeutung beim Speichern visuell nicht-räumlicher Information wie Identifikation und Speicherung von Objekten anhand von Form, Farbe und Textur beigemessen. Dies entspricht bei Menschen den BA 45/47 sowie Anteilen des orbitofrontalen Kortex (Courtney et al., 1996 und 1998; Levy et al., 1999).

Im Folgenden werden diese beiden Komponenten des Arbeitsgedächtnisses mit den Begriffen visuell-räumliches und objektbezogenes Arbeitsgedächtnis belegt (SWM: engl. ‚spatial working memory‘; OWM: engl. ‚object working memory‘).

## 1. Einleitung

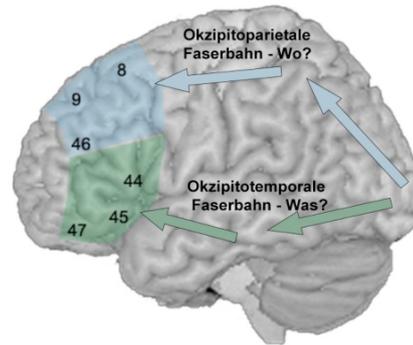


**Abbildung 2: Anatomisch-funktionale Gliederung der beiden Subkomponenten des visuellen Arbeitsgedächtnisses im PFC. Die Zahlen repräsentieren die zugehörigen Brodmann Areale (BA) [modifiziert nach Simons & Spiers, 2003].**

Als Grundlage für diese Hypothese werden die dichotomen anatomischen Verschaltungen angeführt, die den DLPFC und den VLPFC mit unterschiedlichen Faserbahnen des visuellen Systems verbinden. Bei Primaten und Menschen ist das visuelle System in zwei Subsysteme gegliedert. Beide nehmen ihren Ursprung vom primär visuellen Kortex. Von dort verläuft der okzipitotemporale Weg – auch ventrale Bahn genannt – über Assoziationskortex zu inferior-temporalen Regionen, während eine okzipitoparietale Faserbahn – dorsaler Strang – über okzipitale und superior-temporale schließlich zu inferior-parietalen Regionen verläuft. Neurone der ventralen Bahn sind essentiell für die Identifikation von Objekten anhand von Form, Farbe und Textur (Ungerleider et al., 1998; Levy et al., 2000). Nach ähnlicher Gliederung vermittelt das dorsale System räumliche Information von Bewegungsrichtung bis hin zum Erkennen von Rotationen und räumlicher Ordnung.

In der Argumentation für eine aufgabenspezifische Gliederung des PFC wird eine Konnektivität des inferior-parietalen Kortex zum DLPFC und des inferior-temporalen Kortex zum VLPFC postuliert (Levy et al., 2000).

## 1. Einleitung



**Abbildung 3: Okzipitoparietale (dorsale) und okzipitotemporale (ventrale) Faserbahn des visuellen Systems.**

**Getrennte Faserbahnen projizieren von der primären Sehrinde über Assoziationskortex bis in den PFC. Dort enden der dorsale Strang im DLPFC und der ventrale Strang im VLPFC [modifiziert nach Ungerleider et al., 1998].**

Zum Nachweis der Aufgabenspezifität bestimmter PFC-Areale wurden Läsionsstudien an Primaten durchgeführt. Dabei wurden die Primaten in Arbeitsgedächtnisparadigmen mit verzögerter Reaktion (engl. Delayed response, DR) vor und nach operativer Ausschaltung von Kortexregionen trainiert und getestet. Fußend auf Untersuchungsergebnissen aus den 70er Jahren (Mishkin et al., 1964 und 1978) konnten Levy et al. in DR-Aufgaben nachweisen, dass Makaken mit einer gezielt im DLPFC gesetzten Schädigung fundamentale Defizite in SWM-Aufgaben zeigten, nicht jedoch in OWM-Aufgaben (Levy et al., 1999).

Analog dazu zeigten Einzelzellableitungen am exponierten Kortex, dass in inferioren PFC-Arealen spezielle Neuronencluster liegen, die auf visuell objektbezogene Aspekte selektiv reagieren. Diese Neurone zeigen in einer DR-Aufgabe erhöhte Aktivität auf die Präsentation von Gesichtern, wenig Aktivität bei verschwommenen Gesichtern und keine Aktivität bei anderen visuellen Stimuli (Goldman-Rakic et al., 1999; Scialoja et al., 1999). Das Modell der aufgabenspezifischen Gliederung wird durch die Frage nach einer hemisphärischen Spezialisierung verkompliziert. Befunde dazu reichen von einer klassischen Doppeldissoziation mit visuell-objektbezogenem Arbeitsgedächtnis links und visuell-räumlichem rechts frontal (Manoach et al., 2004) bis zum Nachweis einer bilateralen Stimulation bei beiden Aufgaben (Courtney et al., 1996). Eine Meta-Analyse (Wager und Smith, 2003) offenbarte keine eindeutige präfrontale rechts-links Dissoziation und schreibt die widersprüchlichen Befunde der Einzelstudien der unterschiedlichen Beanspruchung der Zentralen Exekutiven zu. David Linden bemerkt zu dem Thema, dass „Spezialisierung frontaler Neurone sehr wahrscheinlich flexibel ist

## 1. Einleitung

und sich unmittelbar den Aufgabenerfordernissen und veränderten Umweltbedingungen anpasst“ (Linden, 2007).

Neben dem aufgabenspezifischen Gliederungsmodell entwickelten Petrides und Mitarbeiter (Petrides et al., 1993; Petrides, 1995) das Konzept einer prozessspezifischen Organisation des visuellen Arbeitsgedächtnisses. Nach dieser Vorstellung wird die Aktivität in ventro- und dorsolateralen präfrontalen Bereichen nicht durch die Art der visuellen Information, sondern durch Prozesse wie einfache Speicherung oder aktive Manipulation gespeicherter Information determiniert. Der VLPFC dient in diesem Modell als basaler Kurzzeitspeicher, der beispielsweise ermöglicht, mehrere räumliche Positionen zu speichern und nach einer Verzögerung zu rekapitulieren. Ist jedoch für eine DR-Aufgabe auch der Abgleich mit vorgegebenen Strategien notwendig, so wird der DLPFC aktiviert (Owen et al., 1998; 1999; 2000).

Bei der Analyse der Arbeitsgedächtnisabläufe im humanen präfrontalen Kortex bediente man sich in-vivo Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung. Es existieren zahlreiche Studien mit funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zum visuellen Arbeitsgedächtnis, die entweder die prozessspezifische oder die aufgabenspezifische These stützen. Einen Überblick bietet eine Meta-Analyse von Wager und Smith (2003). In der Mehrzahl der Studien wurde eine dichotome Trennung der visuellen Systeme im dorsalen Kortex postuliert, im PFC sprachen die Befunde jedoch meist für eine prozessspezifische Organisation. In der Mehrheit der Studien wurden entweder der N-Back-Test oder ein Einheits-Erkennungstest (engl. ‚item recognition task‘) verwendet. Der Unterschied zwischen beiden Aufgabentypen liegt darin, dass beim N-Back kontinuierlich jeder präsentierte Stimulus mit dem 2 oder 3 Positionen davorliegenden Stimulus (2-Back, 3-Back) verglichen werden muss. Beim ‚item recognition‘ Test dagegen muss in jedem Durchgang eine Anzahl an gespeicherten Stimuli mit einem Teststimulus verglichen werden, Stimuli vorheriger Durchgänge sind hierbei nicht relevant. Beide Testparadigmen beanspruchen unterschiedliche kognitive Funktionen. Während der N-Back die Speicherung der Abfolge und kontinuierliches Aktualisieren erfordert, ist dies beim Einheits-Erkennungstest nicht erforderlich. Dieser hingegen beansprucht selektive Aufmerksamkeit und Manipulation (Wager & Smith, 2003). Sowohl der N-Back-Test (Owen et al., 2004) als auch der ‚item recognition‘ Test (Courtney et al.,

## 1. Einleitung

1996; 1997; 1998; McCarthy et al., 1996) lassen sich zuverlässig mit Aktivität im DLPFC und dem VLPFC assoziieren. Weitere Besonderheiten von Arbeitsgedächtnisaufgaben stellen die beispielsweise von Courtney und Kollegen (1996) angewandten zweidimensionalen Testverfahren dar, bei denen durch selektive Aufmerksamkeit verschiedene Aspekte identischer Stimuli gespeichert und bewertet werden mussten (Wager & Smith, 2003). Für selektive Aufmerksamkeit wiederum wird ein Netzwerk verschiedener kortikaler Areale postuliert, an dem auch der DLPFC beteiligt ist (Naghavi et al., 2005). In dieser Heterogenität der Aufgabenstellungen finden sich verschiedene Mechanismen der Zentralen Exekutiven wieder, welche sich je nach Studie unterschiedlich stark auf die kortikale Aktivität und den regionalen Blutfluss (engl. regional cerebral blood flow, rCBF) auswirken (zum Vergleich der Auswirkung von Testparadigmen auf Befunde des verbalen Arbeitsgedächtnisses siehe Rympa, 2006). Eine übergreifende Erklärung für die Organisation des visuellen Arbeitsgedächtnisses im PFC ist demnach noch nicht vorhanden. Ziel der vorliegenden Arbeit konnte nicht sein, all diese Effekte zu variieren und zu kontrollieren. Vielmehr sollten vor dem Hintergrund der genannten möglichen Einflussfaktoren mit Hilfe der funktionellen Nah-Infrarot Spektroskopie Daten über die Aktivierung während einer typischen visuellen Arbeitsgedächtnisaufgabe gewonnen werden. Verwendet wurde ein „item recognition“ Test nach der Studie von Courtney und Kollegen (1996). Deren PET-Untersuchung floss in oben genannte Meta-Analyse ein. Das Testparadigma verwendete Gesichter als visuelle Stimuli. Diese wurden in einer modifizierten Memory-Spiel-Anordnung präsentiert. Alternierend sollte deren Anordnung oder Identität gespeichert werden, was die für einen zweidimensionalen Test erforderliche selektive Aufmerksamkeit beinhaltet (für Details siehe Kapitel 2.2). Die Gruppe fand für OWM einen lokal erhöhten zerebralen Blutfluss im rechten mittleren frontalen Gyrus (BA 45/46) sowie in inferior-frontalen Regionen (BA 11/47). In der linken Hemisphäre lag diese Aktivität weiter posterior (BA 44). Ein direkter Vergleich von OWM und SWM zeigte, dass visuell-räumliche Stimuli beidseits den superior-frontalen Sulcus (BA 6/8) beanspruchten (Courtney et al., 1996). Weitere fMRT-Studien mit ähnlichem Aufgabendesign unterstreichen dieses Modell einer aufgabenspezifischen Gliederung mit OWM-Aktivität in inferior-frontalen Bereichen und SWM relevanten Arealen im superior-frontalen Gyrus (Belger et al., 1998; Cannon et al., 2005; Courtney

## 1. Einleitung

et al., 1997 und 1998; Ungerleider et al., 1998). Glahn und Kollegen (2002) wiesen ebenfalls eine Spezialisierung des DLPFC für SWM-Aufgaben nach mit der Einschränkung, dass bei sehr hoher Speicherlast auch der VLPFC vermutlich wegen anderer kognitiver Strategien aktiviert wird. Zwei weitere Studien führten den Nachweis einer aufgabenspezifischen Gliederung mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS). Dabei wird durch Applikation kurzer magnetischer Impulse eine Störung der kortikalen Mechanismen verursacht, die zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistungen führt. Eine solche Inhibition des dorsalen PFC (superior-frontalen Gyrus) führte zu Einschränkungen im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis (Oliveri et al., 2001). Mottaghy und Mitarbeiter (2002) verwendeten Gesichter als Stimuli für das visuell-bildliche Arbeitsgedächtnis, was den Bedingungen der aktuellen Untersuchung nahekommt. Sie konnten ein verschlechtertes Abschneiden bei dieser Aufgabenstellung nachweisen, wenn TMS über dem VLPFC angewendet wurde. Ein Areal zwischen den beiden genannten Bereichen wurde als DLPFC (mittlerer frontaler Gyrus) gewertet. TMS-Applikation führte hier zu einer Störung sowohl für SWM, als auch für OWM. Von beiden Forschungsgruppen wurde dies als Beweis für die übergeordnete Funktion des Areals angesehen (Oliveri et al., 2001; Mottaghy et al., 2002).

Die Ergebnisse der Studien zum visuellen Arbeitsgedächtnis werden durch die Wahl des Testparadigmas und die Art der Präsentation entscheidend beeinflusst. So kann z.B. die Wahl eines N-Back-Tests oder eines Einheitserkennungstests aufgrund der oben genannten Zusammenhänge entscheidenden Einfluss darauf haben, welche kortikalen Bereiche im PFC aktiviert werden (Manoach et al., 2004). Dementsprechend sollte man den Test unterschiedlich konzipieren, je nachdem ob die aufgabenspezifische oder prozessspezifische Hypothese getestet werden soll. Das Testparadigma von Courtney und Kollegen (1996) wurde von uns aus der Überlegung heraus gewählt, dass sich damit ein erprobtes Testdesign zu einem Event-Related-Design verändern und mit einer neuen Bildgebungsmethode, der funktionellen Nah-Infrarot Spektroskopie analysieren ließe. Hauptziel war es eine funktionelle Trennung von OWM- und SWM-Arealen im PFC nachzuweisen. Da sowohl für OWM- als auch SWM-Aufgaben der gleiche Pool an Stimuli verwendet wurde, sollte eine direkte Vergleichbarkeit gewährleistet sein.

Mit dem Wissen über mögliche Prozesse der Zentralen Exekutiven sollten durch den Testaufbau Einflüsse durch ständige Aktualisierungsprozesse („updating“) vermieden

## 1. Einleitung

werden, wie dies bei N-Back-Aufgaben der Fall wäre. Dies geschah aus der Überlegung, dass der vorliegende Test gleichzeitig als zweites Ziel den Nachweis eines genetisch determinierten Einflusses des dopaminergen Systems auf das Arbeitsgedächtnis führen sollte. Dabei könnten kortikale Leistungen, die mit ständigem „Updating“ verbunden sind, zu einer Konfundierung der Ergebnisse führen. Diese potentiellen Störeinflüsse sollten mit dem „item recognition“ Test unterbunden werden.

### **1.3 Arbeitsgedächtnis und Dopaminstoffwechsel**

Grundlage der funktionellen Bildgebung ist das Prinzip der neurovaskulären Kopplung. Durchblutungsänderungen beruhen auf erhöhtem Sauerstoffbedarf der aktiven Neurone. Oben genannte Befunde lassen sich also auf erhöhte neuronale Aktivität in Arealen des PFC zurückführen. Visuelles Arbeitsgedächtnis beruht auf Erregung an den Neurosynapsen der Kortexneurone, welche durch zahlreiche Neurotransmitter moduliert werden. Eine wichtige Rolle dabei spielt Dopamin. Die Applikation des Dopaminantagonisten 6-Hydroxydopamin in den DLPFC von Primaten führte zu einer erheblichen Verschlechterung in DR-Aufgaben, welche sich durch anschließende Verabreichung von Levodopa (L-Dopa) wieder reversibel zeigte. Gleiches fand man bei Versuchen mit dem dopaminergen Toxin 1-Methyl-1,4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP), welches dazu verwendet wird, Kernsymptome des Morbus Parkinson (PD engl. ‚Parkinson’s disease‘) im Tiermodell zu simulieren. Die durch MPTP verursachten kognitiven Defizite bildeten sich ebenfalls unter Medikation mit L-Dopa zurück. Diese Störungen des dopaminergen Systems im PFC rufen Störungen im Arbeitsgedächtnis hervor, vergleichbar mit denjenigen der Läsionsstudien. Übertragen auf den Menschen bedeutet das, dass Defizite im Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit PD durch ihr dopaminerges Defizit zu erklären wären. Tatsächlich zeigt sich, dass Patienten bereits Stunden nach Entzug ihrer L-Dopa-Ersatztherapie unter profunden Einschränkungen ihres Arbeitsgedächtnisses leiden, was sich eine Stunde nach Wiederaufnahme der Therapie wieder normalisiert. Weiterhin beobachtet man unter L-Dopa-Therapie eine Normalisierung und verbesserte Fokussierung der regionalen Durchblutung auf WM-relevante Kortexareale (Castner et al., 2007). In zwei separaten Studien (Mollion et al., 2003; Costa et al., 2003) zeigte sich bei Betrachtung der Subkomponenten, dass visuelle nichträumliche Arbeitsgedächtnisleistung durch

## 1. Einleitung

einen L-Dopa-Entzug eher eingeschränkt wurde als räumliche. Hierfür könnten Kompensationsmechanismen der okzipitoparietalen Faserbahn verantwortlich sein oder es läge in der Aufgabennatur – OWM schwerer als SWM – begründet. Die Kontrollgruppe zeigte keine OWM-SWM-Unterschiede in den Verhaltensdaten. Aufgrund unterschiedlicher Konnektivität und Aufgabengewichtung unterliegen die Subkomponenten des visuellen Arbeitsgedächtnisses möglicherweise verschiedener dopaminerger Dynamik. Zudem stellt sich die Frage, wie sich eine Modifikation des Dopaminstoffwechsels auf die Hirnfunktion und mögliche kompensatorische Mechanismen auswirkt.

Dieser Frage nimmt sich eine Studie von Cools und Kollegen (2002) an. Sie kombinierten Positronenemissionstomographie mit einem SWM-Aufgabentyp und einer visuomotorischen Kontrollaufgabe mit identischen Stimuli, jedoch geringerer Speicherlast. Beobachtete man bei L-Dopa-Entzug einen Anstieg der Durchblutung im DLPFC, so glich sich nach L-Dopa-Medikation das Muster dem der Kontrollaufgabe an. Dies wird besonders auf eine Normalisierung der dopaminergen Neuromodulation zurückgeführt. Gleichzeitig zeigte sich auf Verhaltensebene kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen und Bedingungen (Cools et al., 2002).

Auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen, z.B. schizophrene Psychosen oder Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), stehen die Leistungsdefizite des PFC, insbesondere des Arbeitsgedächtnisses, pathogenetisch mit dem dopaminergen System in Zusammenhang (Abi-Dargham et al., 2002; Blasi et al., 2005).

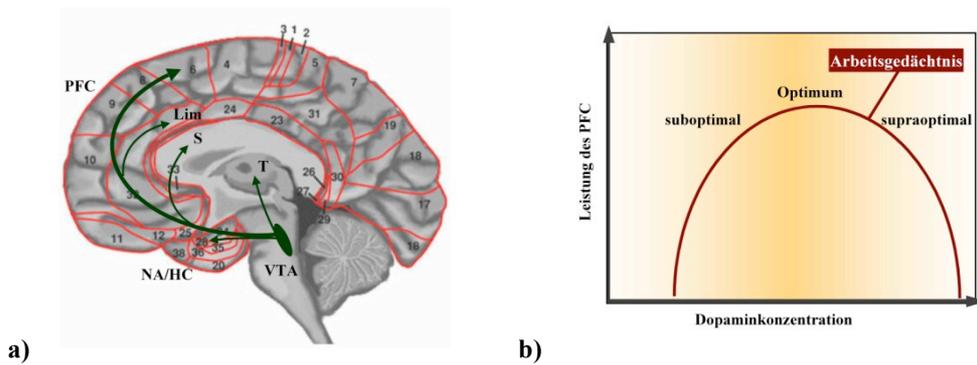
Die dopaminergen Neurone des präfrontalen Kortex entspringen der ventralen tegmentalen Area (VTA) im Mittelhirn. Andererseits existieren reziproke Afferenzen vom PFC zu dopaminergen und GABA-ergen ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) Neuronen der VTA (Sesack et al., 2002). Dopamin wirkt im PFC über D1- und D2-Rezeptoren, deren Verhältnis hier 20:1 beträgt (Cools & Robbins, 2004; Castner et al., 2007). D2-Rezeptoren sind präferenziell auf Interneuronen, D1-Rezeptoren auf Pyramidenzellen exprimiert (Goldman-Rakic, 1996).

Kurze ‚burst‘-Aktivität der dopaminergen VTA-Neurone führt zu einer Freisetzungsphase von Dopamin aus den neuronalen Terminalen. Da diese jedoch sehr spärlich im PFC vorhanden sind, sinkt die Dopaminkonzentration rasch durch radiäre Diffusion. Das extrazelluläre Dopamin wird durch Dopamintransporter (DAT),

## 1. Einleitung

Monoamin-Oxidase (MAO) und Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) abgebaut (Wayment et al., 2001). Aufgrund der geringen Anzahl an Dopamintransportern und der daraus resultierenden langsamen Eliminierung stellt sich ein Gleichgewicht („steady state“) in homogener Verteilung ein (Lavin et al., 2005). Dopamin entwickelt dadurch über den D1-Rezeptor lang andauernde Effekte, welche die Transmission von GABA und Glutamat über Minuten beeinflussen (Durstewitz et al., 2002). Applikation von D1-Rezeptorantagonisten in den DLPFC des Primatenkortex führt zu deutlicher Leistungseinschränkung des Arbeitsgedächtnisses (Castner et al., 2007). Die sogenannte tonische dopaminerge Aktivität im PFC scheint das neurophysiologische Korrelat der Speicherprozesse des Arbeitsgedächtnisses zu sein. Pyramidenzellen des PFC schwanken zwischen zwei unterschiedlichen Aktivitätslagen. Ein Zustand niedriger Spontanaktivität ermöglicht es, schnell auf neue Stimuli zu reagieren, während ein Zustand persistenter hoher Aktivität das Korrelat des Arbeitsgedächtnisses bildet. Tonische Dopaminaktivität verschiebt nach dieser Vorstellung das Gleichgewicht zu einer erhöhten „signal-to-noise-ratio“, also einem Zustand, in welchem das System selektiv auf relevante Stimuli reagiert und gleichzeitig unspezifische Aktivität (Hintergrundrauschen) blockiert. Durch diese Effekte wird somit die Reizschwelle angehoben, welche von eintreffenden Stimuli erreicht werden muss, um Eingang ins Arbeitsgedächtnis zu finden. Hierdurch hält das Arbeitsgedächtnis Information über die Verzögerungsphase hinaus abrufbar und ist gleichzeitig robuster gegen Störeinflüsse (Cools & Robbins, 2004).

## 1. Einleitung



**Abbildung 4: Verlauf dopaminerges Faserbahnen und Wirkung auf das Arbeitsgedächtnis**  
a) Dopaminerge Projektionsbahnen entspringen der Ventralen Tegmentalen Area (VTA) und enden im PFC, limbischen System (Lim), Striatum (S), Thalamus (T), Nucleus accumbens und Hippocampus (NA/HC) [modifiziert nach [http://stahlonline.cambridge.org/content/ep/images/85702c07\\_fig8.jpg](http://stahlonline.cambridge.org/content/ep/images/85702c07_fig8.jpg)].  
b) Umgekehrt U-förmiger Zusammenhang zwischen dopaminerges Konzentration und Arbeitsgedächtnisleistung [modifiziert nach Tunbridge et al., 2006].

Dennoch gibt es keinen linearen Zusammenhang zwischen dem Dopaminlevel im PFC und dem Arbeitsgedächtnis, wonach höhere Dopaminspiegel immer mit verbesserter PFC Leistung verbunden wären. Williams & Goldman-Rakic (1995) wiesen durch Einzelzelleableitungen am Primatenkortex nach, dass die Effekte von Dopamin dosisabhängig sind. So führte eine Mikroinjektion von D1-Antagonisten in niedriger Dosis zu einer Verbesserung der aufgabenspezifischen ‚Gedächtnisfelder‘ (engl., ‚memory fields‘). Vermehrte D1-Rezeptorblockade durch höhere Antagonisten Dosen führte erwartungsgemäß zu einer Verschlechterung. Gleiches galt für die Applikation von partiellen Dopaminagonisten. Eine solche führte zu einer Störung der selektiven Gedächtnisaktivität.

Ähnlich verhält es sich im humanen PFC. Die Verabreichung von Methylphenidat (einem indirekten Sympatikomimetikum, welches die Dopaminkonzentration im PFC erhöht) an gesunde Probanden führte nur bei denjenigen mit niedriger Leistung im Gedächtnistest zur Verbesserung der Testleistung (Metha et al., 2004). In einer anderen Studie half die Verabreichung von Bromocriptin die Gedächtnisleistung von schlecht abschneidenden Versuchspersonen zu verbessern, wohingegen die Leistung der „Guten“ durch die Medikation abnahm. Bromocriptin wirkt agonistisch an D2-Rezeptoren, welche sich im primären Kortex vornehmlich auf Interneuronen befinden (Kimberg et al., 1997). Dies impliziert, dass sowohl ein Zuviel, als auch ein Zuwenig an Dopamin die kognitive Leistung des PFC beeinträchtigt. Es wird ein umgekehrt U-förmiger

## 1. Einleitung

Zusammenhang (engl. ‚inverted U shape‘) angenommen. Der ‚optimale‘ Dopaminlevel hängt nicht so sehr von der Schwierigkeit der Aufgabe, als vielmehr von der Aufgabenart und den ihr zugrunde liegenden neuronalen Vorgängen ab (Cools & Robbins, 2004; Tunbridge et al., 2006).

### **1.4 Arbeitsgedächtnis und Catechol-O-Methyl-Transferase Polymorphismus**

Aus dem Erwähnten folgt, dass jegliche Änderung des Dopaminstoffwechsels während WM-Aufgaben auch im Zusammenhang mit dem präexistenten Zustand des Systems zu sehen ist. Dabei spielt die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) eine besondere Rolle (Cools & Robbins, 2004). Das Enzym liegt im Gehirn hauptsächlich in der membrangebundenen Form vor (Harrison et al., 2007). Dopamin wird durch die COMT zu 3-Methoxytyramin verstoffwechselt. Dieser Vorgang trägt im PFC – im Gegensatz zu den meisten anderen Regionen – zu 60% der Eliminierung des Neurotransmitters bei. Das Gen der COMT liegt auf der Chromosomregion 22q11 (Gogos et al., 1998; Huotari et al., 2002). Bei Menschen existiert ein ‚Single Nucleotide Polymorphism‘ (SNP). Durch Basenaustausch von Guanin zu Adenin am Exon 4 kommt es zum Einbau von Methionin (Met) an Stelle von Valin (Val) am Codon 158 der membrangebundenen Enzymform. Das Methionin-Allel führt zu einer thermolabilen Variante, welche bei 37°C Körpertemperatur eine vierfach verringerte Enzymaktivität im Gegensatz zum Valin-Allel aufweist. Das heißt, Met/Met-Träger zeigen die niedrigste und Val/Val-Träger die höchste COMT-Aktivität. Da beide Allele kodominant vererbt werden, liegt bei Heterozygoten die Enzymaktivität zwischen beiden ‚Extremen‘. Angesichts der zentralen Bedeutung der COMT im Catecholaminabbau des PFC, ist eine niedrige COMT-Aktivität hier mit hohen funktionellen Dopaminspiegeln assoziiert.

Aufgrund von kurzer phasischer Aktivität der VTA-Neurone wird Dopamin in den synaptischen Spalt der PFC-Neurone freigesetzt. Die geringe Enzymaktivität bei Met/Met-Trägern und der Mangel an alternativen Abbaumechanismen begünstigen eine radiäre Diffusion und tonische dopaminerge Stimulation. Dagegen kennzeichnet den Val/Val-Genotyp eine relativ zügige Dopaminelimination aus dem synaptischen Spalt und somit niedrigere funktionelle Dopaminkonzentrationen im PFC. Gallinat et al. (2003) wiesen eine Assoziation des COMT-Polymorphismus mit der frontalen P300-Welle im EEG nach. Die über dem Frontalhirn messbare Komponente dieses

## 1. Einleitung

ereigniskorrelierten Potentials (engl. „event related potential“, ERP) wird als Korrelat unspezifischer neuronaler Aktivität (Rauschen) angesehen. Homozygote Met-Träger hatten niedrigere P300 Amplituden als Val-Träger. Dies ist mit der Hypothese konform, dass tonische Dopaminaktivität aufgrund langsamer Enzymelimination die oben beschriebene Zunahme der „signal-to-noise-ratio“ verursacht.

Erste bildgebende Befunde für einen COMT-Einfluss auf kognitive Leistungen stammen aus einer fMRT-Studie von Egan und Mitarbeitern (2001) bei einer Stichprobe von Patienten mit schizophrener Psychose und gesunden Probanden. Bei Val/Val-Homozygoten zeigte sich eine diffusere und höhere Durchblutungsaktivität (engl. „Brain-oxygen level dependent“, BOLD) des DLPFC während eines 2-Back-Tests. Met/Met-Träger dagegen zeigten eine fokussierte und Val/Met-Personen eine mittlere Aktivität im DLPFC. Auf Verhaltensebene zeigte sich kein signifikanter Unterschied im N-Back-Test, jedoch im Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST). Beide Paradigmen stellen zuverlässige testpsychologische Verfahren zur Evaluation der PFC-Leistungen dar, beanspruchen jedoch heterogene kognitive Vorgänge wie kognitive Flexibilität, Speicherung, Abstraktion und Reaktion auf neu eintreffende Stimuli (Goldberg et al., 2004; Bilder et al., 2004).

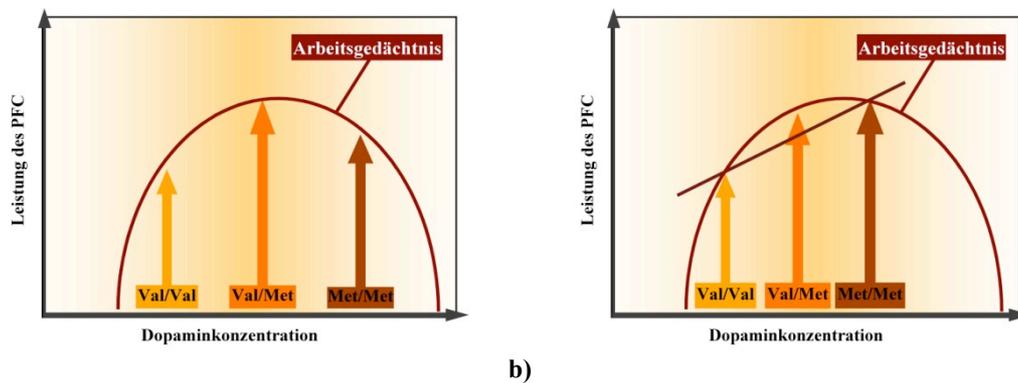
Egan et al. (2001) zogen den Schluss, dass homozygote Val-Träger ihre kognitiven Ressourcen am schlechtesten, homozygote Met-Träger am effektivsten nutzen. Da die Heterozygoten eine Mittelstellung im Durchblutungsmuster zeigten, wurde ein linearer Alleldosis-Effekt angenommen, der das Met-Allel mit Steigerung der PFC-Leistung, sei es durch fokussierte regionale Durchblutung oder verbesserte Testergebnisse, assoziiert. Mit anderen Worten, hohe Dopaminkonzentrationen aufgrund verlangsamten Abbaus verbesserten die Testleistung von gesunden Probanden und Patienten mit schizophrener Psychose. Dieser Einfluss auf den kortikalen Blutfluss oder auf Verhaltensdaten konnte in weiteren Studien repliziert werden (Mahlhotra et al., 2002; Joover et al., 2002; Raz et al., 2009).

