

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

Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert

**Auswirkung genetischer Varianz im
Dopamin-Rezeptor-D2-Gen auf
Arbeitsgedächtnis- und Fehlermonitoringprozesse**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der

Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Thorsten Michael Odorfer
aus Nürnberg

Würzburg im November 2010

Referent: Prof. Dr. med. A. Reif
Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. E. Wischmeyer
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2011

Der Promovend ist Arzt.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Das dopaminerge System.....	3
1.1.1 Anatomie, Biochemie und Physiologie.....	3
1.1.2 Der Dopaminrezeptor D2 (DRD2).....	6
1.1.3 Genetische Varianz im Gen des Dopaminrezeptors D2 (DRD2)...	7
1.1.3.1 DRD2 TAQ1A (rs1800497).....	8
1.1.3.2 DRD2 -141C Ins/Del (rs1799732).....	8
1.1.3.3 DRD2 rs1076560.....	9
1.2 Neurovaskuläre Kopplung.....	10
1.2.1 Definition.....	10
1.2.2 Neurovaskuläre Kopplung als Grundlage bildgebender Verfahren .	11
1.2.3 Verknüpfung von EEG- und NIRS-Untersuchungen.....	12
1.3 Kognitive Leistungen.....	13
1.3.1 Fehlermonitoring.....	13
1.3.1.1 ERN (error related negativity).....	13
1.3.1.2 Der anteriore cinguläre Kortex (ACC).....	15
1.3.2 Arbeitsgedächtnis.....	16
1.3.2.1 Die <i>Working Memory</i> Theorie nach Baddeley.....	16
1.3.2.2 Der präfrontale Kortex.....	17
1.4 Schizophrenie und Kognition.....	18
1.5 Zusammenfassung und Hypothesen.....	19
2 Material und Methoden	22
2.1 Stichproben.....	22
2.1.1 EEG-Studie.....	22
2.1.2 NIRS-Studie.....	22
2.2 Elektrophysiologische Untersuchungen und bildgebende Verfahren .	23
2.2.1 Elektroenzephalographie (EEG).....	23
2.2.1.1 Theoretische Grundlagen.....	23
2.2.1.2 Versuchsdurchführung: Der <i>Eriksen-Flanker-Test</i>	24
2.2.2 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS).....	27
2.2.2.1 Theoretische Grundlagen.....	27
2.2.2.2 Versuchsdurchführung: Der <i>N-Back-Task</i>	28
2.3 Genetische Untersuchungen.....	30
2.3.1 Verwendete Materialien.....	30
2.3.1.1 Verwendete Fremdprodukte.....	30
2.3.1.2 Verwendete Materialien aus eigener Herstellung.....	31
2.3.1.3 Verwendete Geräte.....	31
2.3.2 DNA-Extraktion.....	32
2.3.3 Polymerasekettenreaktion (PCR) und <i>Digest</i>	32
2.3.3.1 Polymerasekettenreaktion.....	32

2.3.3.2	Digest.....	33
2.3.3.3	DRD2 TAQ1A (rs1800497).....	34
2.3.3.4	DRD2 -141C Ins/Del (rs1799732).....	35
2.3.3.5	DRD2 rs1076560.....	36
2.3.4	Gelelektrophorese.....	37
2.3.4.1	DRD2 TAQ1A (rs1800497).....	38
2.3.4.2	DRD2 -141C Ins/Del (rs1799732).....	39
2.3.4.3	DRD2 rs1076560.....	39
2.4	Statistische Auswertung.....	40
3	Ergebnisse.....	42
3.1	EEG-Studie zum Fehlermonitoring.....	42
3.1.1	Ergebnisse für DRD2 TAQ1A (rs1800497).....	42
3.1.2	Ergebnisse für DRD2 -141C Ins/Del (rs 1799732).....	46
3.1.3	Ergebnisse für DRD2 rs1076560.....	49
3.2	NIRS-Studie zum Arbeitsgedächtnis.....	53
3.2.1	Ergebnisse der Gesamtstichprobe.....	53
3.2.2	Ergebnisse für DRD2 TAQ1A (rs1800497).....	55
3.2.3	Ergebnisse für DRD2 -141C Ins/Del (rs1799732).....	60
3.2.4	Ergebnisse für DRD2 rs1076560.....	60
4	Diskussion.....	66
4.1	Fehlermonitoring und Dopamin.....	66
4.2	Arbeitsgedächtnis und Dopamin.....	66
4.3	Genotypspezifische Überprüfung der Hypothesen.....	68
4.3.1	DRD2 TAQ1A (rs1800497).....	68
4.3.1.1	Regulation der striatalen Rezeptordichte.....	69
4.3.1.2	Die Rolle von ANKK1.....	70
4.3.1.3	Suchterkrankungen und <i>reward deficiency syndrome</i>	72
4.3.2	DRD2 -141C Ins/Del (rs1799732).....	75
4.3.2.1	Zusammenhang von striataler Rezeptordichte und Schizophrenie.....	76
4.3.2.2	Assoziationen mit Alkoholismus.....	77
4.3.2.3	Der Polymorphismus und Neurotizismus.....	78
4.3.3	DRD2 rs1076560.....	79
4.3.3.1	Einflüsse auf das Arbeitsgedächtnis.....	80
4.3.3.2	Bedeutung der Splicevarianten D2S und D2L.....	80
4.3.3.3	Mögliche Implikationen für die Prädisposition zu Alkoholismus.....	81
4.4	Einschränkungen und Ausblick.....	84
5	Zusammenfassung.....	86
	Literaturverzeichnis.....	89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verwendete Fremdprodukte	30
Tabelle 2: Verwendete Pufferlösungen aus eigener Herstellung.....	31
Tabelle 3: Verwendete Geräte.....	31
Tabelle 4: PCR-Ansatz DRD2 TAQ1A	34
Tabelle 5: Digest Ansatz DRD2 TAQ1A	34
Tabelle 6: PCR-Ansatz DRD2 -141C Ins/Del	35
Tabelle 7: Digest-Ansatz DRD2 -141C Ins/Del.....	35
Tabelle 8: PCR-Ansatz DRD2 rs1076560	36
Tabelle 9: Digest-Ansatz DRD2 rs1076560.....	36
Tabelle 10: Allelverteilung DRD2 TAQ1A.....	42
Tabelle 11: T-Test DRD2 TAQ1A.....	43
Tabelle 12: Varianzanalyse der ERN und PE DRD2 TAQ1A	44
Tabelle 13: Allelverteilung DRD2 -141C Ins/Del.....	46
Tabelle 14: T-Test DRD2 -141C Ins/Del.....	46
Tabelle 15: Varianzanalyse der ERN und PE für DRD2 -141C Ins/Del	47
Tabelle 16: Post-hoc-Test zur ERN DRD2 -141C Ins/Del	49
Tabelle 17: Allelverteilung DRD2 rs1076560.....	50
Tabelle 18: T-Test DRD2 rs1076560.....	50
Tabelle 19: Varianzanalyse der ERN und PE DRD2 rs1076560	51
Tabelle 20: T-Test Gesamtstichprobe NIRS-Untersuchung	53
Tabelle 21: Geschlechterverteilung NIRS-Stichprobe und Chi ² -Test.....	54
Tabelle 22: Allelverteilung DRD2 TAQ1A	55
Tabelle 23: Verhaltensdaten N-Back DRD2 TAQ1A	56
Tabelle 24: Varianzanalyse der Verhaltensdaten N-Back DRD2 TAQ1A	56
Tabelle 25: Ergebnisse der NIRS-Messung für Oxygenierung DRD2 TAQ1A .	57
Tabelle 26: Varianzanalyse der Ergebnisse der NIRS-Messung für Oxygenierung DRD2 TAQ1A.....	58
Tabelle 27: Ergebnisse der NIRS-Messung für Deoxygenierung DRD2 TAQ1A	59
Tabelle 28: Varianzanalyse der Ergebnisse der NIRS-Messung für Deoxygenierung DRD2 TAQ1A.....	59
Tabelle 29: Allelverteilung DRD2 -141C Ins/Del.....	60
Tabelle 30: Allelverteilung DRD2 rs1076560.....	61
Tabelle 31: Verhaltensdaten N-Back DRD2 rs1076560	61
Tabelle 32: Varianzanalyse der Verhaltensdaten N-Back DRD2 rs1076560....	62
Tabelle 33: Post-hoc-Test zu den Verhaltensdaten DRD2 rs1076560.....	62
Tabelle 34: Ergebnisse der NIRS-Messung für Oxygenierung DRD2 rs1076560	63
Tabelle 35: Varianzanalyse der Ergebnisse der NIRS-Messung für Oxygenierung DRD2 Zhang	63
Tabelle 36: Ergebnisse der NIRS-Messung für Deoxygenierung DRD2 rs1076560	64
Tabelle 37: Varianzanalyse der Ergebnisse der NIRS-Messung für Deoxygenierung DRD2 rs1076560.....	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel von Dopamin	4
Abbildung 2: Die dopaminerge Synapse	5
Abbildung 3: Das Gen des Dopamin Rezeptors D2	7
Abbildung 4: Theorie zur Entstehung der ERN.....	14
Abbildung 5: Modell Arbeitsgedächtnis nach Baddeley.....	17
Abbildung 6: Elektroden-Anordnung 10-20-System nach Jasper.....	24
Abbildung 7: EEG-Verlauf nach korrekten und fehlerhaften Antworten.....	26
Abbildung 8: Optodenverteilung	29
Abbildung 9: Digest DRD2 TAQ1A.....	38
Abbildung 10: Digest DRD2 -141C Ins/Del.....	39
Abbildung 11: Digest DRD2 rs1076560.....	40
Abbildung 12: Varianzanalyse der ERN DRD2 TAQ1A.....	44
Abbildung 13: Varianzanalyse der PE DRD2 TAQ1A.....	45
Abbildung 14: ERN Kurvenverlauf DRD2 TAQ1A	45
Abbildung 15: Varianzanalyse der ERN DRD2 -141C Ins/Del.....	48
Abbildung 16: Varianzanalyse der PE DRD2 -141C Ins/Del	48
Abbildung 17: ERN-Kurvenverlauf DRD2 -141C Ins/Del	49
Abbildung 18: Varianzanalyse der ERN DRD2 rs1076560.....	51
Abbildung 19: Varianzanalyse der PE DRD2 rs1076560	52
Abbildung 20. ERN-Kurvenverlauf DRD2 rs1076560	52
Abbildung 21: NIRS-Messung für Oxygenierung.....	54
Abbildung 22: NIRS-Messung für Deoxygenierung.....	55
Abbildung 23: Verhaltensdaten N-Back DRD2 TAQ1A	57
Abbildung 24: Ergebnisse der NIRS-Messung für Oxygenierung DRD2 TAQ1A	58
Abbildung 25: Ergebnisse der NIRS-Messung für Dexoxygenierung DRD2 TAQ1A	60
Abbildung 26: Verhaltensdaten N-Back DRD2 rs1076560	62
Abbildung 27: Ergebnisse der NIRS-Messung für Oxygenierung DRD2 rs107656064	64
Abbildung 28: Ergebnisse der NIRS-Messung für Deoxygenierung DRD2 rs1076560	65
Abbildung 29: Das DRD2- und ANKK1-Gen	70
Abbildung 30: Gen-Cluster auf Chromosom 11q22-23.....	71