Unter der Annahme, dass ein umgekehrt U-förmiger dopaminergeser Zusammenhang der PFC-Leistung besteht, müsste der individuelle Lagepunkt auf der Kurve durch den COMT-Polymorphismus determiniert werden. Demnach sollten die Genotypen unterschiedlich auf Applikation exogener hemmender oder stimulierender dopaminergeser

## 1. Einleitung

Stoffe reagieren. Der Kurvenpunkt sollte sich Richtung Apex oder Basis verschieben lassen. Tatsächlich wiesen Mattay und Kollegen (2003) in einer N-Back-fMRT-Untersuchung bei Verabreichung von Amphetamin an gesunde Probanden unterschiedliche Reaktionsmuster im DLPFC nach. Diese waren abhängig vom COMT-Genotyp. Für Val-Homozygote zeigte sich nach Gabe des Medikaments eine fokussierte Durchblutung, während sich bei Met-Homozygoten die ursprünglich lokal begrenzte zu einer diffusen Durchblutung wandelte. Effekte der Medikation auf Verhaltensebene äußerten sich lediglich in der Met/Met-Gruppe bei höherem Schwierigkeitsgrad in erhöhter Fehlerquote und verlängerten Reaktionszeiten (Mattay et al., 2003; Metha et al., 2000). Eine anschauliche Darstellung des umgekehrt U-förmigen Zusammenhangs von Dopamin und des linearen Zusammenhangs der COMT mit der PFC-Leistung lieferten Wahlstrom et al. (2007). Sie betonten die unterschiedliche Rolle der COMT-Genotypen während der Adoleszenz und dem adulten Lebensalter. Während in der Adoleszenz homozygote COMT-Träger in Bereichen sub- und supraoptimaler Dopaminlevel liegen, finden sich die Heterozygoten Anlageträger am Apex mit signifikant besserem Abschneiden in Arbeitsgedächtnistests. Dies ist laut Wahlstrom et al. auf eine erhöhte Reaktivität des Dopaminsystems und erhöhte basale Dopaminlevel während des Heranwachsens zurückzuführen. Im Erwachsenenalter dagegen verschiebt sich das Gefüge dahingehend, dass Met/Met-Träger im optimalen, Val/Met und Val/Val im suboptimalen Bereich der umgekehrten U-förmigen Kurve zu liegen kommen. Legt man eine Ausgleichsgerade über die einzelnen Punkte, so erhält man den linearen Zusammenhang der oben genannten Befunde bei adulten Probanden (Wahlstrom et al., 2007; Egan et al., 2001; Bilder et al., 2004).

## 1. Einleitung



**Abbildung 5: Einfluss des COMT-Polymorphismus auf das Arbeitsgedächtnis**

a) Im Jugendalter liegt der heterozygote COMT –Genotyp am Apex, Homozygotie resultiert in sub- oder supraoptimalen Dopaminkonzentrationen.

b) Im Erwachsenenalter verschiebt sich der Einfluss der COMT-Genotypen, so dass ein linearer Zusammenhang mit der Met-Alleldosis entsteht [modifiziert nach Wahlstrom et al., 2006].

### 1.5 Ziele und Fragestellungen der Untersuchung

Die bisherigen Untersuchungen konzentrierten sich entweder auf die Differenzierung des visuellen Arbeitsgedächtnisses, den dopaminergen oder speziell den COMT-Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis ohne Unterscheidung zwischen OWM und SWM. Ebenso heterogen sind die verwendeten Untersuchungsgruppen, Untersuchungsdesigns und die Verwendung bildgebender Verfahren.

Aus den oben genannten Erkenntnissen stellt sich die Frage, inwiefern der COMT-Polymorphismus Einfluss auf die verschiedenen Subkomponenten des visuellen Arbeitsgedächtnisses nimmt. Mit der aktuellen Arbeit sollte die Lücke zwischen den Erkenntnissen des genetischen Einflusses und den Erkenntnissen um die Dissoziation des visuellen Arbeitsgedächtnisses geschlossen werden. Die vorliegende Arbeit hatte demnach zwei Ziele.

Hypothese 1: Es sollte die funktionelle Gliederung des visuellen Arbeitsgedächtnisses im PFC mit der Nah-Infrarot Spektroskopie untersucht werden. Mit dem Testdesign von Courtney und Kollegen (1996) wurde ein Paradigma gewählt, das eine getrennte Testung des visuell-räumlichen und visuell-objektbezogenen Arbeitsgedächtnisses ermöglicht. Als funktionell bildgebendes Verfahren wurde mit der Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS) eine kostengünstige, einfach anwendbare und dabei zuverlässige Methode gewählt, die eine zügige Untersuchung größerer Stichproben ermöglichte.

## 1. Einleitung

Hypothese 2: Anhand der gleichen Stichprobe sollte untersucht werden, inwieweit der Genotyp das Arbeitsgedächtnis gesunder Probanden beeinflusst. Dazu konzentrierten wir uns auf die Einflüsse des COMT-Val158Met-Polymorphismus aufgrund der Schlüsselrolle dieses Enzyms innerhalb des präfrontalen Dopaminabbaus. Getestet werden sollte, ob in einer Stichprobe von gesunden Probanden der Val/Val-Genotyp zu schlechterer Funktion des visuellen Arbeitsgedächtnis prädisponiert als der Met/Met-Genotyp (siehe Bilder et al., 2004). Die Evaluation wurde einerseits auf Verhaltensebene, andererseits mit Hilfe neuronaler Bildgebung auf Funktionsebene gewährleistet, um mögliche Kompensationsmechanismen aufgrund höherer neuronaler Aktivität und Durchblutung aufzudecken.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Stichprobe

Jeder Proband wurde vor der Untersuchung ausführlich über die Studie aufgeklärt (Arbeitsgedächtnisaufgabe, Nah-Infrarot Spektroskopie und Blutabnahme zum Zweck der Genotypisierung). Die Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung (Anhang A), die von der Ethikkommission der Universität Würzburg gebilligt wurde. Die Probanden wurden zum Großteil aus der Studentenschaft der Julius-Maximilian Universität Würzburg rekrutiert. Ausschlusskriterien waren sämtliche neurologische, psychiatrische und schwere internistische Erkrankungen, was durch standardisierte Fragebögen ermittelt wurde (Anhang B). Zur Beschreibung der Stichprobe wurde von den Probanden ein Erfassungsbogen bezüglich der schulischen Bildung und der Händigkeit, der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test B (MWT-B; Lehl et al., 1995) zur Beschreibung der verbalen Intelligenz sowie ein Fragebogen zu Nikotin- und Kaffeeconsum ausgefüllt (Anhang C). An der Studie nahmen 110 gesunde Probanden teil. Von der weiteren Analyse wurden 10 Personen ausgeschlossen. Hiervon wurden vier wegen im Fragebogen angegebener psychiatrischer und somatischer Erkrankungen, eine Person wegen fehlender Blutprobe und 5 wegen gravierender Artefakte oder Kanalausfälle in der NIRS-Messung nicht in die Interpretation miteinbezogen. Die Daten wurden von 2 Ratern visuell kontrolliert. Als Artefakt-überlagert galten Daten, wenn 3 oder mehr Kanäle durch deutliche Signalalterationen (Kontakthaftungsverlust, Bewegungsanomalien) ausfielen.

Die Stichprobe umfasste somit 100 Personen (56 Frauen, 44 Männer) zwischen 20 und 59 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug  $25.5 \pm 7.2$  Jahre. Von den Probanden, die in die Datenanalyse miteinbezogen wurden, hatten alle einen gymnasial oder Fachoberschulabschluss und einen durchschnittlichen MWT-B IQ Wert von  $117.9 \pm 14.1$ . In Bezug auf die Schulbildung war die Stichprobe also völlig homogen, da die Probanden größtenteils an der Universität Würzburg geworben wurden.

In der Stichprobe waren 23 Raucher (Mittel  $1.2 \pm 3.4$  Zigaretten/d.), 10 Personen nahmen regelmäßig Tabletten ein (3 Personen Antihistaminika, 4 Personen kortisonhaltige Präparate, 1 Person Thyreotropika, 1 Person drei blutdrucksenkende Medikamente, 1

## 2. Material und Methoden

Person Eisenpräparate). Abbildung 6 zeigt die deskriptiven Daten der Gesamtstichprobe sowie der 3 genetischen Gruppen.

	<b>Gesamt (n=100)</b>	<b>Val/Val (n=24)</b>	<b>Val/Met (n=48)</b>	<b>Met/Met (n=28)</b>	<b>Statistische Kennwerte</b>
<b>Alter</b> (Jahren)	25.5±7.2	26.5±8.6	25.1±7.1	25.3±6.3	df=2; F=0.301; p=0.741
<b>Intelligenz</b> (MWT-B, IQ-Wert)	117.9±14.1	118.4±14.0	117.5±14.1	118.2±14.8	df=2; F=0.042; p=0.959
<b>Geschlecht</b> (männlich/ weiblich)	44/56	12/12	21/27	11/17	df=2; $\chi^2=0.604$ ; p=0.739
<b>Schulbildung</b> (Abitur/kein Abitur)	100/0	100/0	100/0	100/0	
<b>Händigkeit</b> (rechts/links/ambidext)	92/3/5	22/0/2	45/2/1	25/1/2	$\chi^2=2.614$ ; p=0.624
<b>Nikotinkonsum</b> (Raucher/ Nichtraucher)	23/77	3/21	11/37	9/19	$\chi^2=2.816$ ; p=0.245

### Abbildung 6: Deskriptive Statistik der Stichprobe

Für Intervallskalen (Alter, Intelligenz) wurden Student's t-Tests bei gepaarten Stichproben, für die Nominalskalen (Geschlecht) wurden  $\chi^2$ -Tests nach Pearson bzw. bei Zellbesetzungen <5 (Händigkeit, Nikotinkonsum) nach Fisher verwendet.

## 2.2 Aufgabenstellung und Untersuchungsablauf

Das verwendete Aufgabendesign beruhte auf einer PET-Studie von Courtney et al. (1996) zur Untersuchung der SWM/OWM-Differenzierung im humanen Kortex. Die Grundidee der Untersuchung beruhte darauf, drei aufeinander folgende Stimuli im Arbeitsgedächtnis zu speichern und nach einem Intervall mit einem vierten Stimulus zu vergleichen. Als Vorlage für die Stimuli dienten 6 weibliche und 6 männliche Gesichter (entnommen aus dem ‚Karolinska Directed Emotional Faces‘; Lundqvist et al., 1998). Es handelte sich um Gesichtsausschnitte von Stirn bis Kinn, die eine Identifikation der Person aufgrund von Haarfarbe und Kleidung ausschließen.

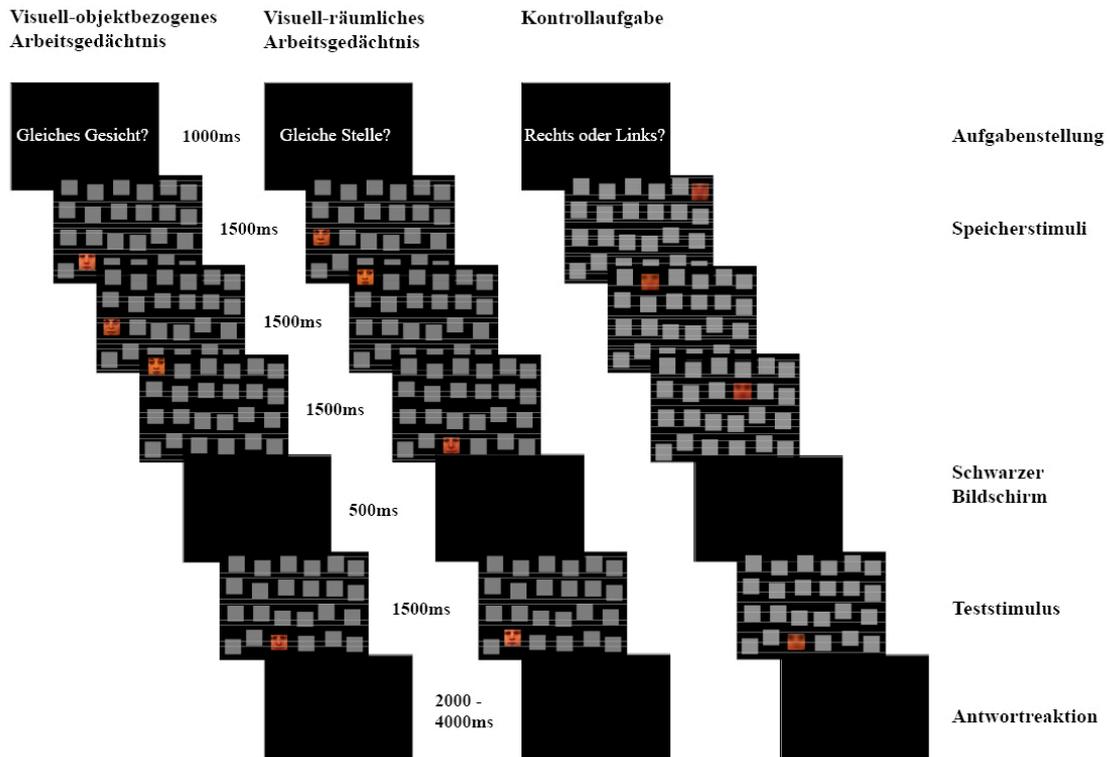
Die Stimuli wurden auf einem 17-Zoll Bildschirm mit Presentation<sup>®</sup> (Neurobehavioral Systems, Incorporation, USA; Version 7.01) auf dem Betriebssystem Windows XP<sup>®</sup> (Microsoft Deutschland GmbH, Deutschland) präsentiert. Vor jedem Durchgang wurde eine der drei Aufgabeninstruktionen („Gleiche Stelle“/ „Gleiches Gesicht“/ „Rechts oder Links“) auf dem Bildschirm eingeblendet. Je nach Instruktion sollte der Proband unterschiedliche Aspekte der Aufgabe bewerten. Es waren 24 graue Quadrate (5\*5 cm Kantenlänge) in irregulärer Weise auf schwarzem Hintergrund angeordnet. In einem der Quadrate erschien als Einzelstimulus ein Gesicht.

## 2. Material und Methoden

Darauf löste ein anderes Gesicht an anderer Stelle das Vorherige ab. Dieser Vorgang wiederholte sich ein weiteres Mal, dann wurde der Bildschirm schwarz. Darauf erschien als Teststimulus eine vierte Konstellation, die der Proband nun mit den Vorangegangenen vergleichen sollte. Die Stimuli unterschieden sich in Position und Inhalt. Je nach Instruktion bzw. Aufgabentyp sollte beim Teststimulus mit Tastendruck geantwortet werden.

Es gab drei Aufgabentypen. Bei der visuell-räumlichen Aufgabe sollte die Versuchsperson entscheiden, ob der Teststimulus an einer der drei vorhergehenden besetzten Positionen zu sehen war, bei der visuell-bildlichen Aufgabe, ob der Teststimulus mit einem der drei vorher gezeigten Stimuli identisch war. Für die Kontrollaufgabe wurden die Gesichtsstimuli digital bearbeitet (Gausscher Weichzeichner, Adobe Photoshop 7.0, Adobe systems Incorporated, USA). Es wurden verschwommene, unkenntliche Gesichter gezeigt. Hier sollte per entsprechenden Tastendruck angegeben werden, ob der Teststimulus links oder rechts auf dem Bildschirm zu sehen war. Es wurden nur Alternativfragestellungen mit den Antwortmöglichkeiten ja und nein, bzw. in der Kontrollaufgabe links oder rechts verwendet. Eine Ja- bzw. Links-Antwort entsprach dem Drücken der Linkspfeil-Taste mit dem rechten Zeigefinger. Eine Nein- bzw. Rechts-Antwort entsprach dem Drücken der Rechtspfeil-Taste mit dem rechten Ringfinger. Der rechte Mittelfinger ruhte unbewegt auf der Pfeil-nach-unten-Taste. Der Ablauf ist exemplarisch in Abbildung 7 mit den entsprechenden Einblendzeiten dargestellt

## 2. Material und Methoden



**Abbildung 7: Präsentationsmodus der 3 Aufgabentypen**  
OWM Aufgabe (Gleiches Gesicht?), SWM Aufgabe (Gleiche Stelle?), Kontrollaufgabe (Rechts oder Links), die motorische Antwort erfolgt im Jitter Intervall.

Die Untersuchung war im Event-Related-Design konzipiert. Dafür wurde die Auswahl und Reihenfolge der Stimuli und Antworten pseudorandomisiert. Die 12 verschiedenen Gesichter wurden auf den Durchgang randomisiert verteilt, sodass jedes Gesicht ca. zehnmals während der Aufgabe erschien. Als Einschränkung für die Randomisierung galt, dass während einer OWM-Aufgabe ein Gesicht nie in einem vorher belegten Quadrat erschien und dass bei einer SWM-Aufgabe nie ein bereits gezeigtes Gesicht präsentiert wurde. Für die Kontrollaufgabe galt, dass für den vierten präsentierten Stimulus nie ein bereits verwendetes verschwommenes Gesicht oder Quadrat benutzt wurde. Für die Kontrollaufgabe gab es je 50 % Rechts- und Links-Antworten. Für jede Aufgabenstellung wurden 30 Durchgänge absolviert. Für die Aufgabenabfolge gab es 6 mögliche Kombinationen (OWM-SWM-KON, OWM-KON-SWM, SWM-OWM-KON, SWM-KON-OWM, KON-OWM-SWM, KON-SWM-OWM). Diese 6 Kombinationen wurden randomisiert in einem Block zusammengefasst und 5 solcher Blocks präsentiert.

## 2. Material und Methoden

Insgesamt wurden vom Probanden 90 Aufgaben, 30 für jeden Aufgabentyp absolviert. Der gesamte Test dauerte im Mittel ca. 15 Minuten.

Vor der Untersuchung wurde jede Person an Hand eines Beispiels in die Aufgabenstellung eingewiesen, daran angeschlossen folgten mehrere Übungstrials. Dies geschah aus der Überlegung heraus, dass die Aneignung einer Lösungsstrategie weniger Einfluss auf die nachfolgende Messung nimmt. Sobald der Proband die Aufgabe ausreichend geübt hatte, wurde die Messhaube für die funktionelle Bildgebung platziert (vgl. Kapitel 2.3).

Der Proband wurde instruiert, in bequemer und aufrechter Haltung in einem Abstand von 1 m zum Bildschirm zu sitzen. Der rechte Arm sollte auf dem Tisch liegen, sodass die Finger der rechten Hand auf den entsprechenden Tasten ruhten. Es wurde darauf hingewiesen unnötige Körperbewegungen, sowie starke Kau- und Schluckbewegungen zu unterlassen. Um Störeinflüsse zu minimieren, erfolgte die Messung in einer abgedunkelten, schallarmen Umgebung. Der Untersucher bediente die Messapparatur, Personalcomputer und das NIRS-Messgerät hinter einem Vorhang.

Alle Probanden absolvierten während einer Sitzung zwei verschiedene Tests: Einerseits wurde die beschriebene Arbeitsgedächtnisaufgabe (nach Courtney et al., 1996) durchgeführt, andererseits wurde ein Test zur Aufmerksamkeitskontrolle (nach Blasi et al., 2005) durchgeführt. Die Messungen erfolgten interindividuell in abwechselnder Reihenfolge, sodass ein Proband erst die Arbeitsgedächtnisaufgabe, daran anschließend die Aufmerksamkeitsaufgabe absolvierte. Die nächste Versuchsperson absolvierte die Aufgaben in umgekehrter Reihenfolge. Zwischen den beiden Tests wurde eine Pause von einigen Minuten eingehalten.

Nach Abschluss der Messung wurde das Probeset entfernt und eine Blutentnahme durchgeführt. Der Untersucher nahm 10 ml venöses Blut aus der Ellenbeuge ab. Das Blut wurde in einem Ethylen-Diamid-Tetra-Acetat (EDTA) Röhrchen gesammelt und direkt im Kühlschrank bei 4° C deponiert.

### 2.3 Genanalyse

Zur Genotypisierung wurde das gekühlte Blut an das Labor für klinische Psychobiologie der Psychiatrie Würzburg weitergegeben.

Nach Zentrifugation der Blutprobe wurden die Leukozyten mit Natriumdodekylsulfat (SDS) und Proteinkinase K lysiert. Die Proteine und Zellfragmente wurden durch Anhebung der Salzkonzentration und Zentrifugation voneinander getrennt. Die Desoxyribonucleinsäure (DNS) wurde aus der wasserlöslichen Phase mit Isopropanol ausgefällt. Die Genanalyse erfolgte in zwei entscheidenden Schritten. Zuerst wurde die DNS mitsamt dem Genlokus durch die Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase-Chain-Reaction, PCR) vermehrt. Verwendet wurde ein T-Gradient Thermocycler (Biometra) mit einem 96-well Reaktions-Modul. Anschließend wurden die DNS-Produkte enzymatisch gespalten und die Fragmente mittels Gelelektrophorese nach entsprechender Länge aufgetrennt (Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus [RFLP] -Analyse).

Die PCR ist ein in-vitro Verfahren, um exponentiell DNS zu vermehren. Sie erfolgt in drei grundlegenden Schritten, Denaturierung der Doppelstrang-DNS, Anheften der Primer (Annealing) und Komplettierung der DNS-Stränge. Die Reaktionszeiten und die Zusammensetzung der Reaktionslösung sind in Abbildung 8 aufgelistet. Die DNS wird zu Beginn bei 94° C denaturiert. Danach sinkt die Temperatur auf 60° C und es werden die Primer zugegeben. Diese 18 bis 25 Nukleotidfragmente heften sich an bestimmte Stellen des DNS-Einzelstrangs, da ihr Aufbau der komplementären Basenabfolge der Binderegion entspricht. Sie bilden also kurze Regionen doppelsträngiger DNS, die als Binde- und Startstelle der Polymerase dienen. Nach 45 sec steigt die Temperatur auf 72° C. Es werden Desoxyribonukleotid-Triphosphate (dNTPs) mit den Purinbasen Adenin und Guanin (dATP/dGTP) und den Pyrimidinbasen Thymin und Cytosin (dTTP/dCTP) als Reaktionspartner zugegeben. Das Enzym Taq-DNS-Polymerase, ein Enzym des Bakteriums *Thermus aquaticus*, heftet sich bei dieser Temperatur an die Bindestelle der Primer und schließt den DNS-Einzelstrang per komplementärer Basenpaarung (G-C/A-T) zum Doppelstrang. Die für diese Reaktion nötige Energie wird durch die Abspaltung von zwei Phosphatgruppen der dNTPs bereitgestellt. Diese 3 Teilschritte werden 35mal wiederholt. Vor den 35 Zyklen wurden eine primäre Denaturierung bei 95°C sowie eine terminale Elongationsphase bei 72°C von je 5 min

## 2. Material und Methoden

durchgeführt. Die PCR-Produkte werden dann durch Restriktionsenzyme, so genannte Restriktionsendonucleasen, an bestimmten Stellen des Doppelstrangs gespalten. Das verwendete Enzym NlaIII erkennt eine zusätzliche Bindestelle, wenn das Adenin-Allel am Exon 4 vorhanden ist. Das Verdauungsreagenz besteht aus 17 µl PCR Reagenz, 2 µl NE Puffer, 1 µl NlaIII (BioLabs) und wird bei 37° C für die Dauer von 2,5 Stunden inkubiert. Bei dem Adenin Allel entstehen drei Fragmente (114 bp, 27 bp, 33 bp), beim Guanin Allel lediglich zwei Fragmente anderer Länge (141 bp, 33 bp).

Die Produkte dieses Verdauungsvorgangs werden dann auf einem 4 % Agarosegel bei 120 V 60 min elektrophoretisch nach Molekülgröße getrennt und mit Hilfe von Ethidiumbromid unter UV-Licht visualisiert. Aus den leuchtenden DNS-haltigen Bandenmustern lässt sich der Genotyp ablesen (Goldberg et al., 2004; Heinzl, 2008; Ho et al., 2005).

Reagenzien	Menge
10 pmol/ µl forward primer	1 µl
10 pmol/ µl reverse primer	1 µl
2,5 mM NTPs	1 µl
dH <sub>2</sub> O	16,3 µl
7,5 mM MgCl <sub>2</sub>	1 µl
DNS Template	3 µl
Taq Polymerase	0,2 µl
Insgesamt	25 µl

a)

PCR-Vervielfältigung	Dauer
Primäre DNS Denaturierung 94° C	5 min
35 Zyklen: DNS Denaturierung 94° C	45 sec
Primer Anheften 58,4° C	45 sec
Elongation 72° C	45 sec
Terminale DNS Elongation 72° C	5 min
Abkühlen 10° C	

b)

**Abbildung 8: PCR Datenblatt**

**a) PCR-Reagenz Bestandteile**

**b) PCR Reaktionszeiten und Temperaturen**

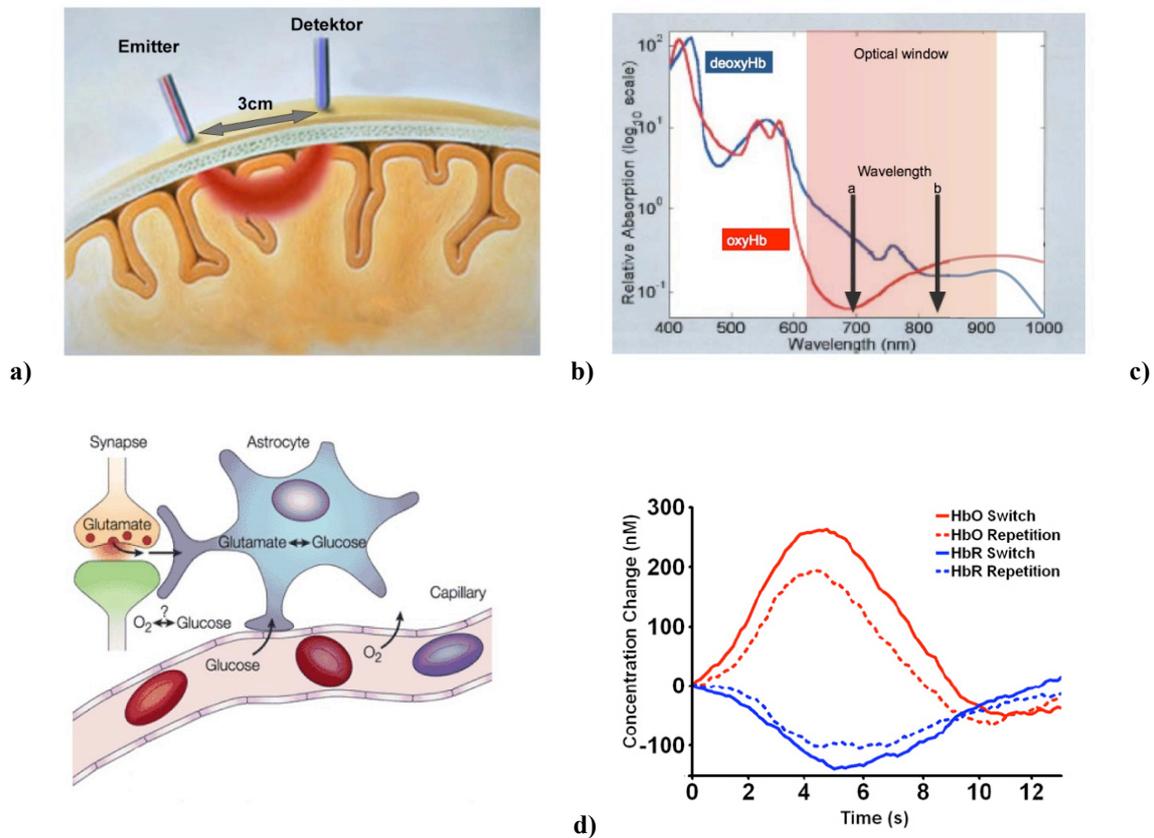
### **2.4 Funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie**

Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS) ist ein Verfahren der funktionellen Bildgebung, das neuronale Aktivität aufgrund eines physiologischen Grundprinzips, der „neurovaskulären Kopplung“, und eines physikalischen Grundprinzips, dem „optischen Fenster“, messbar macht.

Neuronale Aktivität erhöht den Stoffwechsel und Sauerstoffbedarf der Zellen. Durch neurovaskuläre Interaktion wird reaktiv die Durchblutung in diesen Arealen erhöht. Durch diese Hyperperfusion gelangt vermehrt Sauerstoff in Form von oxygeniertem Hämoglobin ( $O_2Hb$ ) in entsprechend aktive Regionen. Überwiegt der Anstieg des regionalen Blutflusses den Metabolismus der Nervenzelle, so kommt es zu einer fokalen Hyperoxygenierung, welche sich in einem erhöhten  $O_2Hb$  und einem Abfall sauerstoffarmen Bluts ( $HHb$ ) zeigt. Neurovaskuläre Kopplung bezeichnet demnach den räumlichen und zeitlichen Zusammenhang von neuronaler Aktivität und regionalem zerebralen Blutfluss (Strangman et al., 2002a; Fallgatter et al., 2004). Aufgrund optischer Eigenschaften der Chromophore bzw. Farbträger  $O_2Hb$  und  $HHb$  sind die Effekte der neurovaskulären Kopplung mit der Nah-Infrarot Spektroskopie messbar. Dabei erreichen die Chromophore mit einer Verzögerung von einigen Sekunden ihr Maximum und kehren darauf auf das Grundniveau zurück.

Die NIRS beruht auf der physikalischen Eigenschaft von Licht der Wellenlängen 650-950 nm das Gewebe der Schädelkalotte und Hirnsubstanz zu durchdringen. Durch dieses „optische Fenster“ lassen sich die Änderungen des Lichts aufgrund von Absorption am Gewebe messen (Obrig et al., 2003). Ein solches Gerät besteht grundsätzlich aus einer Lichtquelle und einem Lichtempfänger. Erstere emittiert Licht im Nah-Infrarotbereich, letzterer fängt das nicht absorbierte, reflektierte Licht in einem Photodetektor auf (Plichta et al., 2007). Aus dem Verhältnis des ausgesandten und gemessenen Lichts können Rückschlüsse auf die Konzentration absorbierender Stoffe gezogen werden.