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
AADC	Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ANKK 1	ankyrin repeat and kinase domain containing 1
ASRS	Adult Self-Reporting Scale
BDI	Beck Depressionsinventar
BOLD	Blood-Oxygen-Level-Dependency
bp	Basenpaare
cAMP	cyclisches Adenosin-Monophosphat
C	Cytosin
COMT	Catechol-O-methyltransferase
DA	Dopamin
DAT	Dopamintransporter
ddH ₂ O	bidestilliertes Wasser
Del	Deletion
DNA	Desoxyribonukleinsäure
D2L	Lange Splicevariante des DRD2-Gens
D2S	Kurze Splicevariante des DRD2-Gens
DRD2	Dopaminrezeptor D2
EEG	Elektroenzephalogramm
ERN	Error related negativity
ERP	Ereignis korreliertes Potential
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
G	Guanin
HHb	Deoxygeniertes Hämoglobin
Ins	Insertion
kb	Kilobasen
MAO	Monoaminoxidase
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
MWT-B	multipler Wortschatz Intelligenztest
NIRS	Nahinfrarot-Spektroskopie
PFC	Präfrontaler Kortex
pMFC	postero-medio-frontaler Kortex
O ₂ Hb	Oxygeniertes Hämoglobin
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PE	Error related positivity
PET	Positronenemissionstomographie
RCZ	Rostrale cinguläre Zone
RDS	Reward deficiency syndrom
SD	Standardabweichung
T	Thymin
VAMT 2	Vesikulärer Monoamintransporter
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