## 2. Material und Methoden

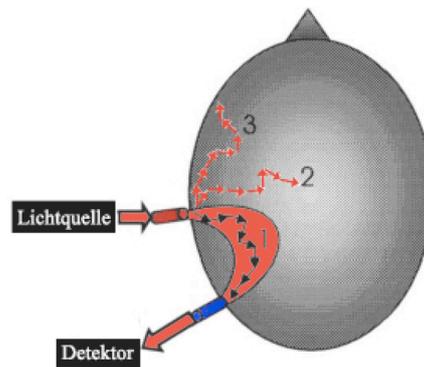


**Abbildung 9: Physikalisch-physiologische Grundlagen der Nah-Infrarot Spektroskopie**  
a) **Optisches Fenster:** Licht der Wellenlänge 650-950 nm passiert die Schädelkalotte und wird nach „bananenförmigem“ Verlauf im Kortex vom Detektor registriert.  
b) **Optisches Fenster:** Oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin haben unterschiedliche Absorptionskoeffizienten bei vorgegebenen Wellenlängen a und b [modifiziert nach Strangman et al., 2002a].  
c) **Neurovaskuläre Kopplung:** Physiologische Grundlage der Nah-Infrarot Spektroskopie ist eine durch neuronale Aktivität ausgelöste Hyperperfusion des Gewebes [modifiziert nach Heeger & Rees, 2002].  
d) **„Klassische Vorstellung“ der Durchblutungsveränderung bei kortikaler Aktivierung:** Typisch ist ein O<sub>2</sub>Hb-Anstieg und HHb-Abfall in einem Wisconsin Card Sorting Test sowohl bei Aufgabenwechsel (Switch) und Aufgabenwiederholung (Repetition) [nach Cutini et al., 2008]

Photonen interagieren mit biologischem Gewebe über zwei physikalische Mechanismen: Absorption und Streuung. Veränderungen jedes dieser beiden Parameter führen zu Änderungen der detektierten Lichtintensität (Obrig et al., 2003). Das ausgesandte Licht nimmt drei verschiedene Wege durch biologisches Gewebe: Erstens wird ein Teil absorbiert und „verschwindet“ dadurch, zweitens verlieren sich Photonen durch Streuung im Gewebe und drittens wird ein Teil der Photonen in einem bogenförmigen Verlauf vom Gewebe reflektiert. Dieses Licht kann detektiert werden. Das räumliche Auflösungsvermögen wird durch den Emitter-Detektor-Abstand und messtechnische Aspekte limitiert. Der Abstand zwischen beiden Optoden beträgt 3 cm,

## 2. Material und Methoden

die Eindringtiefe ungefähr den halben Emitter-Detektoren Abstand – ca. 1,5 cm. Die Tiefenschärfe ist gering, da die Auflösungsstärke aufgrund von Streuung in der Tiefe stark abnimmt. Tiefe Hirnregionen wie Basalganglien, Amygdala, Nucleus coeruleus oder VTA liegen daher außerhalb der NIRS-Reichweite. Oberflächliche Kortextbereiche wie der DLPFC andererseits können mit dieser Methode gut dargestellt werden (Strangman et al., 2002a).



**Abbildung 10: Interaktion des Lichts im Nah-Infrarotbereich mit biologischem Gewebe**  
Licht der Wellenlänge 650-950 nm unterliegt im Gewebe diffuser Streuung (3), Absorption (2) und Reflexion (1) in einem „bananenförmigen“ Verlauf. Dieses wiederaustrittende Licht wird von der Detektoroptode (blau) gemessen [modifiziert nach Obrig et al., 2000].

Physikalisch-mathematische Grundlage der verwendeten NIRS-Technik ist das modifizierte Beer-Lambert Gesetz. Es beschreibt den Zusammenhang zwischen der Konzentration ( $c$ ) eines Chromophors und dessen Eigenschaft, bestimmte Wellenlängen des Lichts ( $\lambda$ ) zu absorbieren.

$$A(\lambda) = c(\lambda) * \varepsilon(\lambda) * DPF(\lambda) * d + G(\lambda) \text{ [Formel 1]}$$

Die Absorption  $A$  ist gleich dem Produkt der Konzentration  $c$  mit dessen spezifischen Extinktionskoeffizienten  $\varepsilon$ , dem Emitter-Detektor-Abstand  $d$  und dem „differential pathlength factor“ DPF bei einer gegebenen Wellenlänge  $\lambda$ . Der DPF beschreibt den mathematischen Zusammenhang, dass Licht aufgrund von Streuung im Gewebe einen längeren Weg nimmt als der kürzeste Abstand zwischen Lichtquelle und Detektor. Summiert wird das Produkt der oben genannten Faktoren mit einer Konstanten  $G$ , welche dem Verlust an Licht durch Streuung Rechnung trägt.

## 2. Material und Methoden

Es ist anzumerken, dass  $A$ ,  $\epsilon$ , DPF und  $G$  abhängig von der Wellenlänge des verwendeten Lichts sind. Die parallele Messung verschiedener Chromophore beruht auf deren „Farbe“, welche sich in unterschiedlichen Extinktionskoeffizienten äußert.

Die Formel beruht a priori auf folgenden Annahmen: Einerseits können keine absoluten Konzentrationen eines Chromophors ermittelt werden, da die Konstante  $G(\lambda)$  nicht bekannt und messbar ist. Relative Messdaten durch Differenzbildung ( $\delta$ ) der Messwerte zu einem beliebigen Messzeitpunkt  $t_i$  zu den Messwerten bei Beginn  $t_0$  des Experiments können jedoch unter der Annahme getroffen werden, dass sich weder der DPF noch die Lichtstreuung  $G(\lambda)$  zwischen zwei Messpunkten verändert.

In weiteren Annahmen wird eine Homogenität des Gewebes und des Messvolumens postuliert. Da aber Kopfhaut, Schädelkalotte sowie graue und weiße Hirnsubstanz unterschiedliche optische Eigenschaften besitzen und unterschiedlichen Volumenänderungen unterliegen, entsteht aus diesen Annahmen ein potentieller Messfehler. Trotzdem können durch das modifizierte Beer-Lambert Gesetz Rückschlüsse auf die Konzentrationsänderung gezogen werden, weil die dadurch entstehenden Messungenauigkeiten der Hauptchromophore  $O_2Hb$  und  $HHb$  lediglich 10 % der Veränderung dieser beiden Parameter ausmachen. Nach Vereinfachung der Formel 1 erhält man Formel 2 mit Angabe relativer Konzentrationen durch Bildung einer Differenz  $\delta$  der Messwerte zu verschiedenen Zeitpunkten des Experiments.

$$\delta c = \delta A / \epsilon * DPF * d = \delta A / K \text{ [Formel 2]}$$

Eine weitere Vereinfachung durch Zusammenfassung der Faktoren  $\epsilon$ , DPF und  $d$  zu einer gemeinsamen Konstanten  $K$  zeigt die Proportionalität der Konzentrationsänderung zur messbaren Änderung der Absorption.

Durch Veränderungen der Absorption werden also Veränderungen der Chromophore messbar. Da sauerstoffbeladenes Hämoglobin und sauerstoffarmes Hämoglobin Chromophore mit unterschiedlichen Extinktionskoeffizienten darstellen, können sie unter Verwendung von Licht unterschiedlicher Wellenlänge (z.B. 695 und 830 nm) simultan gemessen werden (Obrig et al., 2000 und 2003).

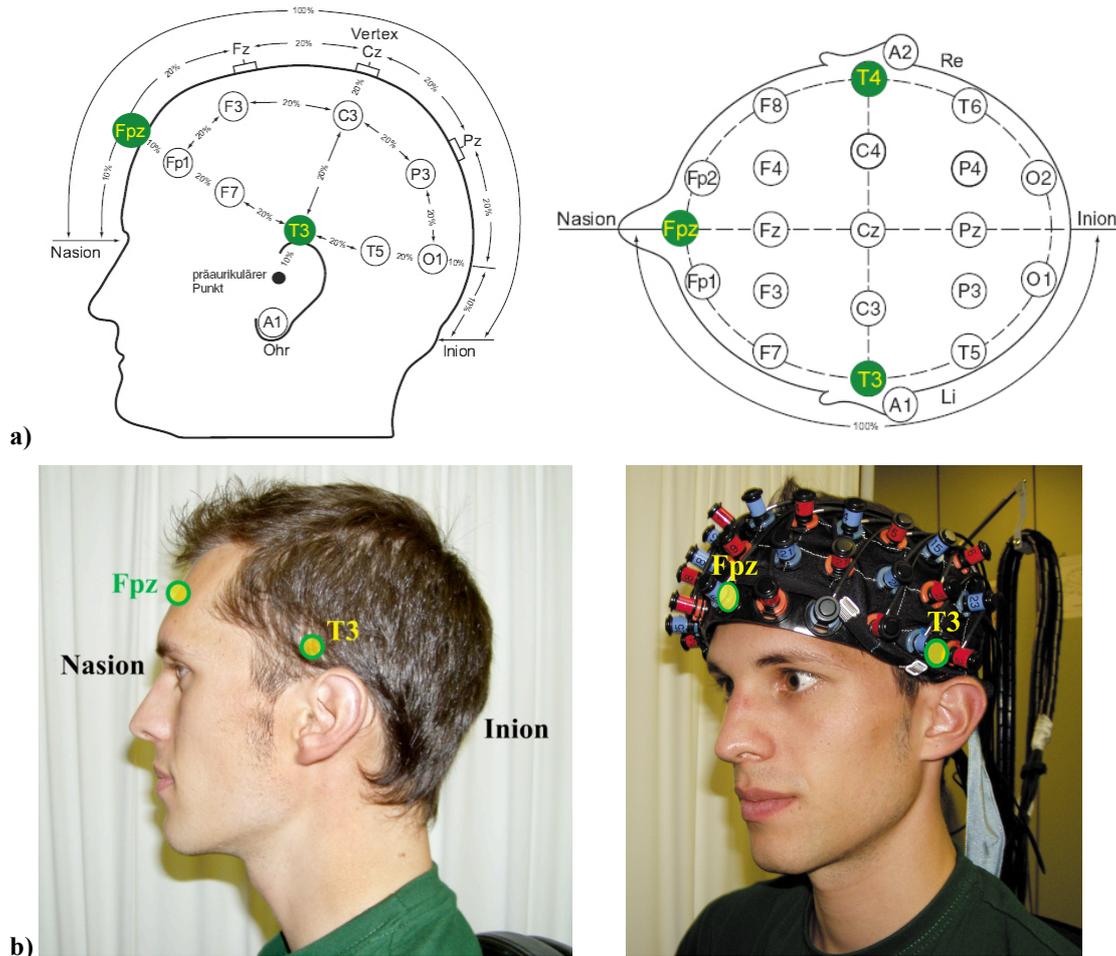
## 2. Material und Methoden

Für die aktuelle Untersuchung wurde ein ‚continuous wave‘ System mit zwei verschiedenen Wellenlängen ( $695\pm 20$  nm bzw.  $830\pm 20$  nm) verwendet (ETG 4000<sup>®</sup>, Hitachi Medical Corporation, Japan). Das emittierte Licht wurde über alle Kanäle in seiner Frequenz moduliert, um die Optoden identifizieren zu können. Da der DPF-Faktor nicht gemessen werden kann, setzt sich die Einheit der gemessenen Durchblutungsänderung aus dem Produkt der Konzentration und einem unbekanntem DPF-Faktor zusammen (mmol\*mm). Somit können keine absoluten Konzentrationen der Durchblutung angegeben werden, sondern Rückschlüsse auf Konzentrationsänderungen zwischen Aufgabenaktivität und Ruhephase gezogen werden (Fallgatter et al., 2004).

Verwendet wurde ein Multi-Kanal-System mit 17 Emittieren und 16 Detektoren, die an Halterungen auf einer 30 cm langen und 6 cm breiten rechteckigen, elastischen Gummihäube (engl. ‚probeset‘) über dem Messareal platziert wurden. Der Emitter-Detektor-Abstand und damit die räumliche Auflösungskraft betragen 3 cm. Die temporale Auflösungskraft wurde durch die 10 Hz Messfrequenz bestimmt. Dementsprechend bildeten 52 Kanäle schachbrettförmig die Änderungen der Chromophore unter dem Probeset ab.

Die Messhaube wurde anhand von Referenzpunkten des internationalen 10-20 Systems (Jasper, 1958) platziert. Als Referenzpunkte wurden Fpz, T3 und T4 bestimmt. Die Unterkante der Messhaube wurde mittig über dem Orientierungspunkt Fpz angelegt. Die unteren Ecken des Probesets kamen mit den Kanälen #52/42 links bzw. #43/32 rechts über T3 bzw. T4 zu liegen. Nach Okamoto et al. (2004) projizieren sich die Punkte T3/T4 des internationalen 10-20 Systems mit größter Wahrscheinlichkeit auf den mittleren temporalen Gyrus, dem Brodmann Areal 21. Aufgrund der Haubenplatzierung erstreckte sich das Untersuchungsareal ebenfalls auf den superioren und mittleren frontalen Gyrus, der auch als DLPFC bezeichnet wird (Blumenfeld & Ranganath, 2007). Die Optoden auf dem Kopf der Versuchsperson waren durch Glasfaserkabel mit dem ETG 4000 verbunden. Reflektiertes Licht wurde durch Detektoren aufgenommen und mittels ‚lock-in amplifier‘ in bestimmten Frequenzen verstärkt. Nach dem modifizierten Beer-Lambert Gesetz wurden 52 Ableitungen von HHb und O<sub>2</sub>Hb von dem Hitachi Gerät erfasst.

## 2. Material und Methoden



**Abbildung 11: Messanordnung der 3x11 Messhaube über dem präfrontalen Kortex.**  
a) Internationales 10-20 System, Grün markierte Punkte dienen als Referenzpunkte bei der Platzierung der Haube [modifiziert nach <http://schreiber-tholen.de/downloads/>]  
b) Markierung der Referenzpunkte auf der Kopfhaut und Projektion auf die NIRS-Messhaube

### 2.5 Datenanalyse

#### 2.5.1 Aufbereitung der Bildgebungsdaten

Mittels eines „Moving-Average“-Verfahren von 5 Sekunden wurden die bildgebenden Daten geglättet und hohe Frequenzen durch einen Tiefpassfilter mit 0.7 Hz gefiltert. Für die Datenanalyse wurde ein modellgetriebener Ansatz benutzt. Die hämodynamische Antwortfunktion (engl. „hemodynamic response function“, HRF), welche den Signalverlauf entsprechend der neurovaskulären Kopplung abbildet, wurde als Gamma-Funktion mit zwei Parametern abgebildet. Der Beginn jedes Bildes diente als Delta-Funktion (Stickfunktion) und wurde mit der ersten und zweiten Ableitung mit der HRF gefaltet.

## 2. Material und Methoden

Mittels des allgemeinen linearen Modells (ALM) wurden die Betagewichte nach der Methode der Kleinsten Quadrate aus der Modell-HRF geschätzt (Friston et al., 1995; Plichta et al., 2007; Heinzel, 2008). Moduliert wurden die 3 Bedingungen der Arbeitsgedächtnisaufgabe. Die Betagewichte wurden für die weitere statistische Analyse als Maß für Hirnaktivität verwendet, wobei hohe Betagewichte für hohe neuronale Aktivität sprechen.

### 2.5.2 Statistische Auswertung

Zur Analyse und graphischen Bearbeitung der Daten bediente man sich der Programme SPSS (SPSS Incorporation, USA), Matlab 6.5 (The MathWorks Inc., MA, USA), Microsoft Office Excel und Microsoft Office PowerPoint (Microsoft Corporation, Deutschland), Adobe InDesign, Adobe Photoshop 7 (Adobe systems Incorporated, USA). Als erstes wurden die Verhaltensdaten (Genauigkeit [Anzahl an Korrekten], Reaktionszeiten) für die Bedingungen Kontroll-, OWM- und SWM-Aufgabe miteinander verglichen. Für die Analyse wurden die Werte über die 30 Trials jedes Paradigmas (Kontrolle, OWM, SWM) gemittelt. Mittels Varianzanalyse (ANOVA) mit Zwischensubjektfaktor COMT (Met/Met, Val/Met, Val/Val) wurde die Anzahl an Korrekten und Reaktionszeiten (Bedingung: KON, OWM, SWM) der Gruppen verglichen ( $P < 0.05$ ).

Als nächstes wurden die Bildgebungsdaten zur Analyse der aufgabenspezifischen Gliederung des visuellen Arbeitsgedächtnisses herangezogen. Dies geschah für O<sub>2</sub>Hb und HHb getrennt, da wegen unterschiedlicher räumlicher Spezifität (Plichta et al., 2007) und hämodynamischer Reaktion der beiden Parameter (Hoshi et al., 2001) eine direkte Korrelation nicht erfolversprechend erschien. Ebenso wurde von einer Festlegung bestimmter Untersuchungsregionen (engl. ‚region of interest‘ oder ROI) abgesehen, obwohl solche Regionen bereits beschrieben wurden (Courtney, 2004). Dies geschah aus der Überlegung heraus, dass wegen der widersprüchlichen Thesen über die Organisation des visuellen Arbeitsgedächtnisses eine Hypothesen-unabhängige Analyse mit den Betagewichten der 52 fNIRS-Kanälen besser geeignet wäre. Zudem ließen sich anhand der unterschiedlichen Befunde für oxygeniertes und deoxygeniertes Blut (siehe Ergebnisteil) keine solchen ROI nach rationaler Argumentation definieren. Daher wurden 52 einseitige t-Tests mit Bedingungen Kontrolle, SWM, OWM gegen Null

## 2. Material und Methoden

gerechnet. Damit sollten zuerst Aktivierung gegen Baseline während der Einzelaufgaben aufgezeigt werden, um sicherzustellen, dass beispielsweise die Kontrollaufgabe ungerichtete und Arbeitsgedächtnis-unspezifische kortikale Aktivierungsmuster zeigte. Des Weiteren wurden zur Detektion aufgabenspezifischer Aktivität 52 t-Tests bei gepaarten Stichproben für SWM-KON, OWM-KON, OWM-SWM ermittelt.

Das Signifikanzniveau wurde zur Adjustierung der Alphafehler-Kumulierung nach der Bonferroni-Methode korrigiert (Bonferroni-Korrektur:  $P=0,05/52$ ;  $P<0,00096$ ). Ein aktiver Kanal war demnach definiert durch hohe positive T-Werte für O<sub>2</sub>Hb bzw. hohe negative Werte für HHb auf einem Alphaniveau von  $P<0,00096$ . Dieser Grundsatz folgte der klassischen Hypothese neurovaskulärer Kopplung, nach der neuronale Aktivität zu einem Anstieg sauerstoffreichen Bluts und Abfall sauerstoffarmen Bluts führt (Obrig et al., 2000; Plichta et al., 2007). Zur besseren Visualisierung der signifikanten Befunde wurden zwei Methoden verwendet. Erstens wurden die signifikanten Kanäle in einem mit InDesign (Adobe systems Incorporated, USA) erstellten Modell der frontalen Messhaube farblich markiert. Dabei sind zusätzlich zu den auf Alphaniveau signifikanten Kanälen auch Kanäle hervorgehoben, die eine Tendenz zur Signifikanz erkennen ließen. Eine solche Tendenz wurde bei P-Werten unter dem zweifachen Signifikanzniveau (Alpha-Niveau von  $P<0,00192 = P< 2*0,00096$ ) angenommen.

Dies diente der besseren Verknüpfung mit der zweiten Methode der Befundpräsentation. Mit Hilfe von Matlab 6.5 (The MathWorks Inc., MA, USA) wurden die T-Werte für die Interoptoden-Abstände interpoliert und dadurch Aktivierungskarten (T-Maps) über das gesamte Probeset erstellt. Diese farbkodierten Aktivierungskarten für O<sub>2</sub>Hb und HHb visualisieren die aktiven Bereiche unterhalb der Messhaube für die jeweiligen Durchblutungsparameter. Die Farbskala wurde so gewählt, dass dunkelblaue Areale stark negativen T-Werten und demnach geringen Konzentrationen von O<sub>2</sub>Hb bzw. HHb entsprachen. Rote Bereiche dagegen symbolisieren hohe T-Werte mit hoher O<sub>2</sub>Hb- bzw. HHb-Konzentration. Die T-Maps wiederum wurden zur Veranschaulichung mit Adobe Photoshop 7 (Adobe systems Incorporated, USA) bearbeitet und auf einen exemplarischen Kortex (MRIcro, <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>) projiziert. Aufgrund des geringen

## 2. Material und Methoden

räumlichen Auflösungsvermögens der fNIRS und der fehlenden Neuronavigations-Methoden ist diese Zuordnung als exemplarisch und nicht als apodiktischer Beweis für Aktivität bestimmter Brodmann Areale anzusehen.

Als letztes wurden die Daten der fNIRS bezüglich des COMT-Einflusses auf die Arbeitsgedächtnisaufgaben analysiert. Mit den Betagewichten der 52 Kanäle wurden 52 ANOVAS mit COMT als Zwischensubjektfaktor gerechnet. Die Signifikanz eines Kanals wurde nach der Greenhouse-Geisser Korrektur ermittelt ( $P < 0,05$ ). Dieses Verfahren wurde getrennt für die O<sub>2</sub>Hb- und die HHb-Daten durchgeführt. Von einer ROI-Bildung wurde aufgrund der oben genannten Voraussetzungen und wegen der schwierigen Definition solcher Regionen anhand der signifikant aktiven SWM- und OWM-Kanäle abgesehen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Verhaltensdaten

Die Varianzanalyse für die Anzahl an Korrekten ergab einen signifikanten Haupteffekt für die Aufgabenbedingung. Bei den SWM- und besonders bei den OWM- Paradigmen lagen die Anzahl an Korrekten im Durchschnitt niedriger als in der Kontrollaufgabe. Ein ähnlicher Haupteffekt zeigte sich auch bei den Reaktionszeiten. Die Reaktionszeiten stiegen in der Reihenfolge Kontrolle, SWM, OWM kontinuierlich an.

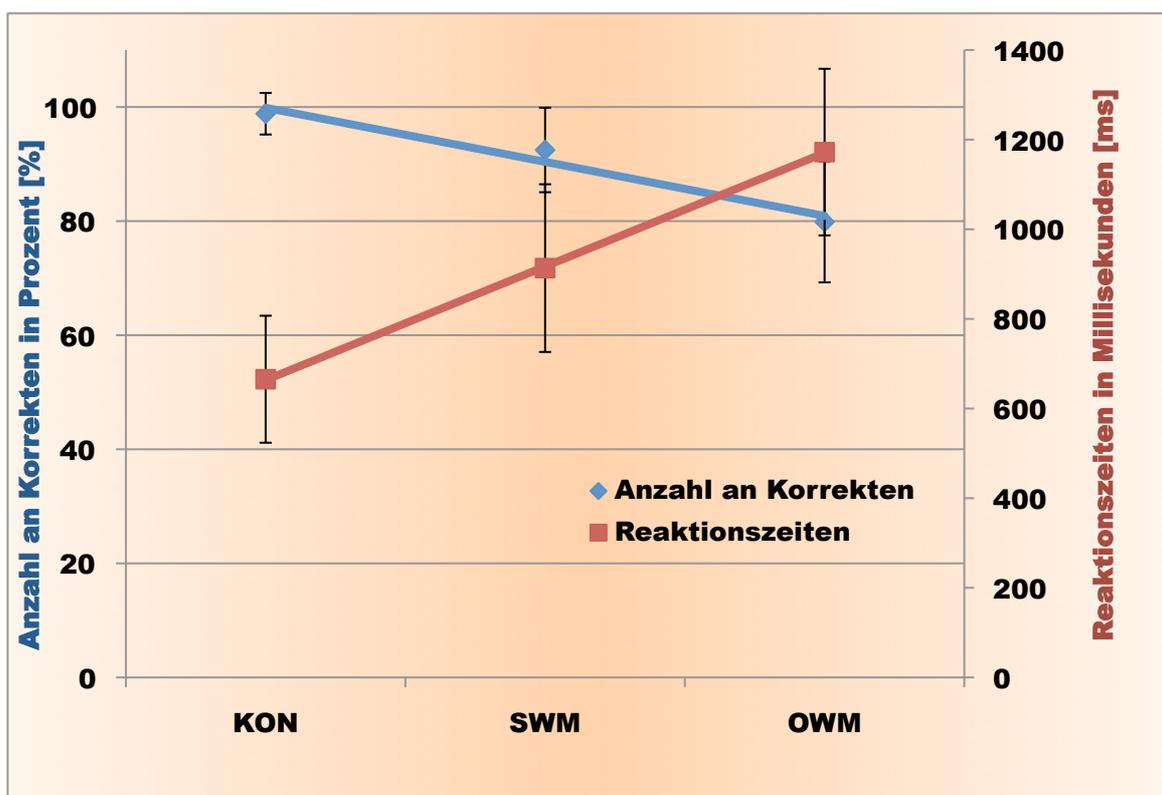


Abbildung 12: Verhaltensdaten der einzelnen Aufgabentypen

Es zeigte sich ein deutlich linearer Zusammenhang. Während bei der Kontrollaufgabe die besten Ergebnisse erzielt wurden (meiste korrekte Antworten und kürzeste Reaktionszeiten), war OWM durch die niedrigste Anzahl an Korrekten und längste Reaktionszeiten gekennzeichnet. SWM-Ergebnisse lagen zwischen Kontrolle und OWM [Standardabweichungen in vertikalen Balken].

#### **3.2 Kortikale Aktivität bei visuellem Arbeitsgedächtnis**

##### **3.2.1 Kontrollaufgabe versus Null**

Ziel aller Vergleiche Aufgabe versus Baseline war sicherzustellen, dass Arbeitsgedächtnisaufgaben eigene spezielle Muster beinhalteten. Dazu sollte gewährleistet sein, dass die Kontrollaufgabe ein ungerichtetes Aktivierungsmuster aufzeigte, das nicht denen der beiden Arbeitsgedächtnisaufgaben glich. Während der Kontrollaufgabe verzeichneten lediglich 4 Kanäle signifikante Oxygenierung (O<sub>2</sub>Hb-Anstieg). Diese lagen über den dorsalen Ecken des Probesets (siehe Abbildung 13a). Die Zuordnung zu den entsprechenden anatomischen Landmarken und zur Brodmann-Einteilung wurde anhand der Befunde von Okamoto et al. (2004) vorgenommen. Nach deren Zuordnung des internationalen 10-20 Systems zu Neuronavigationsdaten, lägen die Kontrollaufgaben-spezifischen aktiven Bereiche seitlich hinter dem Punkt F3/4 und am ehesten über dem superioren und mittleren frontalen Gyrus (BA 9 und 10).

Die Daten des HHb-Parameters wurden in analoger Weise analysiert: Signifikante Aktivierung spiegelte sich hier definitionsgemäß in einem Abfall von deoxygeniertem Hämoglobin wider. Es zeigten sich seitlich breite Bereiche mit einem Abfall des sauerstoffarmen Hämoglobins. Die Verteilung war leicht asymmetrisch rechts betont. Ihr anatomisches Korrelat stellt der Gyrus frontalis medialis und inferior sowie Anteile des mittleren temporalen Gyrus (BA 9/46/45/47 und 21) dar. Die in den Abbildungen veranschaulichten Befunde zeigen demnach zwei T-Maps mit den entsprechenden Mustern von signifikantem (und tendenziell signifikantem) O<sub>2</sub>Hb-Anstieg in Rot und HHb-Abfall in Blau. Vergleicht man beide Abbildungen so wird ersichtlich, dass sich die Bereiche der beiden erhobenen Durchblutungsparameter lediglich in den hinteren beiden Ecken der Messhaube über den Kanälen #1,10,11,21 überlappten.



#### **3.2.2 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis versus Null**

Für SWM-Paradigmen fanden sich Anstiege des O<sub>2</sub>Hb über dem DLPFC in beiden Hemisphären (#18,25,28), sowie den dorsalen Randbereichen der Messhaube, die anatomisch dem superior- und medialen-frontalen Gyrus (BA 9,10) entsprechen. Analog der Oxygenierung bei der Kontrollaufgabe erschienen in den interpolierten T-Maps Bereiche in den hinteren Ecken der Messhaube signifikant aktiv. Die Karte der signifikanten Kanäle zeigte jedoch nur einen Kanal (#1), der bei beiden Aufgaben signifikant aktiv war, die übrigen lagen zwar in Nachbarschaft stimmten jedoch nicht überein. Während KON-0 waren #10,11,21, bei SWM-0 #2,8,9,31 (#19,20 mit Signifikanztendenz) aktiv. Für den zweiten vaskulären Parameter ergab sich ein bilateral lokalisierter HHb-Abfall über dem DLPFC, der sich in breiten Streifen bis zu den dorsolateralen Randbezirken des Probesets zog. Dem entsprachen Bereiche des oberen und mittleren frontalen Gyrus (BA 9,10,46). Die Anstiege von sauerstoffreichem Hämoglobin waren weit weniger ausgedehnt als der Abfall sauerstoffarmen Bluts. Beide Aktivierungskarten überschritten sich größtenteils (Ausnahme #16) und entsprachen der typischen Konstellation neuronaler Aktivierung. SWM-Aufgaben aktivierten demnach spezifisch den dorsolateralen PFC und superior-frontalen Gyrus.



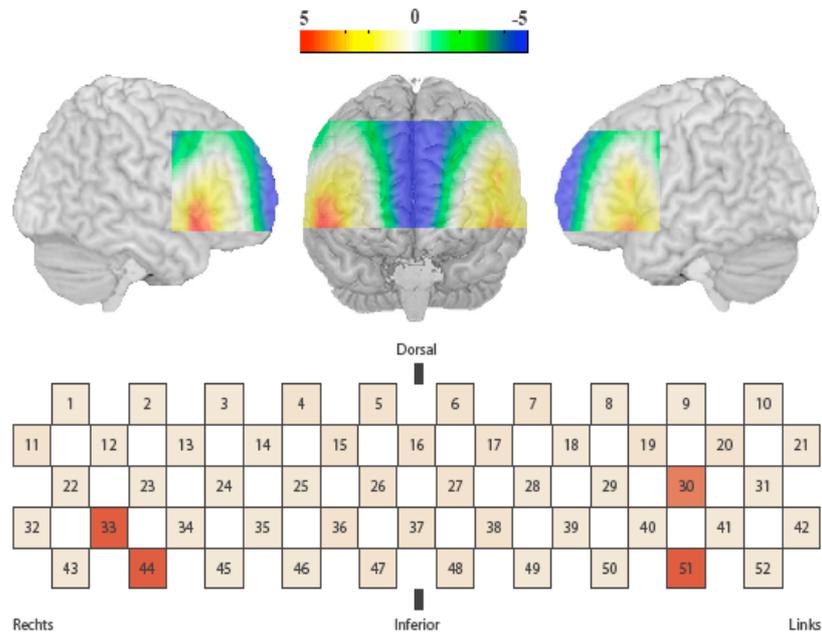
#### 3.2.3 Visuell-objektbezogenes Arbeitsgedächtnis versus Null

Während des OWM-Paradigmas kam es zu keiner regionalen Überschneidung von O<sub>2</sub>Hb-Anstieg und HHb-Abfall. Benachbarte Kanäle im inferioren Anteil – #33,44 rechts und #51, 30 mit Signifikanztendenz – waren in Bezug auf ersteren Parameter aktiv. Dies entspricht anatomisch den bilateralen inferioren frontalen Gyri, den BA 45 und 46. Für den zweiten Parameter wurden leicht asymmetrische flächige Abfälle deoxygenierten Hämoglobins über dem oberen und mittleren frontalen Gyrus (BA 9/10) bis zum DLPFC registriert. Aufgrund der fehlenden Überschneidung war eine klare Definition der neuronal aktiven Bereiche erschwert. Es stellt sich die Frage, ob man primär den Bereich mit Anstieg des sauerstoffreichen oder den mit Abfall des sauerstoffarmen Hämoglobins oder beide als aktiv definiert. Primär definierten wir aktive Zonen nach dem O<sub>2</sub>Hb-Anstieg. Dies geschah erstens aus der Überlegung, dass der O<sub>2</sub>Hb-Parameter als der robustere, weniger störanfällige Parameter gilt (Obrig & Villringer, 2003; Plichta et al., 2006/ 2007). Zweitens werden Veränderungen des HHb-Parameters in aktiven Zonen kontrovers beurteilt (Fallgatter & Strik, 1998; Ehlis et al., 2005/ 2007), während der O<sub>2</sub>Hb-Anstieg regelmäßig in aktiven Zonen verzeichnet wird. Drittens fiel auf, dass (im Gegensatz zu Plichta et al., 2006/ 2007; Schecklman et al., 2007; Herrmann et al., 2006) die Anstiege sauerstoffreichen Hämoglobins mehr regional begrenzt waren als die Veränderungen des sauerstoffarmen Hämoglobins, weshalb der Kern der Aktivität über den lokalen O<sub>2</sub>Hb-Anstiegen liegen musste. Gemäß der Hypothese der aufgabenspezifischen Gliederung des visuellen Arbeitsgedächtnisses sahen wir a priori die inferior-lateralen Bereiche als aktiv an. Rückhalt für diese Hypothese boten besonders die Vorbefunde zu fNIRS-Aktivierungsmustern im VLPFC (Ehlis et al., 2005; 2007). „Klassischerweise“ wird bei fNIRS-Messungen neuronale Aktivität durch O<sub>2</sub>Hb-Anstieg und HHb-Abfall abgebildet. Neben den „klassischen“ Befunden (Plichta et al., 2006; Obrig et al., 2000) existieren jedoch auch solche, die in aktiven Kortexarealen einen O<sub>2</sub>Hb-Anstieg ohne Veränderung des sauerstoffarmen Hämoglobins (Fallgatter & Strik, 1998) oder mit dessen parallelem Anstieg nachwiesen (Toichi et al., 2004; Ehlis et al., 2005/ 2007). Daher war es an dieser Stelle notwendig auch die Information der signifikanten HHb-Anstiege mit einzubeziehen. Im vorliegenden Fall zeigt sich, dass es tatsächlich zu einem parallelen Anstieg sauerstoffarmen und -reichen Bluts in analogen Regionen des VLPFC kam. Die Kanäle

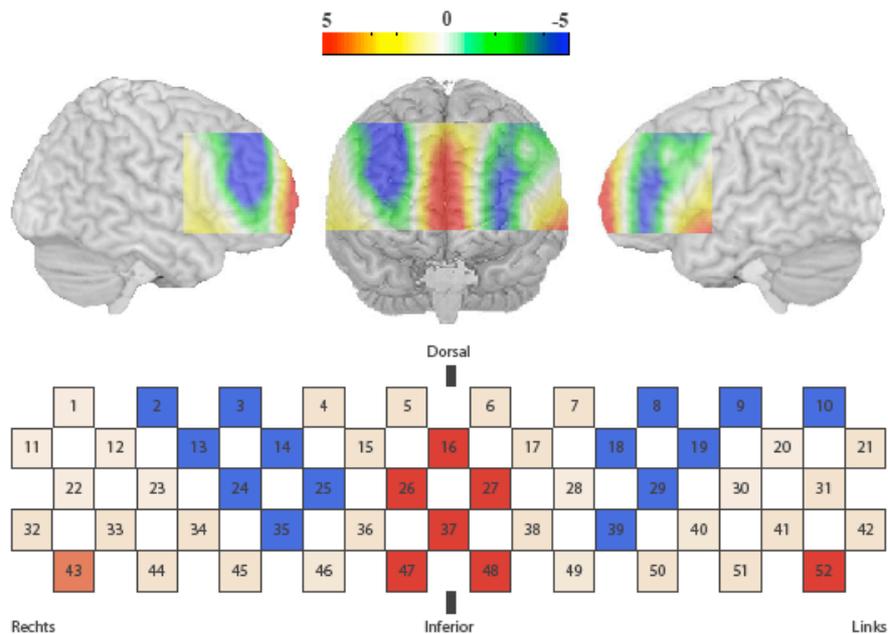
### 3. Ergebnisse

#43,52 zeigten ebenso einen Anstieg für deoxygeniertes wie #33,44,51 für oxygeniertes Hämoglobin. Zu erwähnen ist, dass der ebenfalls verzeichnete HHb-Anstieg über dem medianen Probeset (#16,26,27,37,47,48) nicht mit einem parallelen Anstieg von O<sub>2</sub>Hb einherging. Daher war hier nicht von Aktivierung auszugehen. Es existieren mehrere Erklärungsansätze, die in der Diskussion zur Interpretation herangezogen werden. Vorab sei erwähnt, dass trotz des unerwarteten Befunds von uns eine spezifische VLPFC-Aktivierung für das OWM-Paradigma postuliert wurde.

### 3. Ergebnisse



a)



b)

#### Abbildung 15: Aktivierungskarte, OWM-0

a) OWM-0, O<sub>2</sub>Hb: Aktive Bereiche mit Anstieg von Oxy-Hämoglobin über den bilateralen VLPFC Arealen

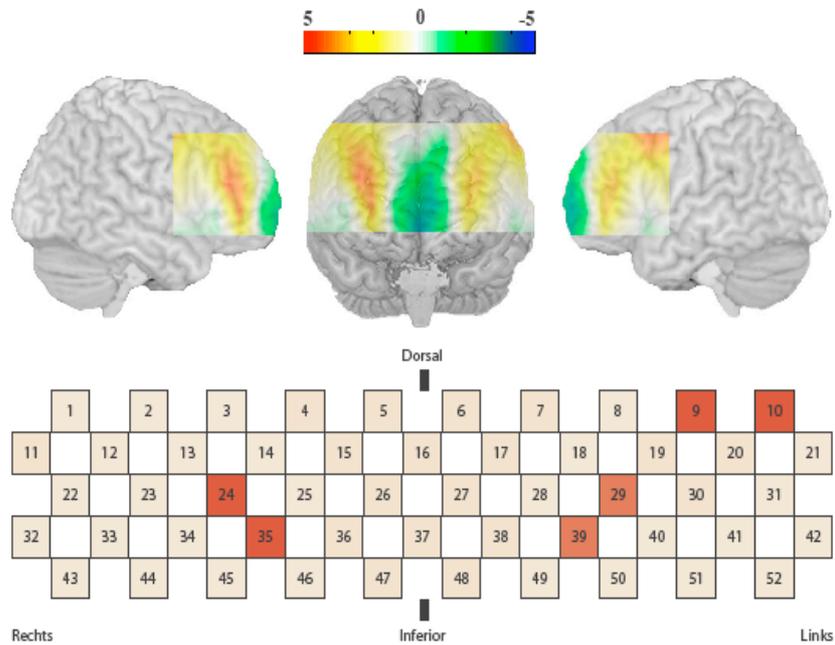
Signifikant aktive Kanäle farbig: HHb-Abfall blau, O<sub>2</sub>Hb-Anstieg rot, Vollfarbton bei  $P < 0,00096$ ; Pastellfarbton bei  $P < 0,00192$ , nicht signifikante aktive Kanäle: weiß

b) OWM-0, HHb: Achtung, rote Kanäle sind hier gleichbedeutend mit signifikantem HHb-Anstieg. Die Abbildung verdeutlicht den parallelen Anstieg von sauerstoffarmem und sauerstoffreichem Hämoglobin im VLPFC. Die im medianen Bereich gelegenen HHb-Anstiege gehen jedoch nicht mit einer Oxygenierung einher. Bilaterale Bereiche über dem DLPFC und dorsal davon gelegene obere und mittlere frontale Gyri zeigen HHb-Abfall

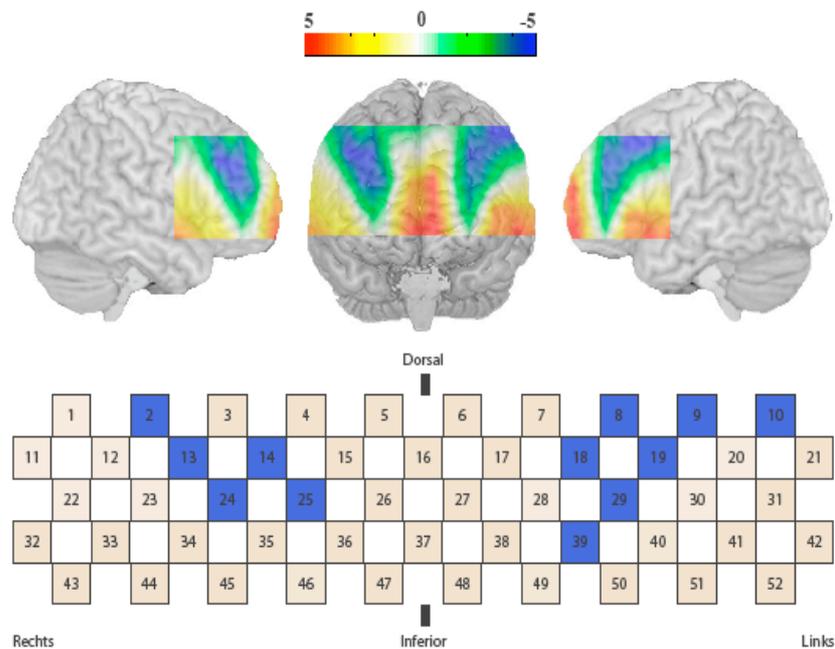
#### **3.2.4 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis versus Kontrolle**

Zur Analyse aufgabenspezifischer Aktivität wurden die WM-Paradigmen mit der Kontrollaufgabe verglichen. SWM gegen Kontrolle (SWM-KON) zeigte signifikante O<sub>2</sub>Hb-Anstiege über dem linken hinteren und dem rechten paramedianen Bereich der Messhaube (#9,10,24,35). In einem dazu spiegelbildlich gelegenen Areal auf der linken Seite erreichte der Anstieg nahezu Signifikanzniveau (#29,39). Die Bereiche sind dem superior- und medial-frontalen Gyrus und den BA 9/10 zuzuordnen. Von den aktiven Bereichen bei SWM-0 blieben nach Abzug der Arbeitsgedächtnis-unspezifischen Aktivität der Kontrollaufgabe somit regional begrenzte Zonen über dem DLPFC und dorsal davon gelegenen Gyri übrig. Für den zweiten Aktivitätsparameter galt Ähnliches: Für SWM-KON wurde in den gleichen Bereichen wie bei SWM-0 ein HHb-Abfall registriert. Jedoch waren die Befunde stärker räumlich auf den DLPFC und dorsale Haubenbereiche begrenzt. Anstieg und Abfall der beiden Durchblutungsparameter waren nahezu räumlich kongruent verteilt, mit Übereinstimmung in #9,10,24,29,39. Ein weiterer Kanal war für O<sub>2</sub>Hb signifikant, sieben weitere Kanäle für HHb. Letztere Parameter zeigten eine breitere flächige Verteilung als die durch Oxygenierung entfalteten Effekte. Der Informationszugewinn aus dem Vergleich SWM-KON offenbarte demnach deutlich, dass visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis den DLPFC und superior-frontalen Gyrus aktiviert.

### 3. Ergebnisse



a)



b)

**Abbildung 16: Aktivierungskarte SWM-KON**

**a) SWM-KON, O<sub>2</sub>Hb: DLPFC Bereiche bilden das Zentrum der Aktivität.**

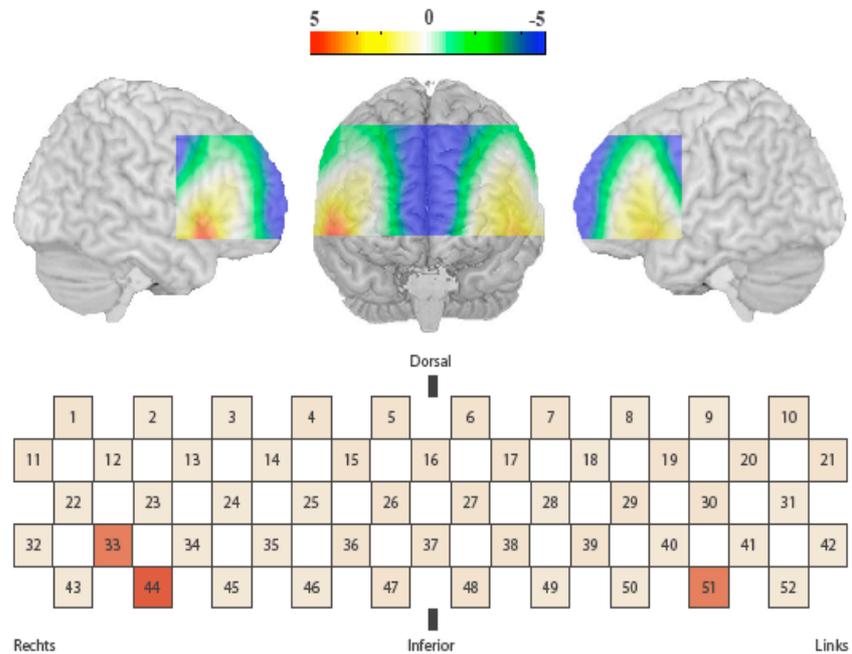
**b) SWM-KON, HHb: Der Anstieg sauerstoffreichen Bluts liegt in inferior-lateralen Bereichen des Probesets.**

Signifikant aktive Kanäle farbig: HHb-Abfall blau, O<sub>2</sub>Hb-Anstieg rot, Vollfarbton bei  $P < 0,00096$ ; Pastellfarbton bei  $P < 0,00192$ , nicht signifikante aktive Kanäle: weiß

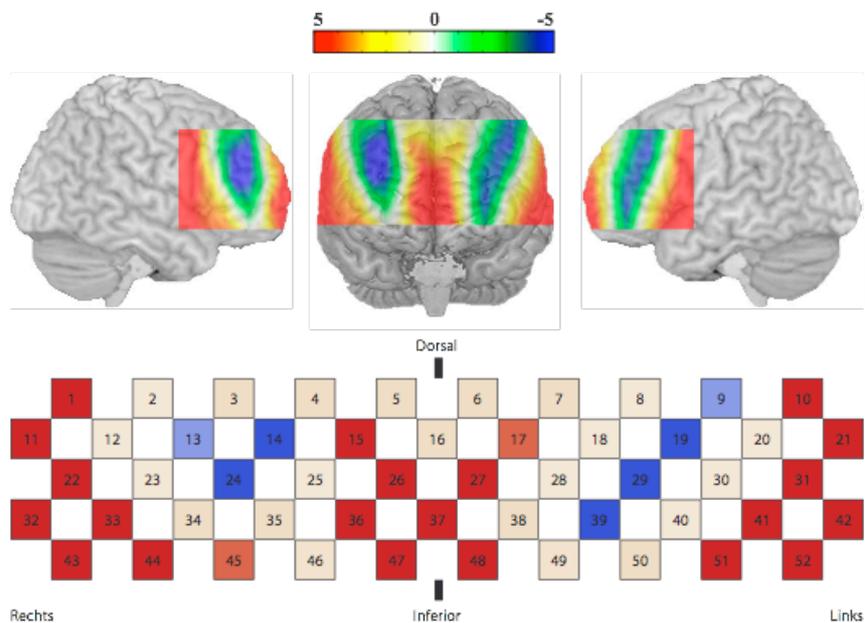
#### **3.2.5 Visuell-objektbezogenes Arbeitsgedächtnis versus Kontrolle**

Wie Abbildung 17 zeigt, lag der Anstieg von sauerstoffreichem Blut bei OWM versus Kontrolle (OWM-KON) wie beim Vergleich OWM gegen Null in Bereichen des inferior-lateralen Probesets, d.h. über den BA 45/47 des inferior-frontalen Gyrus. Von den ursprünglichen 4 Kanälen bei OWM-0 war jetzt nur noch ein Kanal rechts signifikant aktiv (#44), zwei weitere tendierten zur Signifikanz (#33,51). Die Bereiche entsprechen in der Brodmann-Einteilung BA 45/47 (Okamoto et al., 2004). Analog zu den oben genannten Besonderheiten war der HHb-Abfall räumlich vom Zentrum des O<sub>2</sub>Hb-Anstiegs getrennt. Diese Bereiche waren lokal auf bilaterale paramediane Bereiche über dem DLPFC und fronto-medialen und fronto-superioren Gyrus (BA 9/10) begrenzt. Auch hier werden wegen der fehlenden Überschneidung die Kanäle in Abbildung 17b dargestellt, über denen ein HHb-Anstieg registriert wurde. Dies geschah aus den oben erwähnten Überlegungen, dass der HHb-Parameter im Bereich des VLPFC widersprüchliche Ergebnisse in NIRS-Studien ergab (Ehrlis et al., 2005/ 2007; Yamamoto et al., 2002). Zur Determination der Aktivität im VLPFC sollten die Veränderungen beider Durchblutungsparameter in dieser Region aufgezeigt werden. Tatsächlich war wieder ein paralleler Anstieg von sauerstoffarmem und sauerstoffreichem Blut über dem VLPFC zu erkennen. Dagegen verzeichneten andere Kanäle im lateralen und medianen Messbereich einseitig HHb-Anstiege ohne gleichzeitige Zunahme von oxygeniertem Hämoglobin. OWM führte anders als SWM zu einer Aktivierung des VLPFC. Der parallele Anstieg beider vaskulären Parameter wurde als regional spezifisches vaskuläres Reaktionsmuster innerhalb des VLPFC angesehen.

### 3. Ergebnisse



a)



b)

#### Abbildung 17: Aktivierungskarte OWM-KON

a) OWM-KON, O<sub>2</sub>Hb: Inferior-lateralen Bereiche mit signifikantem oder annähernd signifikantem Anstieg sauerstoffreichen Bluts

Signifikant aktive Kanäle farbig: HHb-Abfall blau, O<sub>2</sub>Hb-Anstieg rot, Vollfarbton bei  $P < 0,00096$ ; Pastellfarbton bei  $P < 0,00192$ , nicht signifikante aktive Kanäle: weiß

b) OWM-KON, HHb: Achtung, rote Kanäle sind hier gleichbedeutend mit signifikantem HHb-Anstieg, blaue Kanäle symbolisieren in üblicher Weise den HHb-Abfall: Unter dem paramedianen und dorsalen Probeset Abfall von sauerstoffarmem Hämoglobin (#9,13,14,19,24,29,39). Über dem inferioren und lateralen Bereichen wurden HHb-Anstiege registriert. Nur in #31,44,52 gehen diese HHb-Anstiege mit O<sub>2</sub>Hb-Anstiegen einhergehen.

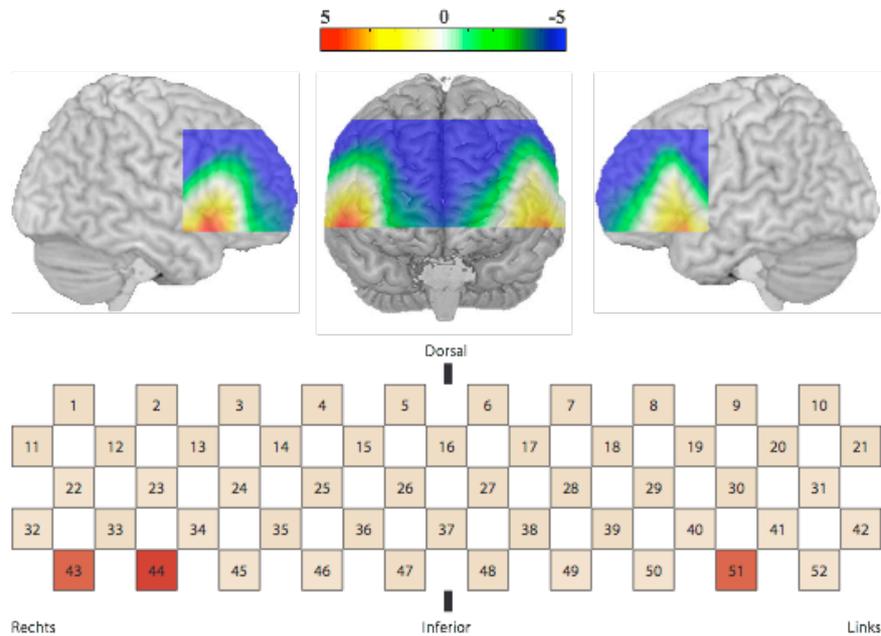
#### 3.2.6 Direkter Vergleich der Arbeitsgedächtnisaufgaben

Zuletzt wurde ein direkter Vergleich der beiden Arbeitsgedächtnisaufgaben vorgenommen, um Bereiche herauszustellen, die nur während einer der beiden Aufgaben aktiv waren. Sollte es die Kontrollaufgabe verfehlen, nur Arbeitsgedächtnis-irrelevante Aktivität hervorzurufen, sondern sich vielmehr einem der WM-Paradigmen anlehnen, könnte dies einen unvorhergesehenen Einfluss auf die Ergebnisse nehmen. Mit dem direkten Vergleich der Arbeitsgedächtnisaufgaben würde man diesen umgehen und direkt Unterschiede zwischen den beiden Aufgabentypen herausarbeiten. Manoach und Kollegen (2004) nannten den fehlenden direkten Vergleich zwischen visuell-räumlichen und visuell-objektbezogenen Aufgaben explizit als Kritikpunkt vorangehender Studien. Fehlende Nachweise aufgabenspezifischer Aktivität im präfrontalen Kortex seien möglicherweise auf Vergleiche gegen ungünstige Kontrollaufgaben zurückzuführen.

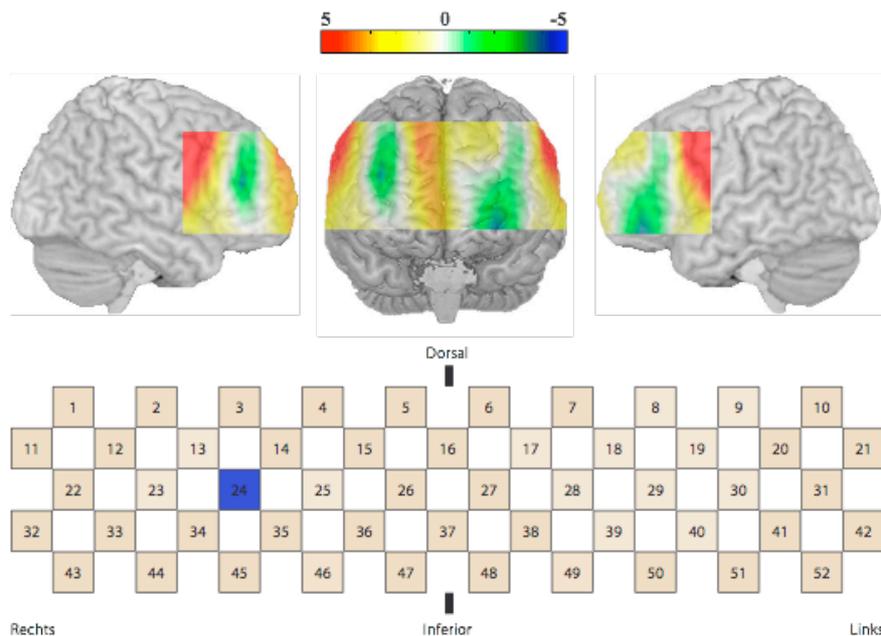
Außerdem sollte der OWM-SWM Kontrast Aufschluss über die Aktivität der visuell-objektbezogenen Aufgabe geben, die durch bereits erwähnte komplexe Veränderungen der vaskulären Parameter gekennzeichnet war.

Bei OWM-SWM blieb die bihemisphärische, leicht rechts betonte Oxygenierung in den seitlichen unteren Kanälen (#44, bei  $P < 0.00196$  auch 43/51) erhalten, was nach Okamoto et al. (2004) dem inferior-frontalen und Anteilen des mittleren temporalen Gyrus (BA 45/47/21) auf beiden Hemisphären entspricht. Für deoxygeniertes Hämoglobin verblieb ein Kanal (#24) mit signifikantem Abfall über dem rechten DLPFC. Von dem ursprünglich parallelen HHb-Anstieg über den inferior-lateralen Bereichen bei OWM blieb nach Subtraktion OWM-SWM nichts übrig (HHb-Anstiege wurden daher nicht dargestellt). Dies bestätigte letztlich, dass  $O_2Hb$ -Anstiege robuste Marker darstellen, die den Kern aktiver kortikaler Areale umfassen. Die inferior-laterale Oxygenierung wurde von uns in Übereinklang mit den oben genannten Erwägungen als OWM-spezifische kortikale Aktivität angesehen. Die fNIRS-Untersuchung offenbarte letztlich eine klare Doppeldissoziation des visuellen Arbeitsgedächtnisses im präfrontalen Kortex mit SWM-Aktivität im DLPFC und OWM-Aktivität im VLPFC.

### 3. Ergebnisse



a)



b)

#### Abbildung 18: Aktivierungskarte OWM-SWM

a) OWM-SWM, O<sub>2</sub>Hb: Es bleibt eine Oxygenierung im VLPFC beidseits zu erkennen, die für OWM-Aktivierung in diesem Bereich spricht.

b) OWM-SWM, HHb: Nach Subtraktion zeigt lediglich ein Kanal einen signifikanten HHb-Abfall. Kongruente Anstiege von O<sub>2</sub>Hb und HHb wurden nicht gemessen, weshalb keine Kanäle mit HHb-Anstieg eingezeichnet sind.

Signifikant aktive Kanäle farbig: HHb-Abfall blau, O<sub>2</sub>Hb-Anstieg rot, Vollfarbton bei  $P < 0,00096$ ; Pastellfarbton bei  $P < 0,00192$ , nicht signifikante aktive Kanäle: weiß

### 3. Ergebnisse

#### 3.3 Einfluss des COMT-Polymorphismus auf die Arbeitsgedächtnisaufgaben

Die Varianzanalyse für die Anzahl an Korrekten und die Reaktionszeiten ergab zwar einen signifikanten Haupteffekt für die Arbeitsgedächtnisbedingungen (korrekte Antworten:  $F=197.4$ ,  $df=1.729$ ,  $p<0.001$ ; Reaktionszeiten:  $F=742.7$ ,  $df=1.574$ ,  $p<0.001$ ), aber weder einen signifikanten Haupteffekt für COMT (korrekte Antworten:  $F=0.429$ ,  $df=2$ ,  $p=0.653$ ; Reaktionszeiten:  $F=0.644$ ,  $df=2$ ,  $p=0.527$ ), noch COMT\*Bedingung Interaktionseffekte (korrekte Antworten:  $F=0.824$ ,  $df=3.459$ ,  $p=0.497$ ; Reaktionszeiten:  $F=0.156$ ,  $df=3.148$ ,  $p=0.932$ ).

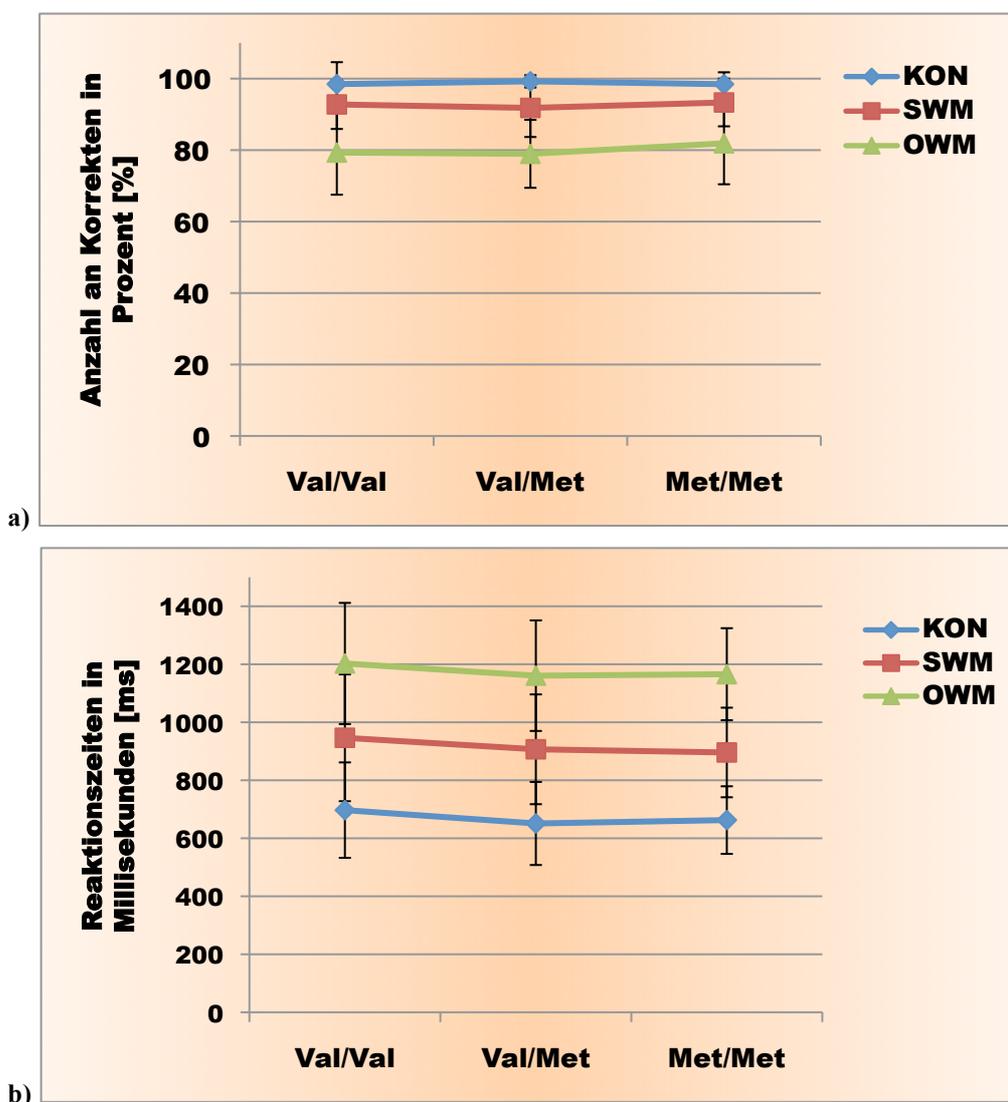


Abbildung 19: Vergleich der COMT-Val158Met-Genotypen für die Verhaltensdaten. Die Genotyp-Gruppen unterschieden sich weder in der Anzahl an Korrekten noch in den Reaktionszeiten signifikant voneinander. Zwischen den Aufgaben wurden die oben beschriebenen signifikanten Unterschiede registriert [Standardabweichungen in vertikalen Balken].

### 3. Ergebnisse

Für den Vergleich der fNIRS-Daten und Genotypen wurden 52 ANOVA (Abhängige Variable: Met/Met, Val/Met, Val/Val) gerechnet. Es wurde der Bedingungseffekt in den oben beschriebenen Kanälen nachgewiesen. Die ANOVA bestätigte nur Befunde der t-Tests, weshalb hier nicht weiter darauf eingegangen werden soll. Für die detaillierte Aufstellung aufgabenspezifischer Aktivierungsmuster sei auf Kapitel 3.2 verwiesen. Ein Haupteffekt für COMT konnte für keinen der 52 Kanäle nachgewiesen werden ( $P > 0.05$ ). Für O<sub>2</sub>Hb erreichte kein Kanal einen P-Wert  $< 0.05$  für den Interaktionseffekt. Für HHb waren P-Werte von 6 Kanälen in verschiedenen Positionen des Probesets (8, 32, 45, 49, 51, 52) unter  $p < 0.05$ . Das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur wurde von keinem der Kanäle für Interaktionseffekt erreicht ( $P > 0.00096$ ). Damit wurde kein COMT-Haupteffekt oder Bedingung\*COMT-Effekt nachgewiesen. Die Werte der einzelnen Kanäle finden sich in Anhang D (O<sub>2</sub>Hb) und E (HHb).