In der modernen Medizin beschäftigt man sich grundsätzlich mit der Frage nach der Ätiologie und der Pathogenese von Erkrankungen. In den verschiedenen Fachdisziplinen spielen dabei Zusammenhänge mit dem Erbgut eine ganz natürliche und wesentliche Rolle. So gibt es eine Reihe von Erberkrankungen, bei denen eine einzelne Mutation im Erbgut bereits ausreicht, um derart verheerende Konsequenzen für den Proteinstoffwechsel zu haben, dass Menschen obligat an Muskeldystrophien oder Immunschwächedefiziten (SCID) erkranken. Bestimmte Translokationen im Chromosomensatz bedingen gar bestimmte Krebsformen, wie das Philadelphia-Chromosom die chronisch myeloische Leukämie. In diesem Fall bieten die wissenschaftlichen Erkenntnisse dazu heute sogar die Möglichkeit einer spezifischen kausalen Therapieform, die direkt auf das Proteinkorrelat der genetischen Veränderung abzielt.

Meistens ist der Zusammenhang zwischen Vererbung und Krankheit jedoch nicht monogenetisch. Sehr viel häufiger sehen wir polygenetische Ursachen von Erkrankungen. Bei einer solchen multifaktoriellen Genese von Erkrankungen spielen neben verschiedenen Genmutationen oder Polymorphismen sicherlich auch Umwelteinflüsse eine maßgebende Rolle für Krankheitsbeginn und -verlauf. Als klassische Beispiele aus der Medizin könnte man hierbei Diabetes mellitus Typ II oder Arteriosklerose nennen. Maßgebende Umwelteinflüsse sind hierbei Ernährung und Lebensstil.

Dieses in der Inneren Medizin selbstverständliche System von genetischer Prädisposition und Erkrankung kann auch auf Krankheitsentitäten aus dem psychiatrischen Spektrum erweitert werden. So ist beispielsweise eine hohe Heritabilität der manisch-depressiven Erkrankung bekannt [1, 2]. Beim Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom beispielsweise ist der Verdacht auf eine komplizierte multifaktorielle polygenetische Ätiologie durch viele Forschungsergebnisse erhärtet [3].

Einleitung

Einzelne Kandidatengene, die prädisponierend für bestimmte Erkrankungen sein könnten, kennt man auch bereits. So sind bestimmte Charakterzüge, die für die Entwicklung von Angsterkrankungen prädisponierend erscheinen, mit einer Variante in der regulatorischen Region des Serotonintransporters assoziiert [4]. Bestimmte Persönlichkeitsstörungen werden mit Veränderungen im Gen der Monoaminoxidase A in Verbindung gebracht [5]. Des Weiteren scheinen bestimmte Variationen im Gen der Stickoxidsynthase (NOS), einem *second messenger* z. B. im glutamatergen und GABAergen System, mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis assoziiert zu sein [6]. Diese Liste könnte beinahe beliebig lange fortgesetzt werden. Genetische Prädisposition und Umweltinteraktion scheint also als pathogenetisches Prinzip auch bei Erkrankungen in der Psychiatrie eine maßgebende Rolle zu spielen [7].

Besonderes Interesse gilt hierbei dem dopaminergen System, nicht zuletzt wegen seiner Rolle bei der Pathogenese von schizophrenen Erkrankungen [8] und seinem Einfluss auf präfrontale exekutive Funktionen wie Arbeitsgedächtnis [9] und Handlungsüberwachung [10]. Beeinträchtigungen in diesen beiden Systemen können wiederum zu relevanten Prädispositionen für psychiatrische Erkrankungen werden. So gibt es einerseits eine klare Assoziation von Defiziten bei Leistungen des Arbeitsgedächtnisses mit schizophrenen Psychosen [11], andererseits werden Störungen bei Fehlerverarbeitungsprozessen in Verbindung mit Zwangserkrankungen gebracht [12].

Neben dem Problem, inwieweit genetische Varianz wirklich zu defizitären oder veränderten Leistungen bei kognitiven Tests führt, stellt sich außerdem die Frage, ob und wie sich diese durch veränderte Gehirnaktivität in den jeweils beteiligten Cortexarealen objektivieren lässt. Kombiniert man also hierfür genetische Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren zur Darstellung von neuronaler Aktivität, so spricht man von *Imaging Genomics* [7, 13].

Diesem Prinzip folgend, soll nun in dieser Doktorarbeit die Auswirkung und der Zusammenhang von Varianz im Gen des Dopaminrezeptors D2 auf kognitive Funktionen, wie Handlungsüberwachung und Arbeitsgedächtnis und neuronale Aktivität im präfrontalen Kortex, näher untersucht werden. Dazu werden

Ergebnisse einer EEG-Studie bei gesunden Probanden und einer Nahinfrarotspektroskopie-Untersuchung mit schizophrenen Patienten und gesunden Probanden ausgewertet.

Ziel ist es dabei, die neuronalen Zusammenhänge zwischen exekutiven Funktionen und dem dopaminergen System weiter zu ergründen. Daraus sollen Rückschlüsse auf die Pathogenese der assoziierten Erkrankungen gezogen werden. Denn nur ein exaktes Verständnis der Pathophysiologie bietet die Grundlage für kausale und nicht nur symptomatische Therapieansätze.

1.1 Das dopaminerge System

1.1.1 Anatomie, Biochemie und Physiologie

Dopamin ist einer der wichtigsten Neurotransmitter und spielt vor allem in vier Bahnsystemen des zentralen Nervensystems (ZNS) eine entscheidende Rolle. Im nigrostriatalen Trakt, der von der Substantia nigra zu den Basalganglien (Striatum) zieht, hat Dopamin regulatorischen Einfluss auf die Steuerung der Prozesse im extrapyramidalmotorischen System [14]. Veränderungen im Dopaminstoffwechsel können hier zu hypokinetischen-hypertonen Störungen wie den Parkinson-Syndromen oder zu hyperkinetischen-hypotonen Erkrankungen wie der Chorea Huntington führen. Der tuberoinfundibuläre Trakt ist eine Verbindung vom Hypothalamus zur Hypophyse und reguliert die Sekretion von Prolactin. Defekte in diesem System können zu Hyperprolactinämie führen [15]. Im mesolimbischen System ziehen Bahnen vom ventralen Tegmentum zum limbischen System und zum Nucleus accumbens. Des Weiteren ist der mesocorticale Trakt zu nennen, der eine Verbindung zwischen dem ventralen Tegmentum und dem Kortex des Frontallappens darstellt. Diesen beiden dopaminergen Systemen wird eine wesentliche Rolle in der Pathogenese von schizophrenen Psychosen zugerechnet [8]. So spielen Veränderungen im mesolimbischen System eine Rolle bei der Entstehung von Positivsymptomen wie Wahrnehmungsstörungen oder inhaltlichen Denkstörungen. Dagegen scheint der frontocorticale Trakt vor

Einleitung

allem wichtig bei der Pathogenese der Negativsymptomatik (Affekt-, Antriebs- und kognitive Störungen) zu sein [16].

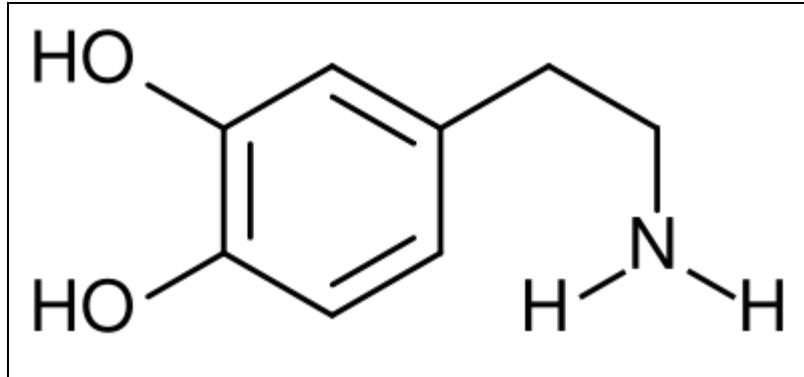


Abbildung 1: Strukturformel von Dopamin

Dopamin ist ein biogenes Amin und stellt eine Zwischenstufe bei der Synthese von Noradrenalin und Adrenalin aus der Aminosäure Tyrosin dar. Tyrosin wird dabei in zwei Schritten zunächst hydroxyliert und anschließend decarboxyliert. Die Synthese von Dopamin läuft so über die Vorstufe L-DOPA (L-Dihydroxyphenylalanin) und wird von den Enzymen Tyrosinhydroxylase und Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase katalysiert.