### 4. Diskussion

#### 4.1 Bedingungseffekt

Das Studiendesign war einer Studie von Courtney et al. (1996) angelehnt, analog zu deren Befunden konnte ein deutlicher Bedingungseffekt für die Verhaltensdaten nachgewiesen werden. Kontrolle, SWM- und OWM-Paradigma unterschieden sich signifikant in Testergebnissen und Reaktionszeiten. Es ergab sich ein linearer Zusammenhang zwischen den drei verschiedenen Aufgaben. Erwartungsgemäß wurden während der Kontrollaufgabe die meisten richtigen Antworten mit den kürzesten Reaktionszeiten erzielt. Die visuell-objektbezogene Aufgabe bildete dagegen das andere Extrem mit der niedrigsten Anzahl an korrekten Antworten und den längsten Reaktionszeiten. In der visuell-räumlichen Aufgabe erreichten die Probanden Werte die zwischen den beiden Extremen lagen.

Anders als das von Courtney und Kollegen verwendete Block-Design, beinhaltet das Event-Related-Studiendesign einen ständigen Wechsel. Dies fordert besonders bei kurzen Intervall-Abständen der Paradigmen zusätzliche neuronale Aktivität. Diese so genannten „switch costs“ liegen darin begründet, dass sich ein neuronales System nicht im optimal vorbereiteten Zustand für die neue Aufgabe befindet, was sich meist in schlechterer Aufgabenlösung niederschlägt (Kimberg et al., 2000). Darin liegt möglicherweise die Begründung, warum Probanden in der Vorläuferstudie im Durchschnitt bessere Ergebnisse in den Verhaltensdaten erzielten. Andere mögliche Erklärungen sind die Größe, das niedrigere Durchschnittsalter und das hohe Schulbildungsniveau der vorliegenden Stichprobe.

Zahlreiche Befunde beschreiben die Schwierigkeit, Aufgabenstellungen für SWM- und OWM-Paradigmen zu entwickeln, die einerseits die gleichen Stimuli verwenden und andererseits den gleichen Schwierigkeitsgrad besitzen (Belger et al., 1998; Manoach et al., 2004; McCarthy et al., 1996; Olivieri et al., 2001; Nystrom et al., 2000). Manoach et al. (2004) verwendeten beispielsweise irreguläre zweidimensionale Formen, die sie parallel einblendeten und nach einem Verzögerungsintervall mit einem vierten Stimulus abgleichen ließen. So sollten möglichst unabhängig von komplexen kognitiven Mechanismen aufgabenspezifische Areale identifiziert werden. Trotzdem unterschieden sich die Reaktionszeiten und Anzahl an korrekten Antworten der OWM- und SWM-Aufgaben signifikant voneinander, sprich die Aufgabentypen waren unterschiedlich

## 4. Diskussion

schwer. In unserer Studie gab es ähnliche Effekte: Der Test war mit komplexen visuellen Stimuli konzipiert. Zudem wurden die Stimuli auch nicht wie bei Manoach und Kollegen parallel sondern versetzt präsentiert, so dass von einer ausreichenden Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses auszugehen ist. Da nach den Verhaltensdaten zu folgern das OWM- schwieriger als das SWM-Paradigma war, sind quantitative Vergleiche der beiden Aufgabenstellungen kritisch zu hinterfragen (Belger et al., 1998).

Obwohl subjektive Erfahrungsberichte nicht systematisch erfasst wurden, fiel während der Untersuchung auf, dass Probanden häufig gleiche Lösungsstrategien angaben. Bei visuell-räumlichen Aufgaben fußte sie darauf, ein imaginäres Dreieck mit den 3 besetzten Kästchen auf den Ecken zu bilden und mit dem vierten Stimulus zu vergleichen. Bei der visuell-bildlichen Aufgabe häuften sich die Berichte über eine wortbasierte Lösungsstrategie. Den Einzelgesichtern wurden dabei Attribute wie „der Bärtige“ oder „der Böse“ zugewiesen. Da keine systematische Erfassung dieser individuellen Lösungsstrategien erfolgte, kann man nur vermuten, dass diese subvokalen Assoziationen und imaginierten Konfigurationen zur Ökonomisierung der Gedächtnisleistung bei komplexen visuellen Stimuli dienen. Erfahrungsberichte dieser Art sind nicht unbekannt. Gleiche Lösungsstrategien wurden in Studien beschrieben, die lediglich irreguläre Formen und keine Gesichter verwendeten (Manoach et al., 2004; Belger et al., 1998). Diese Art von Strategiebildung sollte künftig zur Analyse möglicher Auswirkungen auf die PFC-Aktivität systematisch in einem Fragebogen erfasst werden.

### 4.2 Aktivierungskarten

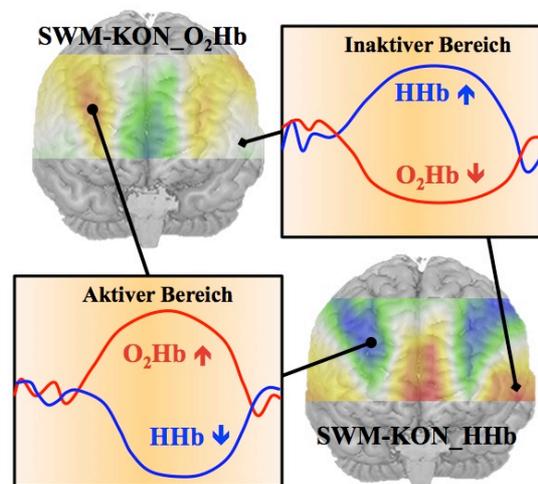
Das von Courtney und Kollegen (1996) entlehnte Design der aktuellen Studie war darauf ausgelegt, speziell aufgabenspezifische kortikale Aktivierungen zu testen. Folglich erwarteten wir ein Verteilungsmuster im PFC mit aktiven Arealen in dorsalen paramedianen und lateralen Bereichen des Probesets für SWM-Aufgaben. Andererseits sollten während der OWM-Aufgaben die inferior-lateralen Bereiche der Messhaube aktiviert werden. Dieses aufgabenspezifische Verteilungsmuster konnte mit der fNIRS-Methode gut nachgewiesen werden.

## 4. Diskussion

Für SWM ließen die Bildgebungsdaten eine klare Interpretation zu. Über den dorsalen paramedianen und lateralen Bereichen ergab sich die typische Konstellation neuronaler Aktivität mit Anstieg von sauerstoffreichem und Abfall sauerstoffarmen Hämoglobins. Auf der Grundlage der Arbeit von Okamoto et al. (2004) ließen sich diesen Bereichen anatomische Korrelate im superioren und mittleren frontalen Gyrus (BA 9/10, Anteile von 46) zuordnen. Die SWM-aktiven Kanäle in den äußersten dorsolateralen Bereichen des Messareals überschritten sich teils mit dem kleinen Areal, das in der Kontrollaufgabe signifikante Oxygenierung zeigte. Dies scheint weder bei der Kontroll- noch SWM-Aufgabe auf der Generierung willkürlicher Blicksakkaden zu beruhen, da sich eine solche lokale Aktivität entsprechend auch in der OWM-Aufgabe zeigen müsste. Wie Courtney et al. (1998) bereits herausstellten, liegt das frontale Blickzentrum (engl. ‚frontal eye field‘ oder FEF), welches diese Sakkaden initiiert im Gyrus präzentralis des humanen Kortex dorsal des aktuellen 30\*6 cm Messvolumens. Für die Aktivierung in den äußersten dorsalen Ecken der Messhaube bieten sich drei Überlegungen an. Einerseits könnte sie auf Bewegungsinitiation innerhalb des prämotorischen Kortex zurückgeführt werden, dessen Bereiche in enger Lagebeziehung zu präfrontalen Arealen des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses stehen. Demnach wären Kontrolle und SWM verschieden. Aktivierung in den hinteren Eckbezirken bildete dann die gemeinsame „Endstrecke“ der Aufgaben ab, hinter der die Initiation der Antwortreaktion zu vermuten wäre. Eine solche Bewegungsinitiierung würde man aber auch bei dem anderen Aufgabentyp erwarten, da immer die gleiche motorische Antwortreaktion gefordert wurde. Da jedoch OWM nicht zu Aktivität über der dorsolateralen Messhaube führte, scheint diese nicht auf Bewegungsinitiierung zu beruhen. Wenn sich andererseits Kontroll- und SWM-Aufgabe in Ansätzen glichen, könnte man schlussfolgern, dass die Kontrollaufgabe visuell-räumliche Aktivität benötigte. Dabei sei darauf hingewiesen, dass sich die aktiven Kanäle während Kontrolle und SWM zwar in direkter Nachbarschaft befanden, jedoch bis auf einen Kanal nicht identisch waren. Unter Berücksichtigung des begrenzten räumlichen Auflösungsvermögens könnte es sich um komplett unterschiedliche Prozesse während beider Aufgaben handeln. Letztlich scheint dies die einfachste und plausibelste Erklärung zu sein. Kontrollaufgabe und SWM-Aufgabe beanspruchten den PFC unterschiedlich, die Kontrollaufgabe zeigte keine SWM-typische Aktivität. Die

#### 4. Diskussion

Vergleiche der Einzelaufgaben gegen Baseline zeigten ebenso wie die Vergleiche der Arbeitsgedächtnisaufgaben gegen die Kontrollaufgabe, dass der Großteil der Aktivität für die SWM-Aufgabe über den paramedianen DLPFC Abschnitten lag, die entsprechend als SWM-spezifisch angesehen werden dürfen. Die Kontrollaufgabe hatte keinen entscheidenden Einfluss auf die Evaluation des aufgabenspezifischen Organisationsprinzips. Die von Courtney und Kollegen (1998) postulierte Forderung, dass sich visuell-räumliches und visuell-bildliches Arbeitsgedächtnis in separaten Bereichen des PFC abspielen, darf als erfüllt betrachtet werden, was aus den Vergleichen SWM-KON, OWM-KON und besonders OWM-SWM ersichtlich wurde.



**Abbildung 20: Aktive Bereiche des DLPFC mit O<sub>2</sub>Hb-Anstieg und HHb-Abfall für SWM-Aufgaben**  
Über dem dorsolateralen PFC zeigten sich während der SWM-Aufgabe die „klassischen“ Veränderungen der Durchblutungsparameter, die aktive Bereiche kennzeichnen.

OWM führte im Gegensatz zu den genannten Aufgaben zu signifikanter Oxygenierung des inferior-lateralen Probesets über BA 45/47 und Anteilen von BA 44. Diese Bereiche wurden vereinbar mit Vorbefunden (Courtney et al., 1997/1998; Oliveri et al., 2001) als aufgabenrelevant angesehen. Vorliegende Befunde stützen die Hypothese einer Dissoziation des visuellen Arbeitsgedächtnisses innerhalb des PFC im Sinne des aufgaben-spezifischen Modells. Die aktuellen Ergebnisse ergaben keine Widersprüche, die als Anzeichen einer prozessspezifischen Gliederung gewertet werden könnten. Der Test war als reines Arbeitsgedächtnisparadigma konzipiert und erforderte bei beiden Aufgabenstellungen Manipulation. Untersuchungen, die eine prozessspezifische Hypothese stützten, verwendeten einerseits reine Kurzzeitgedächtnistests ohne Beanspruchung der Zentralen Exekutiven im Vergleich zu typischen manipulativen

## 4. Diskussion

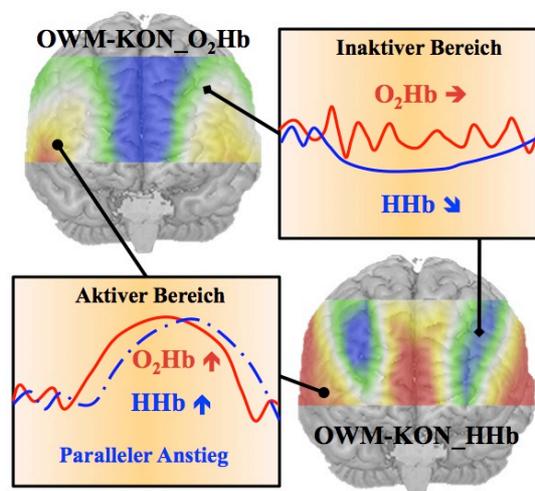
Arbeitsgedächtnisparadigmen wie dem N-Back-Test. Manoach et al. (2004) weisen darauf hin, dass der PFC durch Manipulation mehr als durch reine Speicherung von Information aktiviert wird. Zudem würde kontinuierliches Auffrischen gespeicherter Information unabhängig von der Art der Stimuli und der regionalen Aktivierungen zusätzlich neuronale Netzwerke im PFC beanspruchen. Der gewählte Test beeinflusst demnach entscheidend die Ergebnisse in Bezug auf die getestete Hypothese (siehe Kapitel 1.2). Die vorliegende Studie sollte die aufgabenspezifische Hypothese testen. Sie unterschied nicht zwischen Arbeitsgedächtnis und Kurzzeitgedächtnis und war nicht auf die Evaluation eines prozessspezifischen Organisationsprinzips ausgelegt. Was für eine Rolle letzteres für die Gliederung des präfrontalen Kortex spielt, bleibt demnach offen.

Dass die Effekte von Abfall bzw. Anstieg deoxygenierten Hämoglobins während der verschiedenen Aufgaben räumlich weiter ausgedehnt waren als die begrenzten Veränderungen des sauerstoffgesättigten Hämoglobins, war ein unvorhergesehener und schwierig interpretierbarer Befund. Gemeinhin wird das Gegenteil angenommen. Veränderungen des sauerstoffreichen Hämoglobins stellten sich in zahlreichen Studien (Schecklmann et al., 2007; Plichta et al., 2006/ 2007; Herrmann et al., 2006) ausgeprägter und weniger lokalisiert dar, während HHb-Veränderungen regional-spezifischer waren. Plichta und Kollegen (2007) schrieben dem O<sub>2</sub>Hb-Parameter eine Rolle als „räumlicher Filter“ zu, der dazu dient generell aktive Zonen über dem Probeset zu erkennen, während der HHb-Parameter mit seinem höheren „Auflösungsvermögen“ eher dazu dient aktive Bereiche räumlich besser einzugrenzen. Gleichzeitig kennzeichnet letzteren vaskulären Parameter aber eine schlechtere interindividuelle Reproduzierbarkeit (Plichta et al., 2006). O<sub>2</sub>Hb wird also als der robustere, weniger störanfällige Messwert, HHb andererseits als der spezifischere (da lokal begrenzt) Parameter angesehen (Obrig & Villringer, 2003; Strangman et al., 2002a). Warum die Veränderungen des deoxygenierten Hämoglobins für die Kontrollaufgabe, SWM und OWM ausgeprägter waren als die des oxygenierten Hämoglobins, lässt sich nicht klären. Es kann nur spekuliert werden, ob es aufgrund weitgreifender venöser Dilatation zu Verdünnung oder Abtransport insbesondere des deoxygenierten Hämoglobins kam, weshalb die Schwankungen dieses Parameters weiter gestreut lagen als die O<sub>2</sub>Hb-Veränderungen. Künftige fNIRS-Studien, insbesondere solche, die das

## 4. Diskussion

Arbeitsgedächtnis untersuchen, sollten auf diese ungewöhnliche Konstellation achten, um die Veränderungen der NIRS-Parameter, die mit der neurovaskulären Kopplung einhergehen, besser zu verstehen.

Auf den ersten Blick schwierig interpretierbar erschien auch der parallele HHb-Anstieg über dem inferior-lateralen Bezirk während OWM. Ein solches Muster läuft der klassischen Aktivitätskonstellation in der fNIRS zuwider, denn in Folge der lokalen Hyperperfusion würde man einen O<sub>2</sub>Hb-Anstieg gepaart mit einem HHb-Abfall erwarten.



**Abbildung 21: Synchroner O<sub>2</sub>Hb- und HHb-Anstieg im inferior-lateralen Probeset bei OWM-Aufgaben**

Während der OWM-Aufgabe führte neuronale Aktivität durch neurovaskuläre Kopplung zu einem untypischen parallelem Anstieg der beiden vaskulären Parameter im unteren seitlichen Probeset. Bereiche des DLPFC zeigten keine Aktivität während OWM (kein O<sub>2</sub>Hb-Anstieg, unspezifischer HHb-Abfall).

Es existieren Vorbefunde in der fNIRS Literatur, die mit ähnlichen Problemen konfrontiert waren. Die Mehrheit der Studien geht zwar von einer klassischen Aktivitätskonstellation der Durchblutungsparameter aus (Herrmann et al., 2006; Plichta et al., 2006; Obrig et al., 2000), aber es existieren auch Studien, die eine wechselnde Antwort (Fallgatter & Strik, 1998) oder einen Anstieg (Toichi et al., 2004; Ehliis et al., 2005/ 2007) von HHb in der Zone neuronaler Aktivität fanden. Letztere Untersuchungen wurden im gleichen Labor mit dem Vorläufermodell des aktuell verwendeten ETG 4000 ausgeführt. Die Vermutung, dass es sich damals bei den parallelen HHb-Anstiegen über dem inferior-lateralen PFC um Geräte-spezifische Messartefakte handelte (Ehliis et al., 2005), erscheint aufgrund der Ergebnisse der

## 4. Diskussion

aktuellen Studie unwahrscheinlich. Vielmehr scheinen spezielle regionale Gegebenheiten entscheidenden Einfluss auf beide vaskuläre Parameter zu haben, sodass sich diese nicht zwangsweise umgekehrt proportional zueinander verhalten und Befundinterpretationen nur in Zusammenschau beider vaskulärer Parameter zulässig sind.

Eine Studie von Watanabe et al. (1998) zeigte, dass ein Wortwiederholungstest im Bereich des linken superior-temporalen Kortex das „klassische“ oben beschriebene Aktivitätsmuster zeigte, während gleichzeitig die Optoden über dem ebenfalls aktiven linken inferior-frontalen Broca Areal (BA 44) einen Anstieg des totalen Hämoglobins, O<sub>2</sub>Hb und HHb registrierten. Ähnliches gilt für Ehlis et al. (2005 und 2007), die in einem Stroop-Test und einem Verbal-Fluency-Test den inferior-lateralen PFC untersuchten. Auch hierbei kam es zu einem parallelen Anstieg sauerstoffarmen und sauerstoffreichen Hämoglobins. Für diese Befunde existieren zwei mögliche Erklärungsansätze: Eine Hypothese besagt, dass der HHb-Gehalt von zwei Parametern abhängt: Einerseits wird er von Unterschieden der Oxygenierung venösen Bluts bestimmt. Andererseits wird er durch Dilatation venöser Blutleiter aufgrund von Sauerstoffmangel und damit durch das venöse Blutvolumen beeinflusst. Wenn durch Hyperperfusion venöses Blut mehr O<sub>2</sub>Hb trägt und dieser Effekt den Erweiterungseffekt venöser Kapazitätsgefäße überwiegt, dann fällt HHb. Das Gegenteil ist der Fall, wenn venöse Gefäßerweiterung größere Auswirkungen hat als die Hyperoxygenierung. In diesem Fall steigt das gemessene sauerstoffarme Blut. Konsequenterweise wäre dann O<sub>2</sub>Hb in der Nah-Infrarot Spektroskopie der stabilere Parameter, da er unabhängig von diesen Effekten ist (Hoshi et al., 2001).

Der Hypothese entsprechend wären in unserer Untersuchung die Areale unter der dorsolateralen Messhaube durch geringe venöse Dilatation gekennzeichnet und dementsprechend beruhte der O<sub>2</sub>Hb-Anstieg und HHb-Abfall dort auf der Hyperperfusion während dem SWM-Paradigma. Gleichzeitig fand sich im unteren seitlichen Messvolumen während der OWM-Aufgabe neuronale Aktivität, die hier aber aufgrund starker venöser Dilatation zu einem parallelen „paradoxen“ O<sub>2</sub>Hb- und HHb-Anstieg führte.

Eine zweite Theorie führt die widersprüchlichen Befunde auf lokal spezifische vaskuläre Gegebenheiten im Broca Areal zurück. Yamamoto et al. (2002) kombinierten

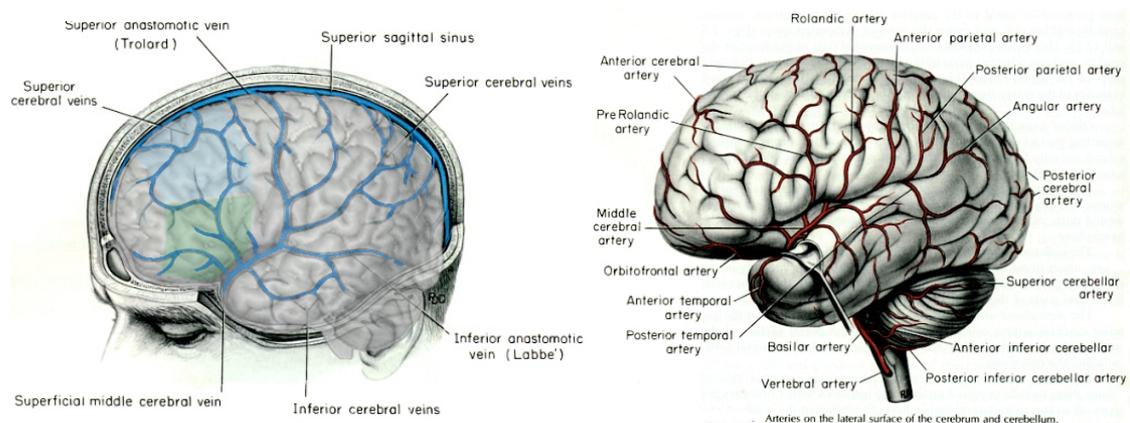
#### 4. Diskussion

fMRT und fNIRS, um die Korrelation von HHb, O<sub>2</sub>Hb und BOLD-Signal zu analysieren. Die Forschergruppe zielte mit ihren Messungen auf das Broca Areal und den temporalen Gyrus. Es fand sich eine stabile Übereinstimmung zwischen O<sub>2</sub>Hb-Anstieg und BOLD-Signal in aktiven Zonen, der HHb-Parameter korrelierte jedoch nur mäßig mit den MRT-Befunden. Für die Entstehung des BOLD-Signals wird eine Reduktion der Feldinhomogenität aufgrund eines HHb-Abfalls angenommen. So wurde beispielsweise eine Übereinstimmung zwischen BOLD-Signal, HHb-Abfall und O<sub>2</sub>Hb-Anstieg über dem primärmotorischen Kortex während Fingerbewegung nachgewiesen (Huppert et al., 2006; Mehagnoul-Schipper et al., 2002). Änderungen des O<sub>2</sub>Hb sind aufgrund seiner diamagnetischen Eigenschaften im fMRT nicht sichtbar. Dennoch fanden einige Studien eine paradoxe Korrelation zwischen dem BOLD-Signal und einem Anstieg des sauerstoffreichen Hämoglobins bei gleichzeitig mäßiger Korrelation mit dem HHb-Parameter. Dabei spielen einerseits messtechnische Aspekte eine Rolle (Huppert et al., 2006; Strangman et al., 2002b), andererseits fußen die Befunde auch auf unterschiedlichen anatomischen Gegebenheiten. Yamamoto und Kollegen (2002) teilten Kortexregionen in zwei Kategorien ein. Die Erste ist durch vornehmlich kleine Blutgefäße, die Zweite durch größere venöse Blutleiter gekennzeichnet. Neuronale Aktivität bewirkt nicht nur eine lokale Hyperperfusion, sondern auch eine Gefäßdilatation, wodurch sich auch das perikapilläre Gefäßbett erweitert. Aus dieser Zunahme des perikapillären Raums resultiert eine erhöhte Diffusionskapazität, die wiederum vergleichbar dem HHb-Abfall eine Zunahme des BOLD-Signals nach sich zieht. Dieser Effekt wirkt sich in kapillarreichen Gebieten mehr als HHb-Veränderungen auf eine Zunahme des fMRT-Signals aus. Die zeitgleiche fNIRS-Messung registrierte in solchen Gebieten ein Aktivitätsmuster mit O<sub>2</sub>Hb- und HHb-Anstieg. Daraus folgerte die Forschergruppe, dass in kapillarreichen Regionen wie dem inferior-frontalen Gyrus BOLD und O<sub>2</sub>Hb-Anstieg gut mit Aktivierung korrelieren, auch wenn ein Anstieg des sauerstoffarmen Hämoglobins zu verzeichnen ist.

Aktivität in Bereichen um größere Blutleiter, wie der primären Hörrinde (Gyrus temporalis superior) kennzeichnet dagegen das „klassische“ fNIRS-Muster. Das BOLD-Signal korreliert hier mit einem O<sub>2</sub>Hb-Anstieg und HHb-Abfall, da die oben genannten Effekte vernachlässigbar sind (Yamamoto et al., 2002).

## 4. Diskussion

Die vorliegenden Befunde zum visuellen Arbeitsgedächtnis lassen sich nach dieser funktionell-anatomischen Unterscheidung wie folgt einordnen. Unter den seitlichen inferior-lateralen Bereichen des Probesets lagen Bereiche des inferior frontalen Gyri mit BA 45/47 und das Broca-Areal 44 (Okamoto et al., 2004). Diese Bereiche sind nach Yamamoto et al. (2002) definiert als kapillarreiche Bezirke. Während die NIRS für die Effekte der perikapillären Erweiterung „blind“ ist, zeigte sich für die vaskulären Parameter oxy- und deoxygeniertes Hämoglobin demnach ein „paradoxes“ Aktivitätsmuster während der OWM-Aufgabe.



**Abbildung 22: Verteilung der venösen Blutleiter und arteriellen Gefäße im Gehirn**  
**Im inferior-frontale Gyri liegen vornehmlich kleine Blutleiter und Kapillare während in Bereichen der Hörrinde (Gyrus temporalis superior) dagegen große Gefäße in Nachbarschaft zu A./V. cerebri media liegen.**  
[modifiziert nach <http://www.indstate.edu/thcme/anderson/neurotext/bloodlec.html>]

Es stellt sich die Frage, warum die SWM-aktiven Bereiche nach diesem Schema „klassische“ Durchblutungsmuster zeigten. Die aktiven Bereiche lagen während der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe über der dorsolateralen Messhaube (DLPFC). Nach unserem Kenntnisstand existieren keine Daten, die eine kombinierte fMRT-NIRS-Messung in diesem Areal vorgenommen haben. Möglicherweise liegen in diesem Bereich größere Äste der Arteria und Vena cerebri media, die von einem typischen O<sub>2</sub>Hb-Anstieg und HHb-Abfall gekennzeichnet waren. Eine Kategorisierung dieses Areals in einen „kapillarreichen“ oder „venösen“ Typ kann an dieser Stelle nicht getroffen werden.

Da der HHb-Parameter letztlich kontrovers diskutiert wird (Obrig et al., 2000), verbanden wir kognitive Aktivität in Folge neurovaskulärer Kopplung mit O<sub>2</sub>Hb-Anstiegen, die unter oben genannten Umständen mit verschiedenen Veränderungen des

## 4. Diskussion

HHb-Parameters einhergingen. Somit ließen sich zwei Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen ziehen. Erstens ließen sich die Befunde zur Organisation des visuellen Arbeitsgedächtnisses im präfrontalen Kortex gut mit denen von Courtney et al. (1996; 1998) vereinbaren, sodass von einer SWM-spezifischen Aktivität im DLPFC und einer OWM-spezifischen Aktivität im VLPFC auszugehen ist. Damit erscheint eine aufgabenspezifische Organisation im PFC nachvollziehbar.

Zweitens lassen sich die mit dem „klassischen“ Bild der neurovaskulären Kopplung unvereinbaren Befunde des HHb-Parameters auf spezielle Gefäßreaktionsmuster zurückführen, die sich auf Besonderheiten der Gefäßanatomie und Gefäßphysiologie gründen. NIRS-Studien, die den inferior-lateralen PFC untersuchen, müssen diesen Effekten bei der Konzeption von Paradigmen und der Befundinterpretation Rechnung tragen, um die Ergebnisse korrekt in die aktuelle Kontroverse über die funktionellen Organisationsprinzipien des präfrontalen Kortex einordnen zu können. Rückschlüsse auf Aktivierung lassen sich nur in der Zusammenschau beider vaskulärer Parameter treffen. Dies kann zu eindeutig interpretierbaren Befunden führen, aber auch zu vordergründigen „Widersprüchlichkeiten“. Diese „Bivariabilität“ ist nicht so sehr ein Nachteil der fNIRS gegenüber anderen „unvariablen“ Verfahren (fMRT, PET), als vielmehr ein Aspekt, der das Verständnis letzterer Methoden erweitert (siehe Yamamoto et al., 2002).

### 4.3 COMT und Arbeitsgedächtnis

Es existieren zahlreiche Untersuchungen bezüglich des COMT-Polymorphismus und des Arbeitsgedächtnisses. Eine Hypothese beschreibt einen linear proportionalen Alleldosiseffekt der COMT zur Arbeitsgedächtnisfunktion (Egan et al., 2001; Goldberg et al., 2004; Malhotra et al., 2002; Ho et al., 2005; Bertolino et al., 2006; Raz et al., 2009). Andere Studien postulieren, dass der COMT-Polymorphismus nicht alleine, sondern in Interaktion mit anderen Genvariationen Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis nimmt (Caldú et al., 2007; Bertolino et al., 2006; Raz et al., 2009). Die zentrale Bedeutung des Dopamins im PFC und des COMT innerhalb des Dopaminabbaus steht außer Frage.

Die vorliegende Studie verfehlte es, einen signifikanten Zusammenhang zwischen den COMT-Genotypen und den Verhaltensdaten und den Daten der funktionellen

## 4. Diskussion

Bildgebung nachzuweisen. Weder bei der Anzahl an Korrekten, noch den Reaktionszeiten oder den regionalen kortikalen Durchblutungsmustern zeigte sich ein Unterschied zwischen den drei Genotyp-Gruppen.