Nach der Synthese der Substanz wird das Dopamin mittels des Vesikulären Monoamintransporters (VAMT2) in Vesikeln angereichert, die am präsynaptischen Axon der dopaminergen Synapse gespeichert werden, um bei entsprechender Reizung der Nervenzelle in den synaptischen Spalt entleert zu werden. Dabei löst eine Depolarisierung der Nervenzelle durch Einstrom von Natrium-Ionen einen Anstieg der intrazellulären Calcium-Konzentration aus, was zu einer Verschmelzung der Vesikel mit der Zellmembran und damit zur Freisetzung (Exocytose) des Neurotransmitters führt.

Dopamin wirkt nun an der postsynaptischen Membran über membranständige G-Protein gekoppelte Rezeptoren, die nach ihrer Wirkung auf die Zelle in eine stimulatorische (D1) und eine inhibitorische (D2) Gruppe unterteilt werden können. Dopamin ist demzufolge also, abhängig vom Rezeptortyp auf den es wirkt, sowohl ein aktivierender als auch ein hemmender Neurotransmitter.

Um die Dopaminwirkung im synaptischen Spalt anschließend wieder zu beenden, ist der Dopamintransporter (DAT) dafür verantwortlich, dass Dopamin

Einleitung

wieder in das präsynaptische Nervenzellaxon aufgenommen wird. Die Enzyme Catechol-O-methyltransferase (COMT) und Monoaminoxidase (MAO) mit den Isoenzymvarianten A und B sind dann zusammen für den Abbau der biogenen Amine zuständig. MAO desaminiert dabei den Neurotransmitter zu einem Aldehyd, während COMT biogene Amine durch Übertragung einer Methylgruppe auf S-Adenosylmethionin deaktiviert. Gemeinsame Endstrecke des Abbaus ist die Homovanilinsäure.