Ein Erklärungsansatz dafür liegt möglicherweise in der Beschaffenheit der untersuchten Stichprobe. Eine aktuelle Verhaltensstudie von Raz und Kollegen (2009) an einem gesunden Kollektiv wies einen COMT-Effekt, ebenso wie einen Alter\*Leistungs-Effekt auf ein typisches Arbeitsgedächtnisparadigma nach. Die Stichprobe umfasste 158 Probanden bei einem Durchschnittsalter von 58 Jahren. Im Gegensatz zu dieser und den oben beschriebenen Studien setzte sich unsere Untersuchungsgruppe homogen aus meist jungen gesunden Personen zusammen, die alle über einen höheren schulischen Abschluss verfügten. Somit waren Umfang und Art des Probandenguts am ehesten demjenigen der Studie von Caldú und Kollegen (2007) vergleichbar, die einen Interaktionseffekt des COMT-Polymorphismus mit dem Dopamintransporter-Polymorphismus (DAT-Polymorphismus) postulierten. In deren N-Back-Test zeigte sich kein signifikanter COMT- oder DAT-Haupteffekt auf regionalen Blutfluss und Testleistung. Dagegen demarkierte ein additiver Effekt der beiden Gene bei gesunden Probanden signifikant unterschiedliche Durchblutungsmuster im DLPFC. Niedrigere Genaktivität von COMT und DAT führte zu einer geringeren, effizienteren regionalen Durchblutung. Die Bedeutung von Gen-Interaktionen wurde durch neue Ergebnisse einer Verhaltensstudie von Stelzel und Kollegen (2009) unterstrichen. Die Untersuchung trug der Hypothese eines dopaminergen fronto-striatalen Netzwerks Rechnung. Es wurden der COMT-Polymorphismus als Determinante der präfrontalen Aktivität und der Dopaminrezeptor D2 (DRD2)-Polymorphismus als Determinante im Striatum betrachtet. Das DRD2-Gen bewirkt in einer Genvariante (A1-positiv) eine 30 % geringere DRD2-Rezeptordichte als in der A1-negativen Variante (Reuter et al., 2005). Die Forschergruppe berichtete über einen COMT-DRD2-Interaktionseffekt für Teilaspekte des Arbeitsgedächtnisses. Ein Haupteffekt zeigte sich für keinen der Polymorphismen. Die Untersuchung beinhaltete reine Kurzzeitgedächtnistests, sowie Tests für Manipulation und Inhibition aufgabenirrelevanter Information. Der gefundene genetische Einfluss erstreckte sich nur auf Manipulation und nicht auf einfachen Kurzzeitspeicher. Das Erklärungsmodell von Stelzel und Kollegen besagte, dass eine Zunahme des extrazellulären Dopamins aufgrund verminderten Abbaus (Val-Träger)

## 4. Diskussion

zusammen mit einer Zunahme der D2-Rezeptordichte (A1-negative Träger des DRD2-Polymorphismus) zu besserem Abschneiden bei Manipulations-Aufgaben führt. Die Studie weist daraufhin, dass bei der Analyse genetischer Einflüsse mehrere Polymorphismen und gleichzeitig mehrere Teilaspekte des Arbeitsgedächtnisses zu kontrollieren sind. So ließen sich negative Befunde dadurch erklären, dass Testverfahren ohne zentralexekutive Komponente gewählt wurden oder Interaktionseffekte unbeachtet blieben (Stelzel et al., 2009). Die Ergebnisse der aktuellen Studie stehen in einer Linie mit diesen Befunden. Die verwendete Arbeitsgedächtnisaufgabe beanspruchte zentralexekutive Fähigkeiten wie Manipulation und Inhibition, die eine genetische Determination erwarten lassen. Ein Einfluss durch einen einzelnen Polymorphismus (COMT) auf die Verhaltensdaten konnte nicht nachgewiesen werden.

In Übereinstimmung mit der Forderung, genetische Einflüsse auf zerebrale Aktivitätsmuster zu prüfen, wurden von uns mit der fNIRS mögliche Kompensationsmechanismen durch vermehrte kortikale Durchblutung ausgeschlossen. Der fehlende Nachweis lag möglicherweise an den geringen statistischen Effekten der COMT als einzelnen betrachteten Polymorphismus und in der homogenen Stichprobe mit niedrigem Durchschnittsalter und hohem Bildungsniveau. Als Konsequenz der genannten Fallstricke wäre die Einbindung weiterer Polymorphismen in künftige Analysen nötig. Im gleichen Zug müsste die Stichprobe erweitert werden, um eine ausreichende Größe der genetischen Subgruppen zu gewährleisten. Die am Testparadigma beteiligten Teilprozesse (Speicherung, Abgleich, selektive Aufmerksamkeit) müssten explizit variiert und dahingehend geprüft werden, ob der COMT-Polymorphismus allein oder in Interaktion den genetisch determinierenden Faktor darstellt.

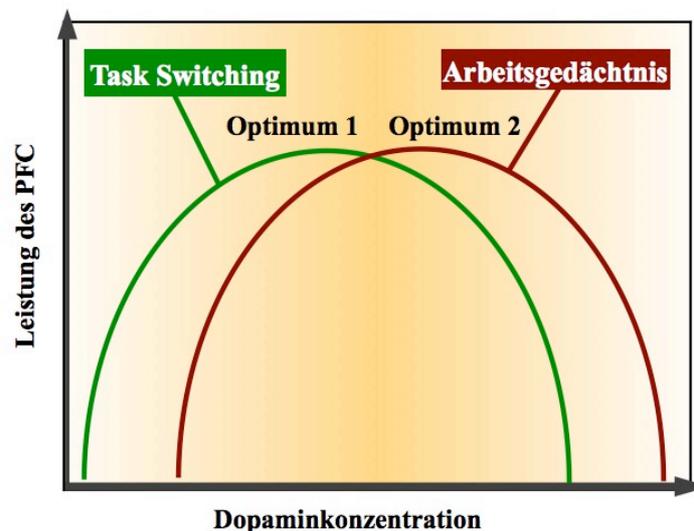
Bezüglich der komplexen dopaminergen präfrontalen Modulation sprechen Cools und Robbins (2004) von einer „Chemistry of an adaptive mind“. Diese steuert die komplexen kognitiven Mechanismen im PFC und gewährleistet so den Ablauf von teils gegenläufigen neuronalen Prozessen. So liegt wohl die gängigste Erklärung für den fehlenden COMT-Arbeitsgedächtnis-Effekt im verwendeten Aufgabendesign begründet. Der vorliegende „item recognition“ Test erforderte zwei spezielle kognitive Vorgänge, Arbeitsgedächtnis und Aufgabenwechsel (engl. task-switching, TS), die

## 4. Diskussion

durch unterschiedliche dopaminerge Dynamik (Cools & Robbins, 2004) gekennzeichnet sind.

Jede Aufgabe in sich war eine reine Arbeitsgedächtnisaufgabe, die entweder visuell-räumliche oder visuell-objektspezifische Aspekte prüfte. Durch die pseudorandomisierte Anordnung der Einzelaufgaben im Event-Related-Design waren Aufgabenwechsel vorprogrammiert und gewünscht. Dies erfordert eine ständige kognitive Flexibilität bezüglich veränderter Untersuchungsbedingungen.

Wie bereits erwähnt folgt der Zusammenhang zwischen kognitiven Leistungen und Dopaminspiegel im PFC teils einer umgekehrt U-förmigen Verteilung, bei der sowohl in sub- als auch supraoptimalen Konzentrationen Leistungsminderungen eintreten. Es existiert keine globale umgekehrte U-Funktion für alle verschiedenen PFC-Leistungen (Cools & Robbins, 2004). Unterschiedliche kognitive Leistungen laufen bei individuellen Dopaminspiegeln unter optimalen Bedingungen ab.



**Abbildung 23: Dopaminkonzentration, Aufgabenwechsel und Arbeitsgedächtnis**  
Task switching und Arbeitsgedächtnis folgen umgekehrt U-förmigen Zusammenhängen. Diese Kurven sind gegeneinander verschoben, so dass zwei verschiedene Dopaminoptima bestehen [modifiziert nach Cools & Robbins, 2004].

Aufgabenwechsel und Arbeitsgedächtnis unterliegen unterschiedlichen umgekehrt U-förmigen dopaminergen Zusammenhängen (Abbildung 23). Die Kurven sind gegeneinander verschoben. Die TS-Kurve befindet sich weiter links auf der horizontalen Achse und erreicht ihr Optimum bei niedrigeren Dopaminkonzentrationen. Bei der WM-Kurve liegt der Umschlagspunkt erst bei höheren Konzentrationen. Die

#### 4. Diskussion

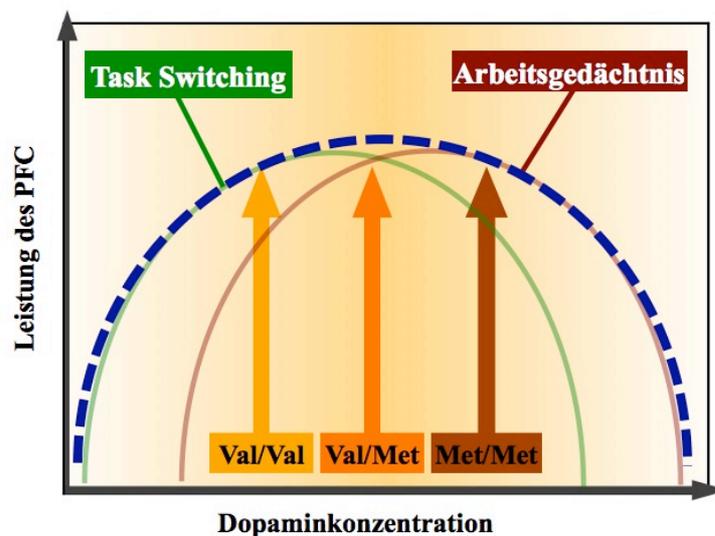
Effekte von Dopamin auf die beiden Aufgaben sind demnach aufgrund seiner unterschiedlichen phasischen oder tonischen Aktivität gegenläufig. Während anhaltende dopaminerge Erhöhung eine Stabilisierung neuronaler PFC-Aktivität und ein Abschotten gegen spontane Potentiale bewirkt, führt kurze Dopaminaktivität vor allem in der VTA und dem Striatum zu kurzer globaler Aktivität. Dies bildet das Korrelat von neuronalen Aktualisierungsprozessen, die eine Anpassung an veränderte Umweltbedingungen ermöglichen. Neue neuronale Reize finden so Eingang in kortikale Prozesse und es erfolgt eine Aktualisierung der Information im PFC (Bilder et al., 2004; Cools & Robbins, 2004; Durstewitz et al., 2002). Nagano-Saito et al. (2008) zeigten, dass eine temporäre Störung der präfrontalen-striatalen dopaminergen Verbindungen zu profunden Nachteilen in einem WCST führte, der nach jedem Einzeldurchgang einen Strategiewechsel hin zu einer veränderten Antwortreaktion erforderte. Nach Applikation eines Aminosäure-Getränks, das eine Unterdrückung der nigrostriatalen Dopaminsynthese bewirkt, offenbarte sich eine Störung der typischen Durchblutungsmuster bei gleichzeitig verlängerten Reaktionszeiten. Dies unterstreicht die Bedeutung der fronto-striatalen getriggerten phasischen Dopaminaktivität zur Anpassung kortikaler Prozesse an veränderte Umweltbedingungen.

Diese phasisch-tonische Aktivität hat Auswirkungen auf das Zusammenspiel von COMT- und PFC-Leistung: Met/Met-Homozygotie mit niedriger COMT-Aktivität begünstigt hohe Dopaminspiegel und damit tonische Aktivität. Diese Genträger profitieren davon in WM-Paradigmen. Val-Genträger mit höherer COMT-Enzymaktivität und niedrigerem Dopaminspiegel sind kognitiv flexibler, was sich als Benefit bei ständigem „updating“ äußert (Mattay et al., 2003; Egan et al., 2001; Goldberg et al., 2004; Malhotra et al., 2002). Tonische Aktivität bedingt einen supraoptimalen Dopaminspiegel bei Aufgaben, die ständige Aktualisierung neuronaler Aktivität erfordern (Cools & Robbins, 2004; Nolan et al., 2004; Williams-Gray et al., 2008).

Somit ließ sich der fehlende Nachweis des COMT-Einflusses in unserer Studie folgendermaßen erklären: Durch das Event-Related-Design kamen Task-switching-Effekte zur Arbeitsgedächtnisaufgabe hinzu. Somit wurden in einem Paradigma beide PFC-Leistungen getestet. Met/Met-Allelträger leiden unter dem ständigen Aufgabenwechsel. Sie reagieren rigide auf wechselnde Umweltbedingungen.

## 4. Diskussion

Andererseits beinhaltet diese kognitive Rigidität einen entscheidenden Vorteil bei Arbeitsgedächtnisaufgaben. Homozygote Val/Val-Träger profitieren von den niedrigeren funktionellen Dopaminspiegeln bezüglich des TS, sind aber gleichzeitig bei der Arbeitsgedächtnisleistung im Nachteil. Abbildung 24 zeigt, dass Met/Met-Träger für TS supraoptimale, Val/Val-Träger für WM-Aufgaben suboptimale Dopaminkonzentrationen aufweisen. Heterozygote liegen zwischen den Extremen. Werden gleichzeitig beide PFC-Leistungen getestet, können sich die Testleistungen einander angleichen, signifikante Unterschiede der Testleistung bei den einzelnen genetischen Gruppen verschwinden. Es kann eine neue umgekehrt U-förmige Verteilung (blaue Kurve) für diese heterogene PFC-Leistung postuliert werden, bei der alle drei COMT-Gruppen am Apex nah beieinander liegen.



**Abbildung 24: Interaktion des COMT-Polymorphismus mit Task-Switching und Arbeitsgedächtnis**  
Die COMT-Genotypen beeinflussen Task-Switching (TS) und Arbeitsgedächtnisaufgaben (WM) unterschiedlich. Bei Vermischung beider Aufgabentypen (blaue Kurve) verlieren Val/Val-Träger ihren potentiellen Vorteil bei TS, ebenso Met/Met-Träger den ihrigen bei WM-Aufgaben. Signifikante Unterschiede sind nicht nachweisbar, da sich die PFC-Leistungen der Genotyp-Gruppen einander annähern (Pfeillängen gleichen sich an).

Analog zu den Ergebnissen der Verhaltensdaten (Anzahl an Korrekten, Reaktionszeiten) war – möglicherweise aufgrund verschiedener TS- und WM-Durchblutungsmuster – kein signifikanter Unterschied der COMT-Genotypen in der Bildgebung zu erfassen: TS-Aufgaben sind durch großflächige Aktivierungsmuster im PFC, besonders des DLPFC, gekennzeichnet (Cools & Robbins, 2004; Kimberg et al., 2000; Konishi et al.

## 4. Diskussion

2008; Nagano-Saito et al., 2008). Williams-Gray et al. (2008) untersuchten in einer fMRT-Studie an PD-Patienten Verhalten und Durchblutung bei Aufgabenwechsel. Das Testdesign beinhaltete sowohl „intradimensionale“ (ID: z.B. Wechsel zwischen zwei verschiedenen Gesichtsstimuli) als auch „extradimensionale“ (ED: z.B. Wechsel von Gesichts- zu Gebäudestimuli) Aufmerksamkeitswechsel. Sie fanden einerseits eine Aktivierung des DLPFC und posterior-parietalen Kortex bei allen Paradigmen, VLPFC-Aktivität wurde speziell für den Kontrast ED versus ID ersichtlich (Die genannten präfrontalen Bereiche lagen auch im Messvolumen der aktuell verwendeten 30\*6 cm NIRS-Haube). Gleichzeitig zeigte sich ein deutlicher COMT-Effekt auf die Durchblutung in aktiven frontalen und parietalen Regionen. Bei Met/Met-Trägern war diese geringer ausgeprägt und räumlich begrenzter als bei Valin-Homozygoten. Letztere zeigten in den Verhaltensdaten ein Muster, das eher einer gesunden Vergleichsgruppe glich, indem sie bei ID- weniger, bei ED-Wechseln mehr Fehler machte. Met/Met-Träger hatten räumlich begrenzte Durchblutungsmuster sowie längere Reaktionszeiten und unterschieden nicht zwischen ID- oder ED-Wechseln. Es wurde ein umgekehrt U-förmiger Dopamin-TS-Zusammenhang angenommen, welcher bewirkt, dass Met-Allelträger aufgrund „supraoptimaler“ Dopaminlevel nicht die in TS-Aufgaben benötigten kortikalen Netzwerke aktivieren und dementsprechend „suboptimale“ Aktivitätsmuster zeigen. Sie benutzten für jeden Aufgabentyp das gleiche Schema, was wiederum in verlängerten Reaktionszeiten mündete. Außerdem wurde ein pharmakogenetischer Effekt nachgewiesen, da Verabreichung von L-Dopa bei Valin-Allelträgern zu Durchblutungsmustern wie bei der Met/Met-Gruppe führte, während gleichzeitig die Fehlerhäufigkeit bei ED-Wechseln zunahm. L-Dopa Applikation bei Met/Met-Homzygoten hatte keine Auswirkungen auf kortikale Durchblutung und Verhalten (Williams-Gray et al., 2008). Daraus lassen sich zwei Vermutungen für unsere Studie anstellen. Möglicherweise aktivierten Aufgabenwechsel (ED=SWM-OWM; ID=SWM-SWM) und Arbeitsgedächtnis, DLPFC und VLPFC, jedoch in unterschiedlicher Weise. Zweitens entfaltete der COMT-Polymorphismus unterschiedlichen Einfluss auf diese zwei verschiedenen präfrontalen Leistungen und deren kortikale Aktivität. Durch die Überlagerung beider Aufgabentypen in der aktuellen Studie war möglicherweise durch die NIRS keine Dissoziation zwischen den Genotypen nachweisbar.

## 4. Diskussion

Inwieweit diese TS-Durchblutungsmuster die gleichzeitig vorliegende Dissoziation von SWM- und OWM-Arealen beeinflussten, bleibt eine offene Frage. Cutini und Kollegen (2008) zeigten in einer fNIRS-Studie, dass Bereiche des superior-frontalen Gyrus während Aufgabenwechselln aktiv waren. Die Gruppe verglich dabei die Durchblutungsmuster während einer zweidimensionalen Arbeitsgedächtnisaufgabe. Dabei wurden Phasen mit Wechseln zwischen den beiden Aufgabentypen von solchen unterschieden, bei denen der gleiche Aufgabentyp hintereinander abgefragt wurde. Beide Anordnungen aktivierten ein als „lateralen PFC“ bezeichnetes Areal (dies entspricht in unserer Studie Bereichen des DLPFC), sowie den dorsal davon gelegenen superior-frontalen Gyrus. Bei direktem Vergleich zeigte sich ein aktiver Bereich im linken superior-frontalen Gyrus, was als TS-relevante Aktivität gewertet wurde. Die von Aufgabenwechsel unbeeinflusste Aktivität des „lateralen PFC“ bildet Arbeitsgedächtnisfunktionen ab.

In unserer Studie wurde kein Vergleich von z.B. OWM-SWM Wechseln mit OWM-OWM Wechseln vorgenommen. Aktivität speziell über dem linken superior-frontalen Gyrus, die den beschriebenen TS-Durchblutungsmustern ähnelte, wurde nicht registriert. Aufgrund der pseudorandomisierten Anordnung der Aufgaben waren die Aufgabenwechsel gleichmäßig verteilt, weshalb sich der mögliche Einfluss von Aufgabenwechseln gleichmäßig auf die für SWM und OWM registrierten Durchblutungsmuster verteilen sollte und damit statistisch vernachlässigbar sein sollte. Damit untermauert der deutliche Haupteffekt für die Aufgabentypen vielmehr die These einer aufgabenspezifischen Aktivität innerhalb der oben beschriebenen Bereiche. Dennoch sollten künftige Studien mögliche TS-Effekte in die Analyse einbeziehen und Phasen mit aufeinanderfolgenden identischen Aufgabentypen von solchen mit Aufgabenwechseln unterscheiden, insbesondere da solche Effekte profunde Konsequenzen auf gleichzeitige genetische Analysen haben können (siehe oben). Eine weitere Möglichkeit TS-Effekte zu minimieren läge darin, die Untersuchung unter bestimmten Vorkehrungen (siehe Huettel et al., 2004) im Block-Design anzuordnen (Manoach et al., 2004). In der aktuellen Studie wurde dies explizit vermieden, um unter anderem Gewöhnungseffekte zu vermeiden und die temporäre Aktivität des visuell-räumlichen und visuell-objektbezogenen Arbeitsgedächtnisses in „natürlichem“ Rahmen zu testen. Die Effekte von Aufgabenwechseln wurden a priori als

#### 4. Diskussion

vernachlässigbar angesehen, was für die reine Unterscheidung zwischen visuell-räumlichem und visuell-bildlichem Arbeitsgedächtnis auch zutraf, für die möglicherweise geringen Effekte des COMT-Val158-Met-Polymorphismus aber unvorhergesehene Folgen hatte. Wenn mehrere Determinanten des dopaminergen Systems beispielsweise COMT und DRD2 (Stelzel et al., 2009) untersucht würden, könnte man Auswirkungen des fronto-striatalen Netzwerks speziell auf Arbeitsgedächtnis und auf Task-Switching studieren. Im gleichen Zug müssten dann jedoch auch bildgebende Verfahren eingesetzt werden, die anders als die Nah-Infrarot Spektroskopie subkortikale Strukturen wie das Striatum und die VTA darstellen können.

### **5. Ausblick**

Die vorliegende Untersuchung ist unserer Kenntnis nach die erste, welche die funktionellen Subsysteme des visuellen Arbeitsgedächtnisses, OWM und SWM, mit dem COMT-Val158Met-Polymorphismus in Zusammenhang bringt. Dies wurde mit einer Event-Related-fNIRS-Studie erreicht und damit ein Vergleich von Verhaltensdaten und funktionellen Daten ermöglicht. Die gemessenen kortikalen Durchblutungsmuster fügten sich in das Konzept der aufgabenspezifischen Gliederung des visuellen Arbeitsgedächtnisses ein. Im VLPFC lag das Zentrum der OWM-aktiven Areale, im dorsolateralen PFC das für SWM. Das Testparadigma bildet somit ein verlässliches Instrument zur Unterscheidung der dichotomen Organisation des visuellen Arbeitsgedächtnisses im PFC.

Die fNIRS-Technik erwies sich als stabiles, kostengünstiges und einfach anwendbares Verfahren, das anschauliche Abbildungen der Durchblutungsmuster lieferte und einen Nachweis funktioneller Trennung von Subsystemen ermöglichte. Die Aktivierungsmuster im VLPFC mit parallelem Anstieg von de- und oxygeniertem Hämoglobin wichen von der „klassischen“ Vorstellung der Durchblutungsänderungen aufgrund der neurovaskulären Kopplung ab. Dies lag vermutlich in regional spezifischen anatomischen und physiologischen Besonderheiten begründet. Demnach bietet die Erfassung von O<sub>2</sub>Hb und HHb zusätzlichen Informationsgehalt und bereichert somit die auf die Erfassung eines Parameters beschränkte neuronale Bildgebung der fMRT oder PET. Um diese unterschiedlichen neurovaskulären Reaktionsmuster zu verifizieren, wäre eine Modifikation und Erweiterung des Messvolumens unter Einbezug der lateralen Randbezirke bei gleichbleibendem Testdesign interessant.

Als weiteren Vorteil machte es die funktionelle Nah-Infrarot Spektroskopie möglich, bei einer großen Stichprobe die Einflüsse eines genetischen Polymorphismus auf die kortikale Durchblutung zu testen. Dass kein Zusammenhang zwischen dem Met/Val-COMT-Polymorphismus und dem Arbeitsgedächtnis gefunden wurde, ist möglicherweise auf das Event-Related-Design mit potentiellen TS-Effekten zurückzuführen. Eine Vermischung der für Val-Träger günstigen TS-Aufgaben mit den für Met-Träger günstigen Arbeitsgedächtnisaufgaben führte zu einem Angleichen der Testleistung und der Durchblutungsmuster. Weder auf Verhaltensebene noch in der

## 5. Ausblick

funktionellen Bildgebung wurden signifikante Unterschiede der drei genetischen Gruppen nachgewiesen. Im Hinblick auf die komplexen Interaktionen zwischen Aufgabendesign und Arbeitsgedächtnis sollte das Paradigma weiter auf die Fragestellung nach genetischer Determinierung eingeengt werden. Eine Möglichkeit beispielsweise Effekte zu umgehen, die mit Aufgabenwechsel und nicht mit Arbeitsgedächtnis assoziiert sind, läge im Vergleich eines geblockten Designs zu dem aktuell verwendeten Event-Related-Design. Solch ein verändertes Paradigma könnte, an einer heterogenen Stichprobe entsprechender Größe angewendet, subtile Einflüsse des COMT-Polymorphismus auf das visuelle Arbeitsgedächtnis offenlegen.

Spezielles Interesse erwächst aus der Tatsache, dass das Arbeitsgedächtnis als Endophänotyp von Erkrankungen des PFC gilt. Als Endophänotyp bezeichnet man neurobiologische Marker, welche als Teilphänotypen neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen anzusehen sind. Sie dominieren das klinische Erscheinungsbild nicht singular, korrelieren jedoch zuverlässig mit dem Krankheitsbild und lassen leichter eine genetische Determinierung erkennen. Endophänotypen werden als Bindeglied zwischen Genotyp und Phänotyp angesehen, welcher aufgrund komplexer Interaktion zwischen Umwelt und Individuum genetische Einflüsse möglicherweise nicht erkennen lässt (Gottesman et al., 2003; Zobel et al., 2004). Aufgrund der pathogenetischen Relevanz des dopaminergen Stoffwechsels erscheint der COMT-Polymorphismus relevant für Arbeitsgedächtnisdysfunktion (Egan et al., 2001). Linkageanalysen haben den Genlocus des COMT-Gens (22q11) mit schizophrener Psychose in Verbindung gebracht, einer psychiatrischen Erkrankung bei der Arbeitsgedächtnisdysfunktion als ein Kernsymptom angesehen wird (Muntjewerff et al., 2004; Egan et al., 2001, Tunbridge et al., 2006).

Aufbauend auf den genannten Vorbefunden zum Arbeitsgedächtnis, dopaminergem PFC-Stoffwechsel und COMT-Polymorphismus wäre das OWM-SWM-Paradigma bei einem Patientengut mit z.B. schizophrener Psychose (Gogos et al., 2004, Ehlis et al., 2007; Piskulic et al., 2007) oder PD (Costa et al., 2003; Cools et al., 2002) zu evaluieren. Dies brächte Erkenntnisse über aufgabenspezifische Dysfunktionen in Strategiebildung, Aktivierungsmustern sowie über pharmakogenetische Aspekte unter medikamentöser Therapie. Es könnten subtile Einflüsse des COMT-Polymorphismus

## 5. Ausblick

offengelegt werden, welche sich dem Nachweis bei einer homogenen Stichprobe junger, gesunder Probanden entzogen. Der COMT-Polymorphismus stellt möglicherweise bei krankheitsbedingt destabilisiertem Dopamin-Stoffwechsel das Quäntchen auf der Waage dar, das über gute oder schlechte Arbeitsgedächtnisfunktion entscheidet.

Die Ergebnisse zum visuellen Arbeitsgedächtnis fügten sich in das Konzept von Baddeley und Hitch (2003) ein. Die Kenntnis über die Unterteilung in OWM-SWM ist zur Auswahl des Testparadigmas und des Untersuchungsareals sowie für die Interpretation von krankheitsbedingten Dysfunktionen essentiell. Eine Analyse der beteiligten exekutiven Vorgänge war in der aktuellen Arbeit nicht vorgesehen. Zunehmend setzt sich die Vorstellung durch, dass unter dem Begriff „Zentrale Exekutive“ separate Leistungen des PFC summiert werden. So müssen beispielsweise die Auswirkungen von Manipulation, Aktualisierung, selektiver Aufmerksamkeit und Strategiebildung bei der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden. Das verwendete Paradigma und die Testanordnung bestimmen entscheidend welche kognitiven Prozesse für die Aufgabe nötig sind. Ziel künftiger Studien muss demnach einerseits eine Analyse von Überschneidungen zwischen Aktualisierungsprozessen und Vorgängen des Aufgabenwechsels mit speziellen OWM/SWM-Mechanismen sein. Des weiteren sollten in Folgestudien weitere Polymorphismen einbezogen werden, um additive Geneffekte in den komplexen dopaminergen Interaktionen zwischen Striatum, VTA und PFC festzuhalten und so der ständig wachsenden Datenlage zum dopaminergen Einfluss auf präfrontale Aktivität gerecht zu werden. Mögliche Kandidaten bezüglich des dopaminergen Systems wären beispielsweise der DAT- (Bertolino et al., 2006; Caldú et al., 2007), DRD2- (Stelzel et al., 2009) oder DRD4-Polymorphismus (Alfimofa et al., 2007; Herrmann et al., 2007).

Trotz der genannten Vorbehalte trägt die vorliegende Studie einen Teil dazu bei, das „Labyrinth der Beziehungen zwischen Genen, Gehirn und Kognition“ (Dickison et al., 2009) zu durchdringen.

### 6. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das visuelle Arbeitsgedächtnis ist eine Leistung des präfrontalen Kortex (PFC) und dient der kurzfristigen Speicherung und Manipulation visueller Information. Ein aufgabenspezifisches Modell des visuellen Arbeitsgedächtnisses unterteilt zwei inhaltlich und örtlich getrennte Subsysteme: Das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis (SWM) scheint vor allem im dorsolateralen PFC (DLPFC) und das visuell-bildliche (OWM) im ventrolateralen PFC (VLPFC) lokalisiert zu sein. Bei der Informationsspeicherung kommt dem Neurotransmitter Dopamin eine entscheidende stabilisierende Funktion zu. Dopamin erhöht die „signal-to-noise ratio“ und schirmt gespeicherte Information durch erhöhte Reizschwelle für neue Stimuli ab. Der Dopaminabbau im PFC wird entscheidend von dem Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) bestimmt. Es existiert ein funktioneller COMT-Val158Met-Polymorphismus, der aufgrund veränderter Enzymaktivität mit unterschiedlicher dopaminergem Aktivität im PFC verbunden ist. Met/Met-Träger haben die geringste Enzymaktivität und damit verbunden die höchste dopaminerge Konzentration im PFC. Andererseits besitzen Val/Val-Träger aufgrund hoher Enzymaktivität eine niedrige Dopaminkonzentration. Heterozygote liegen zwischen beiden Extremen. Dieser Polymorphismus wurde wiederholt mit Veränderungen des visuellen Arbeitsgedächtnisses bei gesunden Probanden und Patienten mit Morbus Parkinson oder schizophrener Psychose assoziiert. Met/Met-Träger scheinen in Bezug auf Arbeitsgedächtnisleistung von den höheren dopaminergen Konzentrationen zu profitieren.

**Ziele:** Aufgrund aktueller Befunde zur Organisation des visuellen Arbeitsgedächtnisses im PFC lassen sich zwei grundsätzliche Hypothesen unterscheiden: Das oben beschriebene aufgabenspezifische Modell steht im Widerspruch zu der Hypothese einer prozessspezifischen Organisation. Das Aufgabendesign zielte darauf ab, die funktionelle Trennung von SWM und OWM im PFC nachzuweisen und die aufgabenspezifische Hypothese zu testen.

Als zweites Ziel der Studie sollte der mögliche Einfluss des COMT-Val158Met-Polymorphismus auf die Arbeitsgedächtnisleistung getestet werden.

**Methoden:** Es wurden 100 körperlich und psychisch gesunde Probanden in einer funktionellen Nah-Infrarot Spektroskopie-Studie (fNIRS-Studie) mit einem visuellen

## 6. Zusammenfassung

Arbeitsgedächtnisparadigma untersucht. Die NIRS-Messung beruht auf dem Prinzip der neurovaskulären Kopplung, die nach „klassischer“ Vorstellung zu einem Anstieg von sauerstoffreichem ( $O_2Hb$ ) und Abfall von sauerstoffarmem (HHb) Blut in aktiven Bereichen führt. Aufgrund ihrer optischen Eigenschaften als Chromophore werden Veränderungen dieser beiden Parameter mit Licht der Wellenlänge 650-900 nm messbar. Es wurde eine rechteckige 30\*6 cm große Messhaube über dem frontalen Kortex platziert und die Veränderungen von  $O_2Hb$  und HHb während des Paradigmas bestimmt. Anschließend wurde eine Genotypisierung durchgeführt. Der Einfluss des COMT-Val158Met-Polymorphismus auf das Arbeitsgedächtnis wurde aus dessen Effekten auf Verhaltensdaten und kortikale Durchblutungsmuster ersichtlich.

**Ergebnisse und Diskussion:** Zwischen den Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigte sich ein deutlicher linearer Zusammenhang für die Verhaltensdaten. OWM war durch längere Reaktionszeiten und eine geringere Anzahl an Korrekten gekennzeichnet als SWM, während für die Kontrollaufgabe die meisten korrekten Antworten mit den kürzesten Reaktionszeiten erzielt wurden. Das SWM-Paradigma führte zu einem  $O_2Hb$ -Anstieg und HHb-Abfall im DLPFC, womit sich eine selektive Aktivierung dieses Areals bestätigte. OWM-Aufgaben hingegen führten zu einem parallelen Anstieg von  $O_2Hb$  und HHb im VLPFC. Dieses zunächst unerwartete Ergebnis ließ sich mit regional spezifischen Gefäßreaktionsmustern auf neuronale Aktivität erklären und unterstreicht damit die Besonderheiten, die NIRS-Vorläuferstudien dem VLPFC (mit Broca Areal) bereits zuwiesen. Der VLPFC scheint demnach speziell während OWM-Aufgaben aktiv zu sein. Mit der fNIRS-Untersuchung konnten Vorbefunde der funktionellen Bildgebung bestätigt werden, die eine aufgabenspezifische Gliederung des visuellen Arbeitsgedächtnisses postulieren.

Ein funktioneller Zusammenhang zwischen dem COMT-Val158Met-Polymorphismus und dem Arbeitsgedächtnis konnte weder in den Verhaltensdaten noch in den Bildgebungsdaten nachgewiesen werden. Falls ein solcher Zusammenhang besteht, lag der fehlende Nachweis am ehesten in Task-Switching-Effekten des Studiendesigns begründet. Task-Switching ist eine weitere Leistung des PFC, welche dem schnellen „Update“ über veränderte Umweltbedingungen dient. Dieser Mechanismus steht im Widerspruch zu dem stabilisierenden Effekt, den tonische dopaminerge Aktivität im PFC entfaltet und der für die Arbeitsgedächtnisfunktion vorteilhaft ist. Task-Switching

## 6. Zusammenfassung

und Arbeitsgedächtnis werden durch den COMT-Val158Met-Polymorphismus in unterschiedlicher Weise mitbestimmt. Val/Val-Träger profitierten in Bezug auf Task-Switching von ihren niedrigen Dopaminkonzentrationen, während Met/Met-Träger mit ihren hohen Konzentrationen in Bezug auf die Arbeitsgedächtnisleistung im Vorteil sind. Auf der anderen Seite erweisen sich diese potentiell vorteilhaften Mechanismen für die jeweils andere kognitive Leistung als hinderlich. Heterozygote liegen zwischen beiden Extremen.

Die Vermischung beider kognitiver Einflüsse in einem Paradigma führte möglicherweise dazu, dass Val/Val-Träger ihren Vorteil bei raschen Aufgabenwechseln und Met/Met-Träger den ihrigen bei Arbeitsgedächtnisaufgaben einbüßen. Dadurch glichen sich die Genotyp-Gruppen in ihren Testleistungen und Durchblutungsmustern einander an, sodass keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar waren. In künftigen Studien sollte diesen Einflüssen des Studiendesigns Rechnung getragen werden.

### **Abstract**

**Objective:** Visual working memory is an accomplishment of the prefrontal cortex (PFC), which serves the maintenance and manipulation of visual information over a short period of time. A ‘domain-specific’ model of visual working memory divides it into two functionally and spatially separated subsystems: Visual location-based memory (SWM) seems to be located in the dorsolateral PFC (DLPFC), visual objective-based memory (OWM) to be located in the ventrolateral PFC (VLPFC).

The transmitter dopamine is central to stabilization of neural activity in the PFC. Dopamine increases the ‘signal-to-noise ratio’ and therefore protects stored information against decay by increased threshold. The turnover of dopamine is critically tuned by the enzyme catechol-o-methyl-transferase (COMT). There is a functional COMT-Val158Met-polymorphism which is associated with different dopaminergic levels in PFC due to a change in enzyme-activity. Met/Met-carriers have the lowest enzyme-activity and therefore have the highest concentration of dopamine in the PFC. Val/Val-carriers on the other site have the highest enzyme-activity with the lowest dopamine concentrations. Heterozygotes stand in the middle of these two extremes. The polymorphism has repeatedly been associated with changes in visual working memory of healthy subjects and patients with parkinsons disease and schizophrenic psychosis. Met/Met-carriers seem to benefit from their higher dopaminergic levels in working memory tasks.

**Aim:** There are two basic hypotheses explaining the function of visual working memory in the PFC: The mentioned ‘domain-specific’ model is in contrast with the ‘process-specific’ model. The task design was conceived to evaluate the functional dissociation of SWM and OWM in the PFC and to test the ‘dopamin-specific’ hypothesis.

Secondly the study aims at testing the possible contribution of COMT-Val158Met-polymorphism to working memory.

**Methods:** Therefore 100 somatically and mentally healthy subjects were assessed by an event-related functional near-infrared-study (fNIRS) with a visual working memory paradigm. The NIRS relies on the principle of neurovascular coupling which according to classic understanding leads to an elevation of oxygenated hemoglobin (O<sub>2</sub>Hb) and a decline of deoxygenated hemoglobin (HHb) in active areas. Due to their optic characteristics as chromophores changes in concentrations can be measured by light of

## 6. Zusammenfassung

650-950 nm wavelengths. A 30\*6 cm rectangle probeset was applied on the frontal cortex and changes in O<sub>2</sub>Hb and HHb were measured during the paradigms. After that, genotyping of the COMT-polymorphism was conformed. Conclusions about the functional interaction of the COMT-Val158Met-polymorphism and working memory were drawn out of its effects on behavioral data or functional imaging data.

**Results and Discussion:** There was a significant linear dependence of working memory task in regard of behavioral data. OWM was characterized by less correct answers and longer reaction times than SWM, wherein for the control most correct answers in the shortest reaction times were achieved. SWM paradigm was accompanied by some increase in O<sub>2</sub>Hb and parallel decrease of HHb in the DLPFC which is in line with a selective activity of this area in SWM. OWM paradigm led to a parallel increase of O<sub>2</sub>Hb and HHb in the VLPFC. This unexpected result may be rooted in regional-specific vascular responses on neural activity and therefore underline previous findings of NIRS Studies that emphasized the regional specialty of the VLPFC (with Broca's area). The VLPFC seems to be specialized on OWM-processing. With the NIRS technique it was possible to replicate prior findings of functional imaging studies which postulated a 'domain specific' organization of the visual working memory.

It was not possible however, to determine any connection between the COMT-Val158Met-polymorphism and the working memory in behavioral or functional imaging data.

If there is such an interaction, the missing proof might be due to task-switching-effects in the design of the study. Task-switching is yet another accomplishment of PFC which serves the fast updating of environmental changes. This mechanism is in contrast to the stabilization of PFC activity by high dopamine concentrations which is beneficial for working memory. Task-switching and working memory are both besides other causes determined by the COMT-Val158Met-polymorphism. Val/Val-carriers would benefit from their low dopamine levels in task-switching aspects, whereas their high concentrations of dopamine proof advantageously for the Met/Met-carriers in regard of working memory. On the contrary these potential benefits on one cognitive mechanism has its tradeoffs on the other one. Heterozygotes are between these two extremes. If these two cognitive effects are mixed in one paradigm, Val/Val-carriers would loose their advantage with rapid task-switching, as would the Met-Met-carriers with the

## 6. Zusammenfassung

working memory. This mentioned mechanism might contribute to the overlapping of task results of genotype groups. Due to the probably confound data, the postulated functional connectivity could not be seen in activity, hemodynamic responses and behavioral performance. Future-studies should consider such influences of task design.

## 7. Literaturverzeichnis

- Abi-Dargham, A., Mawlawi, O., Lombardo, I., Gil, R., Martinez, D., Huang, Y., et al. (2002). Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci*, 22(9), 3708-3719.
- Abi-Dargham, A., Mawlawi, O., Lombardo, I., Gil, R., Martinez, D., Huang, Y., et al. (2002). Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci*, 22(9), 3708-3719.
- Alfimova, M. V., Golimbet, V. E., Gritsenko, I. K., Lezheiko, T. V., Abramova, L. I., Strel'tsova, M. A., et al. (2007). Interaction of dopamine system genes and cognitive functions in patients with schizophrenia and their relatives and in healthy subjects from the general population. *Neurosci Behav Physiol*, 37(7), 643-650.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, 4(10), 829-839.
- Baddeley A.D., H. G. J. (1974). Working memory. *The psychology of learning and motivation* (I.G.A. Bower G, ed), 47-90.
- Belger, A., Puce, A., Krystal, J. H., Gore, J. C., Goldman-Rakic, P., & McCarthy, G. (1998). Dissociation of mnemonic and perceptual processes during spatial and nonspatial working memory using fMRI. *Hum Brain Mapp*, 6(1), 14-32.
- Bertolino, A., Blasi, G., Latorre, V., Rubino, V., Rampino, A., Sinibaldi, L., et al. (2006). Additive effects of genetic variation in dopamine regulating genes on working memory cortical activity in human brain. *J Neurosci*, 26(15), 3918-3922.
- Bilder, R. M., Volavka, J., Lachman, H. M., & Grace, A. A. (2004). The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, 29(11), 1943-1961.
- Blasi, G., Mattay, V. S., Bertolino, A., Elvevag, B., Callicott, J. H., Das, S., et al. (2005). Effect of catechol-O-methyltransferase val158met genotype on attentional control. *J Neurosci*, 25(20), 5038-5045.
- Blumenfeld, R. S., & Ranganath, C. (2007). Prefrontal cortex and long-term memory encoding: an integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *Neuroscientist*, 13(3), 280-291.
- Caldú, X., Vendrell, P., Bartres-Faz, D., Clemente, I., Bargallo, N., Jurado, M. A., et al. (2007).

## 7. Literaturverzeichnis

- Impact of the COMT Val108/158 Met and DAT genotypes on prefrontal function in healthy subjects. *Neuroimage*, 37(4), 1437-1444.
- Cannon, T. D., Glahn, D. C., Kim, J., Van Erp, T. G., Karlsgodt, K., Cohen, M. S., et al. (2005). Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 62(10), 1071-1080.
- Castner, S. A., & Williams, G. V. (2007). Tuning the engine of cognition: a focus on NMDA/D1 receptor interactions in prefrontal cortex. *Brain Cogn*, 63(2), 94-122.
- Collette, F., & Van der Linden, M. (2002). Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neurosci Biobehav Rev*, 26(2), 105-125.
- Cools, R., & Robbins, T. W. (2004). Chemistry of the adaptive mind. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*, 362(1825), 2871-2888.
- Cools, R., Stefanova, E., Barker, R. A., Robbins, T. W., & Owen, A. M. (2002). Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: the role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain*, 125(Pt 3), 584-594.
- Costa, A., Peppe, A., Dell'Agnello, G., Carlesimo, G. A., Murri, L., Bonuccelli, U., et al. (2003). Dopaminergic modulation of visual-spatial working memory in Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 15(2), 55-66.
- Courtney, S. M. (2004). Attention and cognitive control as emergent properties of information representation in working memory. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 4(4), 501-516.
- Courtney, S. M., Petit, L., Maisog, J. M., Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1998). An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science*, 279(5355), 1347-1351.
- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V. (1996). Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cereb Cortex*, 6(1), 39-49.
- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V. (1997). Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*, 386(6625), 608-611.
- Cutini, S., Scatturin, P., Menon, E., Bisiacchi, P. S., Gamberini, L., Zorzi, M., et al. (2008). Selective activation of the superior frontal gyrus in task-switching: an event-related fNIRS study. *Neuroimage*, 42(2), 945-955.

## 7. Literaturverzeichnis

- D'Esposito, M. (2007). From cognitive to neural models of working memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 362(1481), 761-772.
- D'Esposito, M., Postle, B. R., & Rypma, B. (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res*, 133(1), 3-11.
- Deco, G., & Rolls, E. T. (2005). Attention, short-term memory, and action selection: a unifying theory. *Prog Neurobiol*, 76(4), 236-256.
- Dickinson, D., & Elvevåg, B. (2009). Genes, cognition and brain through a COMT lens. *Neuroscience*.
- Durstewitz, D., & Seamans, J. K. (2002). The computational role of dopamine D1 receptors in working memory. *Neural Netw*, 15(4-6), 561-572.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., et al. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(12), 6917-6922.
- Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Plichta, M. M., & Fallgatter, A. J. (2007). Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Res*, 156(1), 1-13.
- Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Wagener, A., & Fallgatter, A. J. (2005). Multi-channel near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trials. *Biol Psychol*, 69(3), 315-331.
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A., Wagener, A., Michel, T., & Herrmann, M. J. (2004). [Near-infrared spectroscopy in psychiatry]. *Nervenarzt*, 75(9), 911-916.
- Fallgatter, A. J., & Strik, W. K. (1998). Frontal brain activation during the Wisconsin Card Sorting Test assessed with two-channel near-infrared spectroscopy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 248(5), 245-249.
- Friston, K. J., Frith, C. D., Turner, R., & Frackowiak, R. S. (1995). Characterizing evoked hemodynamics with fMRI. *Neuroimage*, 2(2), 157-165.
- Gallinat, J., Bajbouj, M., Sander, T., Schlattmann, P., Xu, K., Ferro, E. F., et al. (2003). Association of the G1947A COMT (Val(108/158)Met) gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing. *Biol Psychiatry*, 54(1), 40-48.
- Ghent, L., Mishkin, M., & Teuber, H. L. (1962). Short-term memory after frontal-lobe injury in man. *J Comp Physiol Psychol*, 55, 705-709.
- Glahn, D. C., Kim, J., Cohen, M. S., Poutanen, V. P., Therman, S., Bava, S., et al. (2002).

## 7. Literaturverzeichnis

- Maintenance and manipulation in spatial working memory: dissociations in the prefrontal cortex. *Neuroimage*, 17(1), 201-213.
- Gogos, J. A., & Gerber, D. J. (2006). Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions. *Trends Pharmacol Sci*, 27(4), 226-233.
- Gogos, J. A., Morgan, M., Luine, V., Santha, M., Ogawa, S., Pfaff, D., et al. (1998). Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(17), 9991-9996.
- Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (2004). Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends Cogn Sci*, 8(7), 325-335.
- Goldman-Rakic. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. *Handbook of Physiology, The Nervous System, Higher Functions of the Brain*, pp 373–417.
- Goldman-Rakic, P. (2000). Localization of function all over again. *Neuroimage*, 11(5 Pt 1), 451-457.
- Goldman-Rakic, P. S. (1996). Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24), 13473-13480.
- Goldman-Rakic, P. S. (1999). The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 46(5), 650-661.
- Gottesman, II, & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160(4), 636-645.
- Harrison, P. J., & Tunbridge, E. M. (2007). Catechol-O-Methyltransferase (COMT): A Gene Contributing to Sex Differences in Brain Function, and to Sexual Dimorphism in the Predisposition to Psychiatric Disorders. *Neuropsychopharmacology*.
- Heeger, D. J., & Ress, D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci*, 3(2), 142-151.
- Heinzel, S. (2008). Neural correlates of delay discounting and genetic polymorphisms affecting dopaminergic transmission. *Diploma*.
- Herrmann, M. J., Walter, A., Ehlis, A. C., & Fallgatter, A. J. (2006). Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: effects of age and gender. *Neurobiol Aging*, 27(6), 888-894.
- Herrmann, M. J., Walter, A., Schreppe, T., Ehlis, A. C., Pauli, P., Lesch, K. P., et al. (2007). D4 receptor gene variation modulates activation of prefrontal cortex during working

## 7. Literaturverzeichnis

- memory. *Eur J Neurosci*, 26(10), 2713-2718.
- Ho, B. C., Wassink, T. H., O'Leary, D. S., Sheffield, V. C., & Andreasen, N. C. (2005). Catechol-O-methyl transferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Mol Psychiatry*, 10(3), 229, 287-298.
- Honey, G. D., & Fletcher, P. C. (2006). Investigating principles of human brain function underlying working memory: what insights from schizophrenia? *Neuroscience*, 139(1), 59-71.
- Hoshi, Y., Kobayashi, N., & Tamura, M. (2001). Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. *J Appl Physiol*, 90(5), 1657-1662.
- Huettel, S., Song, A., & McCarthy, G. (2004). *Functional Magnetic Resonance Imaging* (1st ed.). Sunderland (USA): Sinauer Associates, Inc.
- Huotari, M., Santha, M., Lucas, L. R., Karayiorgou, M., Gogos, J. A., & Mannisto, P. T. (2002). Effect of dopamine uptake inhibition on brain catecholamine levels and locomotion in catechol-O-methyltransferase-disrupted mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 303(3), 1309-1316.
- Huppert, T. J., Hoge, R. D., Diamond, S. G., Franceschini, M. A., & Boas, D. A. (2006). A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *Neuroimage*, 29(2), 368-382.
- Jacobsen, C. F. (1935). Functions of frontal association areas in primates. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 33, 358-369.
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
- Joober, R., Gauthier, J., Lal, S., Bloom, D., Lalonde, P., Rouleau, G., et al. (2002). Catechol-O-methyltransferase Val-108/158-Met gene variants associated with performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry*, 59(7), 662-663.
- Kimberg, D. Y., Aguirre, G. K., & D'Esposito, M. (2000). Modulation of task-related neural activity in task-switching: an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res*, 10(1-2), 189-196.
- Kimberg, D. Y., D'Esposito, M., & Farah, M. J. (1997). Effects of bromocriptine on human subjects depend on working memory capacity. *Neuroreport*, 8(16), 3581-3585.
- Konishi, S., Morimoto, H., Jimura, K., Asari, T., Chikazoe, J., Yamashita, K., et al. (2008).

## 7. Literaturverzeichnis

- Differential superior prefrontal activity on initial versus subsequent shifts in naive subjects. *Neuroimage*, 41(2), 575-580.
- Lavin, A., Nogueira, L., Lapish, C. C., Wightman, R. M., Phillips, P. E., & Seamans, J. K. (2005). Mesocortical dopamine neurons operate in distinct temporal domains using multimodal signaling. *J Neurosci*, 25(20), 5013-5023.
- Lehrl, S., Triebig, G., & Fischer, B. (1995). Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand*, 91(5), 335-345.
- Levy, R., & Goldman-Rakic, P. S. (1999). Association of storage and processing functions in the dorsolateral prefrontal cortex of the nonhuman primate. *J Neurosci*, 19(12), 5149-5158.
- Levy, R., & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res*, 133(1), 23-32.
- Linden, D. E. (2007). The working memory networks of the human brain. *Neuroscientist*, 13(3), 257-267.
- Lundqvist, D., Flykt, A., & Öhman, A. (1998). The Karolinska Directed Emotional Faces. *Stockholm, Psychology Section, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute*.
- Malhotra, A. K., Kestler, L. J., Mazzanti, C., Bates, J. A., Goldberg, T., & Goldman, D. (2002). A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry*, 159(4), 652-654.
- Manoach, D. S., White, N. S., Lindgren, K. A., Heckers, S., Coleman, M. J., Dubal, S., et al. (2004). Hemispheric specialization of the lateral prefrontal cortex for strategic processing during spatial and shape working memory. *Neuroimage*, 21(3), 894-903.
- Mattay, V. S., Goldberg, T. E., Fera, F., Hariri, A. R., Tessitore, A., Egan, M. F., et al. (2003). Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(10), 6186-6191.
- McCarthy, G., Puce, A., Constable, R. T., Krystal, J. H., Gore, J. C., & Goldman-Rakic, P. (1996). Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI. *Cereb Cortex*, 6(4), 600-611.
- Mehagnoul-Schipper, D. J., van der Kallen, B. F., Colier, W. N., van der Sluijs, M. C., van Erning, L. J., Thijssen, H. O., et al. (2002). Simultaneous measurements of cerebral oxygenation changes during brain activation by near-infrared spectroscopy and

## 7. Literaturverzeichnis

- functional magnetic resonance imaging in healthy young and elderly subjects. *Hum Brain Mapp*, 16(1), 14-23.
- Mehta, M. A., Goodyer, I. M., & Sahakian, B. J. (2004). Methylphenidate improves working memory and set-shifting in AD/HD: relationships to baseline memory capacity. *J Child Psychol Psychiatry*, 45(2), 293-305.
- Mehta, M. A., Owen, A. M., Sahakian, B. J., Mavaddat, N., Pickard, J. D., & Robbins, T. W. (2000). Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. *J Neurosci*, 20(6), RC65.
- Mishkin, M. (1964). Perseverations of central sets after frontal lesions in monkeys. Warren JM, Akert K (eds) *The frontal granular cortex and behavior*, pp 219–241.
- Mishkin, M., & Manning, F. J. (1978). Non-spatial memory after selective prefrontal lesions in monkeys. *Brain Res*, 143(2), 313-323.
- Mollion, H., Ventre-Dominey, J., Dominey, P. F., & Broussolle, E. (2003). Dissociable effects of dopaminergic therapy on spatial versus non-spatial working memory in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(11), 1442-1451.
- Mottaghy, F. M., Gangitano, M., Sparing, R., Krause, B. J., & Pascual-Leone, A. (2002). Segregation of areas related to visual working memory in the prefrontal cortex revealed by rTMS. *Cereb Cortex*, 12(4), 369-375.
- Muntjewerff, J. W., Gellekink, H., den Heijer, M., Hoogendoorn, M. L., Kahn, R. S., Sinke, R. J., et al. (2008). Polymorphisms in catechol-O-methyltransferase and methylenetetrahydrofolate reductase in relation to the risk of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18(2), 99-106.
- Nagano-Saito, A., Leyton, M., Monchi, O., Goldberg, Y. K., He, Y., & Dagher, A. (2008). Dopamine depletion impairs frontostriatal functional connectivity during a set-shifting task. *J Neurosci*, 28(14), 3697-3706.
- Naghavi, H. R., & Nyberg, L. (2005). Common fronto-parietal activity in attention, memory, and consciousness: shared demands on integration? *Conscious Cogn*, 14(2), 390-425.
- Nolan, K. A., Bilder, R. M., Lachman, H. M., & Volavka, J. (2004). Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: differential effects of Val and Met alleles on cognitive stability and flexibility. *Am J Psychiatry*, 161(2), 359-361.
- Nystrom, L. E., Braver, T. S., Sabb, F. W., Delgado, M. R., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2000).

## 7. Literaturverzeichnis

- Working memory for letters, shapes, and locations: fMRI evidence against stimulus-based regional organization in human prefrontal cortex. *Neuroimage*, 11(5 Pt 1), 424-446.
- Obrig, H., & Villringer, A. (2003). Beyond the visible--imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab*, 23(1), 1-18.
- Obrig, H., Wenzel, R., Kohl, M., Horst, S., Wobst, P., Steinbrink, J., et al. (2000). Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain? *Int J Psychophysiol*, 35(2-3), 125-142.
- Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S., et al. (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.
- Oliveri, M., Turriziani, P., Carlesimo, G. A., Koch, G., Tomaiuolo, F., Panella, M., et al. (2001). Parieto-frontal interactions in visual-object and visual-spatial working memory: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Cereb Cortex*, 11(7), 606-618.
- Owen, A. M. (2000). The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: the contribution of functional neuroimaging. *Exp Brain Res*, 133(1), 33-43.
- Owen, A. M., Herrod, N. J., Menon, D. K., Clark, J. C., Downey, S. P., Carpenter, T. A., et al. (1999). Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex. *Eur J Neurosci*, 11(2), 567-574.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, 25(1), 46-59.
- Owen, A. M., Stern, C. E., Look, R. B., Tracey, I., Rosen, B. R., & Petrides, M. (1998). Functional organization of spatial and nonspatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(13), 7721-7726.
- Petrides, M. (1995). Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *J Neurosci*, 15(1 Pt 1), 359-375.
- Petrides, M., Alivisatos, B., Evans, A. C., & Meyer, E. (1993). Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(3), 873-877.

## 7. Literaturverzeichnis

- Piskulic, D., Olver, J. S., Norman, T. R., & Maruff, P. (2007). Behavioural studies of spatial working memory dysfunction in schizophrenia: a quantitative literature review. *Psychiatry Res, 150*(2), 111-121.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P., et al. (2006). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable? *Neuroimage, 31*(1), 116-124.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P., et al. (2007). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based on craniocerebral correlations: reproducibility of activation? *Hum Brain Mapp, 28*(8), 733-741.
- Raz, N., Dahle, C. L., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., & Land, S. (2009). Effects of age, genes, and pulse pressure on executive functions in healthy adults. *Neurobiol Aging*.
- Reuter, M., Schmitz, A., Corr, P., & Hennig, J. (2006). Molecular genetics support Gray's personality theory: the interaction of COMT and DRD2 polymorphisms predicts the behavioural approach system. *Int J Neuropsychopharmacol, 9*(2), 155-166.
- Rypma, B. (2006). Factors controlling neural activity during delayed-response task performance: testing a memory organization hypothesis of prefrontal function. *Neuroscience, 139*(1), 223-235.
- Sack, A. T., & Linden, D. E. (2003). Combining transcranial magnetic stimulation and functional imaging in cognitive brain research: possibilities and limitations. *Brain Res Brain Res Rev, 43*(1), 41-56.
- Scalaidhe, S. P., Wilson, F. A., & Goldman-Rakic, P. S. (1999). Face-selective neurons during passive viewing and working memory performance of rhesus monkeys: evidence for intrinsic specialization of neuronal coding. *Cereb Cortex, 9*(5), 459-475.
- Schecklmann, M., Ehlis, A. C., Plichta, M. M., Boutter, H. K., Metzger, F. G., & Fallgatter, A. J. (2007). Altered frontal brain oxygenation in detoxified alcohol dependent patients with unaffected verbal fluency performance. *Psychiatry Res, 156*(2), 129-138.
- Sesack, S. R., & Carr, D. B. (2002). Selective prefrontal cortex inputs to dopamine cells: implications for schizophrenia. *Physiol Behav, 77*(4-5), 513-517.
- Simons, J. S., & Spiers, H. J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci, 4*(8), 637-648.
- Stelzel, C., Basten, U., Montag, C., Reuter, M., & Fiebach, C. J. (2009). Effects of dopamine-

## 7. Literaturverzeichnis

- related gene-gene interactions on working memory component processes. *Eur J Neurosci*, 29(5), 1056-1063.
- Strangman, G., Boas, D. A., & Sutton, J. P. (2002). Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry*, 52(7), 679-693.
- Strangman, G., Culver, J. P., Thompson, J. H., & Boas, D. A. (2002). A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *Neuroimage*, 17(2), 719-731.
- Toichi, M., Findling, R. L., Kubota, Y., Calabrese, J. R., Wiznitzer, M., McNamara, N. K., et al. (2004). Hemodynamic differences in the activation of the prefrontal cortex: attention vs. higher cognitive processing. *Neuropsychologia*, 42(5), 698-706.
- Tunbridge, E. M., Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2006). Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry*, 60(2), 141-151.
- Ungerleider, L. G., Courtney, S. M., & Haxby, J. V. (1998). A neural system for human visual working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3), 883-890.
- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 3(4), 255-274.
- Wahlstrom, D., White, T., Hooper, C. J., Vrshek-Schallhorn, S., Oetting, W. S., Brott, M. J., et al. (2007). Variations in the catechol O-methyltransferase polymorphism and prefrontally guided behaviors in adolescents. *Biol Psychiatry*, 61(5), 626-632.
- Watanabe, E., Maki, A., Kawaguchi, F., Takashiro, K., Yamashita, Y., Koizumi, H., et al. (1998). Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neurosci Lett*, 256(1), 49-52.
- Wayment, H. K., Schenk, J. O., & Sorg, B. A. (2001). Characterization of extracellular dopamine clearance in the medial prefrontal cortex: role of monoamine uptake and monoamine oxidase inhibition. *J Neurosci*, 21(1), 35-44.
- Williams, G. V., & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature*, 376(6541), 572-575.
- Williams-Gray, C. H., Hampshire, A., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2008). Attentional control in Parkinson's disease is dependent on COMT val 158 met genotype. *Brain*, 131(Pt 2), 397-408.
- Yamamoto, T., & Kato, T. (2002). Paradoxical correlation between signal in functional magnetic resonance imaging and deoxygenated haemoglobin content in capillaries: a

## 7. Literaturverzeichnis

- new theoretical explanation. *Phys Med Biol*, 47(7), 1121-1141.
- Zobel, A., & Maier, W. (2004). [Endophenotype--a new concept for biological characterization of psychiatric disorders]. *Nervenarzt*, 75(3), 205-214.

## 8. Anhang

### Anhang A: Versuchspersoneneinverständniserklärung

**Universitätsklinikum Würzburg**  
Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie**  
Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

**Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung**  
Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Füchleinstraße 15  
97080 Würzburg  
Telefon: 0931-201-77440  
Telefax: 0931-201-77550



#### AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ZUR TEILNAHME AN DER UNTERSUCHUNG

#### GENOMISCHE HIRNFUNKTIONSMESSUNG: ASSOZIATION ZWISCHEN DER FUNKTION DES PRÄFRONTALEN KORTIX UND GENETISCHEN VARIANTEN MIT EINFLUSS AUF DOPAMINERGE UND SEROTONERGE NEUROTRANSMISSION

Name TeilnehmerIn: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Name UntersuchungsleiterIn: \_\_\_\_\_

#### SINN UND ZWECK DER UNTERSUCHUNG

Mit den Messungen soll die Gehirntätigkeit während der Ausführung geistiger Aufgaben untersucht werden. Die Blutentnahme dient dazu, genetische Daten zu erheben und Zusammenhänge von Genetik und neuronaler Aktivität zu identifizieren. Dadurch sollen weitere Erkenntnisse über normale und durch Krankheit veränderte Prozesse des Gehirns gewonnen werden und auf lange Sicht zum besseren Verständnis von Entstehung, Verlauf und Behandlung von Krankheiten beitragen.

#### WORUM HANDELT ES SICH BEI NIRS UND EEG?

Die Nah-Infrarot Spektroskopie (**NIRS**) ist ein nicht eingreifendes Untersuchungsverfahren, mit dem die Durchblutung des Gehirns gemessen werden kann. Dazu werden Messinstrumente in einer kleinen Gummipolsterung auf die Kopfhaut gelegt und mit einem Gummiband befestigt. Über dieses Messinstrument wird nun unschädliches Licht genau festgelegter Wellenlängen abgegeben und die Menge an reflektiertem Licht gemessen. Aus diesem Messergebnis können dann Durchblutungsänderungen des Gehirns errechnet werden.

Mit dem Elektroenzephalogramm (**EEG**) werden an der Kopfoberfläche die schwachen elektrischen Ströme gemessen, mit denen das Gehirn arbeitet. Hierfür werden mittels einer Paste Messelektroden auf die Kopfhaut geklebt, wobei ein leichtes, nicht schmerzhaftes Kratzen verspürt werden kann. Von der Hirnstrommessung selbst merken Sie gar nichts. Die Paste lässt sich problemlos durch Haare wachsen wieder entfernen.

## 8. Anhang

### **BLUTENTNAHME**

Die Blutentnahme (20 ml) erfolgt durch medizinisch qualifiziertes Personal. Die Untersuchungen im Labor für molekulare und klinische Psychobiologie des Uniklinikums sind ausschließlich zur Feststellung der Ausprägung bestimmter Gene bestimmt. Die Ergebnisse werden nur für diese Studie verwendet.

### **IST MIT IRGENDWELCHEN NEBENWIRKUNGEN ZU RECHNEN?**

Die geplanten Hirnfunktionsmessungen sind nicht invasiv, d.h. es finden keinerlei Eingriffe am Körper statt. Nach jahrelangen internationalen Erfahrungen und heutigem Stand der Wissenschaft sind bisher keine Nebenwirkungen aufgetreten und auch nicht zu erwarten. Risiken, die über die Blutentnahme hinausgehen, ergeben sich nicht. Wie bei allen Blutentnahmen kann es an der Einstichstelle zur Bildung eines Hämatoms oder zu einer kleinen Entzündung an der Einstichstelle kommen.

### **WAS IST WÄHREND DER UNTERSUCHUNG ZU TUN?**

Die zeitlich getrennten Untersuchungen finden im psychophysiologischen Labor des Uniklinikums Würzburg statt. Während der Messung sollen Sie motorische oder sprachliche Antworten geben, entsprechend einer per Bildschirm gezeigten oder durch den Versuchsleiter gesprochenen Anweisung. Jede der beiden Untersuchungen dauert bis zu 120 Minuten.

### **IST DIE TEILNAHME FREIWILLIG? KANN SIE WIDERRUFEN WERDEN?**

Die Teilnahme an dieser Studie ist **absolut freiwillig**. Die Teilnahme kann **jederzeit** und ohne Angabe von Gründen auch während der Untersuchung widerrufen werden, ohne dass Ihnen daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

### **DATENSCHUTZERKLÄRUNG**

Für diese Untersuchung werden die personenbezogenen Daten, die Ausprägung bestimmter Gene, sowie die Messung der neuronalen Aktivierung gespeichert. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

### **EINVERSTÄNDISERKLÄRUNG**

Diese Informationen habe ich gelesen und verstanden. Die Studie wurde mir vom Untersuchungsleiter erklärt, alle auftretenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mit der Durchführung der oben beschriebenen Untersuchungen sowie einer Speicherung, Verarbeitung und evtl. Veröffentlichung der erhobenen Messwerte in wissenschaftlichen Fachzeitschriften in **anonymisierter** Form (d. h. ohne Angabe des Namens) bin ich einverstanden.

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
TeilnehmerIn

\_\_\_\_\_  
UntersuchungsleiterIn

## 8. Anhang

### Anhang B: Fragebogen zu Händigkeit und Konsumverhalten

#### Personendaten Kontrollpersonen

Im Rahmen unserer Untersuchung, bitten wir Sie folgende Fragen zu beantworten. Bitte antworten Sie wahrheitsgemäß. Ihre Angaben werden selbstverständlich anonym und vertraulich behandelt.

Name: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_

Schulabschluss: \_\_\_\_\_ Aus-/Weiterbildung: \_\_\_\_\_

Würden Sie sich als Rechts- oder Linkshänder bezeichnen? \_\_\_\_\_

Sind Sie „umgelernter Linkshänder“? \_\_\_\_\_

Bitte geben Sie an, welche Hand Sie bevorzugt zur Durchführung der genannten Aktivitäten benutzen, indem Sie ein + in die entsprechende Spalte schreiben. Wenn die Präferenz so stark ist, dass Sie die andere Hand nie benutzen würden, schreiben Sie ++ in die entsprechende Spalte. Wenn Sie bei einer Aktivität absolut keine Präferenz haben, so schreiben Sie in beide Spalten ein +. Einige der Aktivitäten erfordern beide Hände. In diesen Fällen ist der Teil der Aufgabe oder des Objekts, für den die Handpräferenz erfragt wird, in Klammern angegeben.

	Linke Hand	Rechte Hand
Schreiben		
Zeichnen		
Werfen		
Schneiden (Schere)		
Zahnbürste		
Messer (ohne Gabel)		
Löffel		
Besen (obere Hand)		
Streichholz anzünden (Streichholz)		
Schachtel öffnen (Deckel)		



**Anhang C: Fragebogen zu Personendaten, Konsumverhalten, Vorerkrankungen**

**Aufnahme in die Kartei der Untersuchungsteilnehmer**

Hinweis auf Vertraulichkeit, wahrheitsgemäße Antworten und Fragen nach weiteren Interessenten (Kinder, Jugendliche)!

Name				absolvierte Untersuchungen
Telefonnummer				MWT (A/B)
evtl. Email				
Geburtsdatum		Alter		
Geschlecht	männlich	weiblich		
Händigkeit	links	ambidext	rechts	Anmerkungen
Schulabschluss				
Ausbildung				

Rauchen Sie?  NEIN  GELEGENTLICH  REGELMÄSSIG ca. \_\_ Zigaretten pro Tag

---

Trinken Sie koffeinhaltige Getränke?  NEIN  GELEGENTLICH  REGELMÄSSIG ca. \_\_ Tassen oder Gläser pro Tag

---

Nehmen Sie Medikamente ein?  NEIN  AKUT  REGELMÄSSIG \_\_\_\_\_

---

Trinken Sie Alkohol?  NEIN  GELEGENTLICH  REGELMÄSSIG \_\_\_\_\_

Haben Sie metallische Gegenstände an oder in Ihrem Körper (**explizit:** Herzschrittmacher, Sonden, Hörgeräte, Piercings, Prothesen, Zahnprothesen, Tätowierungen)?  JA  NEIN \_\_\_\_\_

---

Sind Sie schwanger?  JA  NEIN Monat: \_\_\_\_\_

---

Haben Sie oder hatten Sie schon einmal eine schwerere körperliche Erkrankung (Diabetes, Herz-Kreislauf-Störungen, Operationen etc.)?  JA  NEIN \_\_\_\_\_

---

Haben Sie oder hatten Sie schon einmal eine neurologische Erkrankung (z. B. Schädel-Hirn-Trauma, Meningitis)?  JA  NEIN \_\_\_\_\_

---

Haben Sie oder hatten Sie schon einmal eine psychische Erkrankung?  JA  NEIN \_\_\_\_\_

---

Haben Sie schon einmal eine Psychotherapie gemacht?  JA  NEIN \_\_\_\_\_

## 8. Anhang

Gab es einmal eine Zeit in Ihrem Leben, in der Sie sehr viel Alkohol Tag tranken (jemals Probleme wegen Trinken)?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Haben Sie jemals Drogen genommen (auch Cannabis)?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Nahmen Sie jemals mehr Medikamente ein als ärztlich verschrieben?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Waren Sie schon mal über 4 Wochen hinweg fast täglich niedergeschlagen (Verlust von Lebensfreude, Schlafprobleme, kein Appetit)?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Waren Sie schon mal über 4 Wochen hinweg fast täglich übermäßig gut gelaunt (übersteigertes Selbstvertrauen, Selbstüberschätzung)?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Konnten Sie schon einmal Geräusche oder Stimmen hören, die die anderen nicht hören konnten?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Dachten Sie schon einmal, andere Leute würden über Sie sprechen, Sie verfolgen oder könnten Ihre Gedanken lesen?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Hatten Sie jemals in Ihrem Leben einen Angstanfall oder eine Panikattacke?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Hatten Sie jemals Angst, allein das Haus zu verlassen, oder vor Menschenmengen (in Schlange anzustehen, Zug oder Bus fahren)?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Hatten Sie schon jemals große Angst, vor anderen Menschen zu sprechen, zu essen oder zu schreiben (über die normale Nervosität hinaus)?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Haben Sie Angst vorm Fliegen, vor Blut und Spritzen, geschlossenen Räumen, bestimmten Tieren oder Höhen? <b>Explizit:</b> Haben Sie Platzangst?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Hatten Sie jemals unsinnige Gedanken oder Impulsen, gegen die Sie sich nicht wehren konnten?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Mussten Sie bestimmte Dinge immer wieder tun, wie z. B. sich immer wieder die Hände zu waschen oder etwas mehrmals zu kontrollieren?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Haben Sie einmal ein schreckliches Ereignis miterlebt, das Sie nicht verarbeiten konnten (Alpträume, Flashbacks)?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Waren Sie in den letzten 6 Monaten besonders nervös oder ängstlich?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Haben Sie schon einmal weniger gewogen, als Sie nach Meinung anderer Leute wiegen sollten (große Angst vorm Dickwerden, Zu-dick-fühlen trotz Untergewicht)?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Hatten Sie jemals Essanfälle oder Fressattacken mit Kontrollverlust oder Erbrechen?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Waren Sie während Ihrer Grundschulzeit ein sehr verträumtes oder sehr unruhiges Kind (soziale Probleme, Probleme beim Folgen des Unterrichts)?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Haben Sie Kinder mit dem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom („Zappelphilipp-Syndrom“)?	<input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN

**Anhang D: Tabelle der statistischen Werte der 52 ANOVA für O<sub>2</sub>Hb-Daten  
Bedingung (KON/SWM/OWM) mit COMT als Zwischensubjektfaktor  
[signifikante Werte in dunkelgrau]**

Kanal	Haupteffekt Bedingung	Haupteffekt COMT	Interaktionseffekt Bedingung*COMT
<b>1</b>	F=30.714; df=1.419, 137.676; p<0.001	F=0.424; df=2, 97; p=0.656	F=0.609; df=2.839, 137.676; p=0.602
<b>2</b>	F=8.352; df=1.332, 129.230; p=0.002	F=0.328; df=2,97; p=0.721	F=0.672; df=2.665, 129.230; p=0.554
<b>3</b>	F=9.375; df=1.640, 159.047; p<0.001	F=0.664; df=2, 97; p=0.517	F=0.431; df=3.279, 159.047; p=0.749
<b>4</b>	F=15.768; df=1.770, 171.690; p<0.001	F=0.530; df=2, 97; p=0.590	F=0.348; df=3.540, 171.690; p=0.823
<b>5</b>	F=21.942; df=1.559, 151.223; p<0.001	F=1.567; df=2, 97; p=0.214	F=0.376; df=3.118, 151.223; p=0.778
<b>6</b>	F=18.288; df=1.720, 166.820; p<0.001	F=0.544; df=2, 97; p=0.582	F=0.159; df=3.440, 166.820; p=0.942
<b>7</b>	F=24.222; df=1.693, 164.200; p<0.001	F=0.098; df=2, 97; p=0.907	F=0.092; df=3.386, 164.200; p=0.974
<b>8</b>	F=13.190; df=1.464, 141.991; p<0.001	F=0.315; df=2, 97; p=0.731	F=0.712; df=2.928, 141.991; p=0.543
<b>9</b>	F=13.271; df=1.608, 155.945; p<0.001	F=0.124; df=2, 97; p=0.883	F=0.471; df=3.215, 155.945; p=0.716
<b>10</b>	F=37.347; df=1.766, 171.276; p<0.001	F=0.133; df=2, 97; p=0.876	F=0.730; df=3.531, 171.276; p=0.556
<b>11</b>	F=45.084; df=1.521, 147.543; p<0.001	F=0.358; df=2, 97; p=0.700	F=0.417; df=3.042, 147.543; p=0.744
<b>12</b>	F=7.072; df=1.447, 140.367; p=0.004	F=0.283; df=2, 97; p=0.754	F=0.429; df=2.894, 140.367; p=0.725
<b>13</b>	F=5.940; df=1.662, 161.231; p=0.005	F=0.362; df=2, 97; p=0.697	F=0.483; df=3.324, 161.231; p=0.714
<b>14</b>	F=8.546; df=1.595, 154.731; p<0.001	F=0.298; df=2, 97; p=0.743	F=0.472; df=3.190, 154.731; p=0.714
<b>15</b>	F=17.650; df=1.567, 152.012; p<0.001	F=0.239; df=2, 97; p=0.788	F=0.553; df=3.134, 152.012; p=0.654
<b>16</b>	F=25.603; df=1.793, 173.951; p<0.001	F=0.795; df=2, 97; p=0.455	F=0.366; df=3.587, 173.951; p=0.812
<b>17</b>	F=20.643; df=1.759, 170.584; p<0.001	F=0.264; df=2, 97; p=0.768	F=0.212; df=3.517, 170.584; p=0.913
<b>18</b>	F=12.950; df=1.561, 151.389; p<0.001	F=0.273; df=2, 97; p=0.762	F=0.387; df=3.121, 151.389; p=0.770
<b>19</b>	F=3.012; df=1.506, 146.123; p=0.067	F=0.507; df=2, 97; p=0.604	F=0.273; df=3.013, 146.123; p=0.845
<b>20</b>	F=8.559; df=1.721, 166.955; p<0.001	F=0.301; df=2, 97; p=0.741	F=0.788; df=3.442, 166.955; p=0.518
<b>21</b>	F=46.811; df=1.762, 170.890; p<0.001	F=0.027; df=2, 97; p=0.974	F=0.534; df=3.524, 170.890; p=0.689
<b>22</b>	F=1.803; df=1.712, 166.029; p=0.173	F=0.285; df=2, 97; p=0.752	F=0.749; df=3.423, 166.029; p=0.541
<b>23</b>	F=3.16; df=1.787, 173.312; p=0.705	F=0.486; df=2, 97; p=0.617	F=1.019; df=3.573, 173.312; p=0.394
<b>24</b>	F=5.857; df=1.692, 164.088; p=0.006	F=0.727; df=2, 97; p=0.486	F=0.283; df=3.383, 164.088; p=0.860
<b>25</b>	F=9.387; df=1.592, 154.441; p<0.001	F=0.152; df=2, 97; p=0.859	F=0.843; df=3.184, 154.441; p=0.478

## 8. Anhang

<b>26</b>	F=20.893; df=1.637, 158.761; p<0.001	F=0.182; df=2, 97; p=0.834	F=0.249; df=3.273, 158.761; p=0.878
<b>27</b>	F=22.615; df=1.734, 168.241; p<0.001	F=0.896; df=2, 97; p=0.412	F=0.735; df=3.469, 168.241; p=0.551
<b>28</b>	F=8.551; df=1.599, 155.147; p<0.001	F=0.760; df=2, 97; p=0.470	F=0.487; df=3.199, 155.147; p=0.704
<b>29</b>	F=4.070; df=1.535, 148.866; p=0.029	F=0.399; df=2, 97; p=0.672	F=0.161; df=3.069, 148.866; p=0.926
<b>30</b>	F=2.190; df=1.954, 189.579; p=0.116	F=0.041; df=2, 97; p=0.960	F=0.307; df=3.909, 189.579; p=0.869
<b>31</b>	F=3.543; df=1.941, 188.269; p=0.032	F=0.255; df=2, 97; p=0.775	F=0.280; df=3.882, 188.269; p=0.886
<b>32</b>	F=1.114; df=1.827, 177.225; p=0.875	F=0.052; df=2, 97; p=0.950	F=0.442; df=3.654, 177.225; p=0.761
<b>33</b>	F=6.180; df=1.730, 167.837; p=0.004	F=1.119; df=2, 97; p=0.331	F=0.570; df=3.461, 167.837; p=0.660
<b>34</b>	F=2.659; df=1.921, 186.372; p=0.075	F=0.101; df=2, 97; p=0.904	F=0.835; df=3.843, 186.372; p=0.501
<b>35</b>	F=6.433; df=1.726, 167.458; p=0.003	F=0.541; df=2, 97; p=0.584	F=0.117; df=3.453, 167.458; p=0.964
<b>36</b>	F=16.969; df=1.584, 153.663; p<0.001	F=0.097; df=2, 97; p=0.908	F=0.692; df=3.168, 153.663; p=0.566
<b>37</b>	F=18.968; df=1.600, 155.221; p<0.001	F=0.555; df=2, 97; p=0.576	F=1.238; df=3.200, 155.221; p=0.298
<b>38</b>	F=13.936; df=1.530, 148.371; p<0.001	F=0.878; df=2, 97; p=0.419	F=0.746; df=3.059, 148.371; p=0.529
<b>39</b>	F=3.811; df=1.495, 145.029; p=0.036	F=0.492; df=2, 97; p=0.613	F=0.582; df=2.990, 145.029; p=0.627
<b>40</b>	F=4.547; df=1.814, 175.959; p=0.014	F=0.909; df=2, 97; p=0.406	F=0.275; df=3.628, 175.959; p=0.878
<b>41</b>	F=2.079; df=1.943, 188.478; p=0.129	F=1.861; df=2, 97; p=0.161	F=0.404; df=3.886, 188.478; p=0.800
<b>42</b>	F=0.810; df=1.844, 178.903; p=0.438	F=0.376; df=2, 97; p=0.688	F=0.678; df=3.689, 178.903; p=0.596
<b>43</b>	F=5.615; df=1.993, 193.307; p=0.004	F=0.846; df=2, 97; p=0.432	F=0.916; df=3.986, 193.307; p=0.456
<b>44</b>	F=13.400; df=1.963, 190.389; p<0.001	F=1.387; df=2, 97; p=0.255	F=1.231; df=3.926, 190.389; p=0.299
<b>45</b>	F=0.066; df=1.786, 173.283; p=0.920	F=0.518; df=2, 97; p=0.597	F=0.471; df=3.573, 173.283; p=0.736
<b>46</b>	F=4.170; df=1.678, 162.800; p=0.023	F=0.156; df=2, 97; p=0.856	F=0.549; df=3.357, 162.800; p=0.669
<b>47</b>	F=17.120; df=1.635, 158.586; p<0.001	F=0.464; df=2, 97; p=0.630	F=0.066; df=3.270, 158.586; p=0.983
<b>48</b>	F=15.768; df=1.649, 159.913; p<0.001	F=0.561; df=2, 97; p=0.573	F=0.228; df=3.297, 159.913; p=0.893
<b>49</b>	F=0.584; df=1.584, 153.653; p=0.520	F=0.441; df=2, 97; p=0.645	F=0.390; df=3.168, 153.653; p=0.771
<b>50</b>	F=2.290; df=1.785, 173.109; p=0.110	F=1.161; df=2, 97; p=0.317	F=0.872; df=3.569, 173.109; p=0.472
<b>51</b>	F=7.541; df=1.996, 193.617; p=0.001	F=0.622; df=2, 97; p=0.539	F=0.765; df=3.992, 193.617; p=0.549
<b>52</b>	F=3.110; df=1.971, 191.175; p=0.048	F=1.961; df=2, 97; p=0.146	F=2.249; df=3.942, 191.175; p=0.066

**Anhang E: Tabelle der statistischen Werte der 52 ANOVA für HHb-Daten  
Bedingung (KON/SWM/OWM) mit COMT als Zwischensubjektfaktor  
[signifikante Werte in dunkelgrau]**

Kanal	Haupteffekt Bedingung	Haupteffekt COMT	Interaktionseffekt Bedingung*COMT
<b>1</b>	F=55.724; df=1.815, 176.068; p<0.001	F=0.149; df=2, 97; p=0.862	F=1.160; df=3.630, 176.068; p=0.329
<b>2</b>	F=6.635; df=1.619, 157.032; p=0.003	F=0.734; df=2, 97; p=0.482	F=0.308; df=3.238, 157.032; p=0.834
<b>3</b>	F=2.729; df=1.702, 165.082; p=0.077	F=1.452; df=2, 97; p=0.239	F=0.787; df=3.404, 165.082; p=0.517
<b>4</b>	F=2.108; df=1.798, 174.420; p=0.130	F=1.573; df=2, 97; p=0.213	F=1.653; df=3.596, 174.420; p=0.169
<b>5</b>	F=5.057; df=1.822, 176.725; p=0.009	F=0.073; df=2, 97; p=0.930	F=0.432; df=3.644, 176.725; p=0.768
<b>6</b>	F=1.448; df=1.888, 183.111; p=0.238	F=1.706; df=2, 97; p=0.187	F=1.004; df=3.775, 183.111; p=0.404
<b>7</b>	F=1.510; df=1.766, 171.343; p=0.225	F=0.163; df=2, 97; p=0.850	F=0.244; df=3.533, 171.343; p=0.894
<b>8</b>	F=7.013; df=1.596, 154.853; p=0.003	F=1.337; df=2, 97; p=0.267	F=2.894; df=3.193, 154.853; p=0.034
<b>9</b>	F=14.362; df=1.919, 186.166; p<0.001	F=0.903; df=2, 97; p=0.409	F=0.678; df=3.838, 186.166; p=0.602
<b>10</b>	F=24.758; df=1.770, 171.717; p<0.001	F=0.552; df=2, 97; p=0.578	F=0.977; df=3.541, 171.717; p=0.415
<b>11</b>	F=91.613; df=1.891, 183.384; p<0.001	F=2.029; df=2, 97; p=0.137	F=0.421; df=3.781, 183.384; p=0.783
<b>12</b>	F=7.241; df=1.694, 164.331; p=0.002	F=1.664; df=2, 97; p=0.195	F=0.759; df=3.388, 164.331; p=0.533
<b>13</b>	F=11.773; df=1.610, 156.212; p<0.001	F=1.129; df=2, 97; p=0.327	F=0.153; df=3.221, 156.212; p=0.937
<b>14</b>	F=17.427; df=1.757, 170.414; p<0.001	F=0.227; df=2, 97; p=0.797	F=0.211; df=3.514, 170.414; p=0.914
<b>15</b>	F=11.130; df=1.906, 184.910; p<0.001	F=1.134; df=2, 97; p=0.326	F=0.949; df=3.813, 184.910; p=0.434
<b>16</b>	F=3.807; df=1.953, 189.442; p=0.025	F=2.263; df=2, 97; p=0.110	F=0.282; df=3.906, 189.442; p=0.886
<b>17</b>	F=5.482; df=1.897, 183.989; p=0.006	F=0.981; df=2, 97; p=0.378	F=0.318; df=3.794, 183.989; p=0.856
<b>18</b>	F=8.325; df=1.860, 180.457; p<0.001	F=0.322; df=2, 97; p=0.726	F=0.737; df=3.721, 180.457; p=0.558
<b>19</b>	F=14.054; df=1.709, 165.803; p<0.001	F=0.269; df=2, 97; p=0.765	F=0.551; df=3.419, 165.803; p=0.671
<b>20</b>	F=12.323; df=1.899, 184.176; p<0.001	F=0.672; df=2, 97; p=0.513	F=0.573; df=3.797, 184.176; p=0.674
<b>21</b>	F=77.520; df=1.747, 169.418; p<0.001	F=0.603; df=2, 97; p=0.549	F=0.687; df=3.493, 169.418; p=0.582
<b>22</b>	F=17.267; df=1.930, 187.205; p<0.001	F=0.715; df=2, 97; p=0.492	F=0.577; df=3.860, 187.205; p=0.674
<b>23</b>	F=2.150; df=1.764, 171.085; p=0.126	F=1.144; df=2, 97; p=0.323	F=1.182; df=3.528, 171.085; p=0.320
<b>24</b>	F=24.785; df=1.678, 162.799; p<0.001	F=1.002; df=2, 97; p=0.371	F=0.857; df=3.357, 162.799; p=0.475
<b>25</b>	F=4.402; df=1.810, 175.540; p=0.016	F=0.886; df=2, 97; p=0.416	F=3.153; df=3.619, 175.540; p=0.019

## 8. Anhang

<b>26</b>	F=15.995; df=1.686, 163.584; p<0.001	F=0.165; df=2, 97; p=0.848	F=0.829; df=3.373, 163.584; p=0.491
<b>27</b>	F=15.039; df=1.769, 171.593; p<0.001	F=1.044; df=2, 97; p=0.356	F=0.315; df=3.538, 171.593; p=0.846
<b>28</b>	F=3.459; df=1.843, 178.783; p=0.037	F=0.002; df=2, 97; p=0.998	F=1.052; df=3.686, 178.783; p=0.379
<b>29</b>	F=12.679; df=1.783, 172.905; p<0.001	F=0.175; df=2, 97; p=0.840	F=0.268; df=3.565, 172.905; p=0.879
<b>30</b>	F=.693; df=1.802, 174.749; p=0.487	F=0.779; df=2, 97; p=0.462	F=0.157; df=3.603, 174.749; p=0.949
<b>31</b>	F=13.412; df=1.982, 192.285; p<0.001	F=0.666; df=2, 97; p=0.516	F=0.461; df=3.965, 192.285; p=0.763
<b>32</b>	F=14.133; df=1.882, 182.574; p<0.001	F=0.026; df=2, 97; p=0.975	F=2.683; df=3.764, 182.574; p=0.036
<b>33</b>	F=7.185; df=1.956, 189.702; p=0.001	F=0.622; df=2, 97; p=0.539	F=0.983; df=3.911, 189.702; p=0.417
<b>34</b>	F=3.401; df=1.963, 190.363; p=0.036	F=0.948; df=2, 97; p=0.391	F=1.531; df=3.925, 190.363; p=0.196
<b>35</b>	F=5.941; df=1.659, 160.924; p=0.006	F=0.148; df=2, 97; p=0.863	F=0.984; df=3.318, 160.924; p=0.407
<b>36</b>	F=13.852; df=1.784, 173.082; p<0.001	F=0.865; df=2, 97; p=0.424	F=2.014; df=3.569, 173.082; p=0.102
<b>37</b>	F=15.336; df=1.791, 173.736; p<0.001	F=0.872; df=2, 97; p=0.421	F=0.109; df=3.582, 173.736; p=0.972
<b>38</b>	F=3.637; df=1.796, 174.183; p=0.033	F=1.166; df=2, 97; p=0.316	F=1.428; df=3.591, 174.183; p=0.231
<b>39</b>	F=17.410; df=1.621, 157.244; p<0.001	F=0.280; df=2, 97; p=0.756	F=0.659; df=3.242, 157.244; p=0.590
<b>40</b>	F=4.787; df=1.812, 175.774; p=0.012	F=0.358; df=2, 97; p=0.700	F=0.340; df=3.624, 175.774; p=0.833
<b>41</b>	F=12.062; df=1.945, 188.688; p<0.001	F=1.725; df=2, 97; p=0.184	F=0.650; df=3.890, 188.688; p=0.623
<b>42</b>	F=15.595; df=1.952, 189.342; p<0.001	F=0.395; df=2, 97; p=0.674	F=0.237; df=3.904, 189.342; p=0.914
<b>43</b>	F=16.910; df=1.973, 191.352; p<0.001	F=0.461; df=2, 97; p=0.632	F=0.849; df=3.945, 191.352; p=0.495
<b>44</b>	F=10.475; df=1.963, 190.417; p<0.001	F=2.188; df=2, 97; p=0.118	F=1.091; df=3.926, 190.417; p=0.362
<b>45</b>	F=7.296; df=1.859, 180.314; p=0.001	F=0.902; df=2, 97; p=0.409	F=2.593; df=3.718, 180.314; p=0.042
<b>46</b>	F=.442; df=1.828, 177.292; p=0.626	F=0.011; df=2, 97; p=0.989	F=1.608; df=3.656, 177.292; p=0.179
<b>47</b>	F=22.561; df=1.489, 144.466; p<0.001	F=0.091; df=2, 97; p=0.913	F=0.808; df=2.979, 144.466; p=0.491
<b>48</b>	F=24.001; df=1.858, 180.217; p<0.001	F=0.759; df=2, 97; p=0.471	F=0.417; df=3.716, 180.217; p=0.783
<b>49</b>	F=3.703; df=1.648, 159.842; p=0.035	F=0.985; df=2, 97; p=0.377	F=2.740; df=3.296, 159.842; p=0.040
<b>50</b>	F=4.805; df=1.728, 167.652; p=0.013	F=0.432; df=2, 97; p=0.650	F=0.685; df=3.457, 167.652; p=0.583
<b>51</b>	F=11.556; df=1.901, 184.366; p<0.001	F=0.925; df=2, 97; p=0.400	F=2.511; df=3.801, 184.366; p=0.046
<b>52</b>	F=21.513; df=1.994, 193.393; p<0.001	F=0.736; df=2, 97; p=0.482	F=2.575; df=3.987, 193.393; p=0.039

## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Deckert, der mir die Promotion an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie ermöglichte. Ich danke Prof. Dr. Fallgatter für die freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe Psychophysiologie und Funktionelle Bildgebung und für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit. Des Weiteren bedanke ich mich für seine spontane Hilfe in anderen unerwarteten Lebenssituationen.

Mein Dank gilt besonders Dr. Martin Schecklmann für die intensive und fachlich kompetente Begleitung in den zurückliegenden Monaten. Trotz seiner zahlreichen Verpflichtungen hatte er immer ein offenes Ohr für mich und schaffte gleichzeitig eine offene, kollegiale und entspannte Arbeitsatmosphäre. Ich bedanke mich auch für die sprachlichen und inhaltlichen Korrekturen, die ich als hilfreiche Denkanstöße sehr geschätzt habe.

Ich möchte mich auch bei den übrigen Mitarbeitern der Psychophysiologie und Funktionellen Bildgebung bedanken, die mir mit Ratschlägen zur Seite standen.

Ich danke Prof. Dr. Lesch und den Mitarbeitern des Labors für Klinische und Molekulare Psychobiologie für die Genotypisierung der untersuchten Personen.

Besonderer Dank für ihre Geduld und liebende Unterstützung gilt Angelika Krausert, die mir seit Jahren und besonders in den letzten Monaten mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ich bedanke mich nicht zuletzt bei meinen Eltern und meiner Familie, die mir durch ihre positive Wertevorstellung und den familiären Zusammenhalt ermöglicht haben, mein Studium erfolgreich zu absolvieren und mich auch künftig in allen Lebenssituationen begleiten werden.

# Lebenslauf

## Persönliche Angaben

---

Geburtsdatum 20. 08. 1983  
Geburtsort Aschaffenburg  
Nationalität Deutsch  
Familienstand Ledig, keine Kinder  
Anschrift Lindenstraße 10, 63867 Johannesberg - Breunsberg

## Ausbildung

---

05/2010 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
2008 – 2009 Praktisches Jahr in Chirurgie/Innere Medizin/Neurologie  
(Spital Zollikerberg, Schweiz; Klinikum Aschaffenburg)  
09/2005 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: gut)  
2003 – 2010 Studium der Humanmedizin, Julius-Maximilian-Universität Würzburg  
2002 – 2003 Zivildienst am Klinikum Aschaffenburg  
07/2002 Abitur, Leistungskurse Latein & Biologie (Note 1,4)  
1993 – 2002 Kronberg Gymnasium Aschaffenburg

## Praktika

---

03/2007 – 04/2007 Famulatur Onkologie am Klinikum Freising  
02/2007 – 03/2007 Famulatur Allgemeinmedizin in Berlin  
03/2006 – 04/2006 Famulatur Innere Medizin am Klinikum Freising  
02/2006 – 03/2006 Famulatur Anästhesie am Klinikum Aschaffenburg  
08/2003 – 09/2003 Pflegepraktikum Neurologie am Klinikum Aschaffenburg

## Dissertation

---

06/2010 Einreichen der Dissertation mit dem Thema:  
„Einfluss des Genotyps der Catechol-O-Methyltransferase auf die Funktion des dorsolateralen präfrontalen Kortex und Unterscheidung der visuell-räumlichen und visuell-bildlichen Komponente des Arbeitsgedächtnisses“  
Betreuung: Prof. Dr. med. Andreas J. Fallgatter (seit 2010: Ärztlicher Direktor der Uniklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen)

## Sprachkenntnisse

---

Deutsch Muttersprache / Englisch sehr gut / Französisch gut

## Computerkenntnisse

---

Microsoft Office, Adobe Photoshop, SPSS

## Sonstige Interessen

---

Ehrenamtliche Organisation der „Teddyklinik“  
(Projekt für Kindergartenkinder an der Kinderklinik der Universität Würzburg)  
Radfahren, Wandern, Joggen

## Curriculum Vitae



Philippe Körner