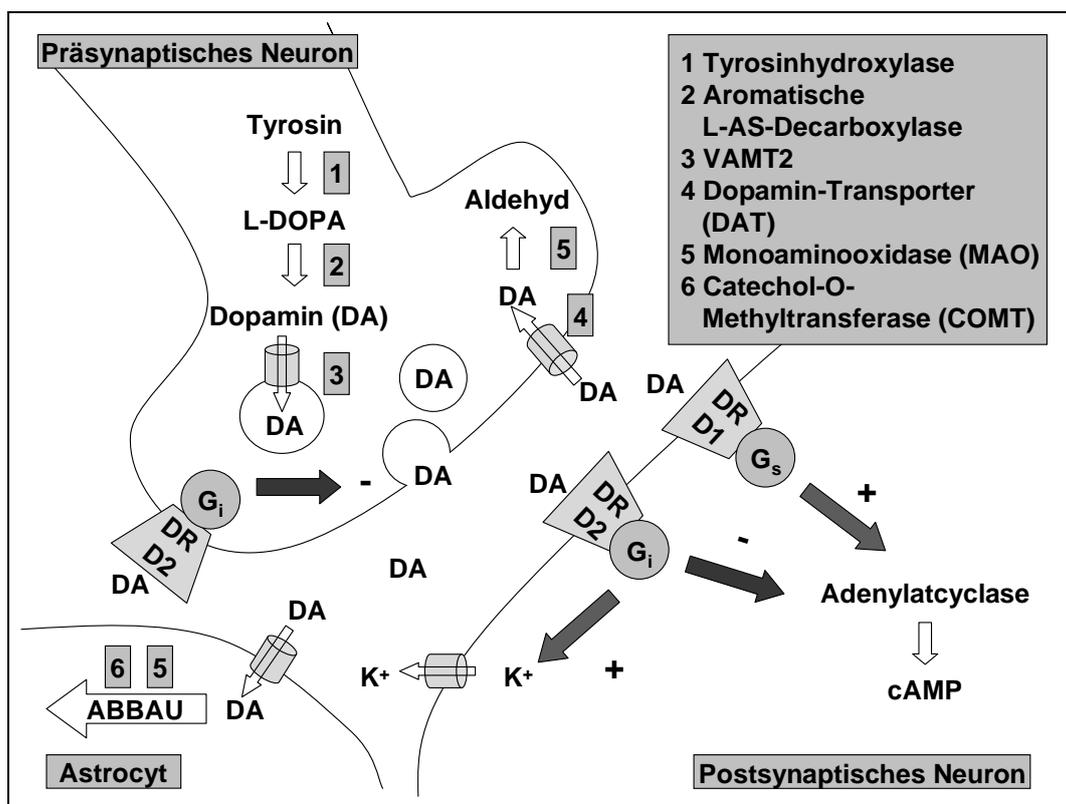


Abbildung 2: Die dopaminerge Synapse

Varianz in den Genen, die für verschiedene Teilnehmer am Dopaminstoffwechsel kodieren, ist Gegenstand neurobiologischer und neuropsychologischer Studien. Dabei werden neben genetischen Varianten der Tyrosinhydroxylase auch MAO-A und COMT untersucht, sowie die Gene der Dopaminrezeptoren und des Dopamintransporters.

1.1.2 Der Dopaminrezeptor D2 (DRD2)

Zur Gruppe der inhibitorisch wirksamen Dopaminrezeptoren gehören neben dem DRD2 auch die Rezeptoren D3 und D4. Im Gegensatz zu den aktivierend wirkenden Rezeptoren D1 und D5, wird nach Bindung des Liganden an den Rezeptor ein inhibitorisches G-Protein aktiviert, welches die Adenylatcyclase hemmt und darüber hinaus Kalium-Kanäle aktiviert. Somit wird das Ruhepotential der Zelle stabilisiert und erregende Einflüsse auf die Zelle gehemmt [17]. Die Rezeptoren der D1-Gruppe aktivieren dagegen über stimulatorische G-Proteine die Adenylatcyclase und erhöhen so die cAMP-Spiegel. Dadurch werden dann Proteinkinasen in der Zelle aktiv.

Aus medizinischer Hinsicht interessant anzumerken ist, dass die inhibitorischen Dopaminrezeptoren als wichtige Targets bei der pharmakologischen Therapie von Erkrankungen beispielsweise aus dem schizophrenen Formenkreis gelten. Klassische Antipsychotika wie Haloperidol wirken dabei vor allem über den D2-Rezeptor, was mitunter mit erheblichen extrapyramidalmotorischen Nebenwirkung sowie einer Hyperprolactinämie einhergehen kann. Das atypische Antipsychotikum Clozapin hat dagegen eine höhere Affinität zum D4-Rezeptor.

Das Gen für den Dopaminrezeptor D2 liegt auf Chromosom 11q22-23 [18]. Eine besonders hohe Rezeptordichte findet man vor allem in der Hypophyse und im Striatum, dabei sowohl im Putamen, als auch im Nucleus caudatus. Dies spiegelt den Verlauf der dopaminergen Bahnsysteme wider, vor allem des tuberoinfundibulären und des nigrostriatalen Trakts. Das Gen [19] enthält mindestens acht Exons, zwischen denen nicht codierende Intronabschnitte liegen. Daraus ergibt sich ein Gesamtumfang des Gens von 270 kb. Das erste Intron umfasst circa 250 kb und trennt so die ersten beiden kodierenden Regionen deutlich voneinander. Exon zwei bis acht umfassen dann insgesamt ungefähr 14 kb.

Für das Gen existieren zwei Splicevarianten [20, 21]: die längere Form (D2L) unterscheidet sich durch 29 zusätzliche Aminosäuren im dritten intrazellulären Loop von der kurzen Variante (D2S). Die lange Form wird normalerweise

Einleitung

häufiger exprimiert und befindet sich vorwiegend an der postsynaptischen Membran. Dadurch wird beispielsweise auch die Haloperidolwirkung vermittelt. D2S dagegen findet sich meist präsynaptisch und wirkt quasi als Autorezeptor, wodurch eine Regulation der Dopaminfreisetzung gesteuert wird. Deshalb kann man von einem gewissen Antagonismus der beiden Splicevarianten sprechen, da die D2S-Variante inhibierend auf das freisetzende Axonende wirkt. Zusätzlich ist es so, dass D2S die stimulatorische D1-Rezeptorfunktion inhibiert.

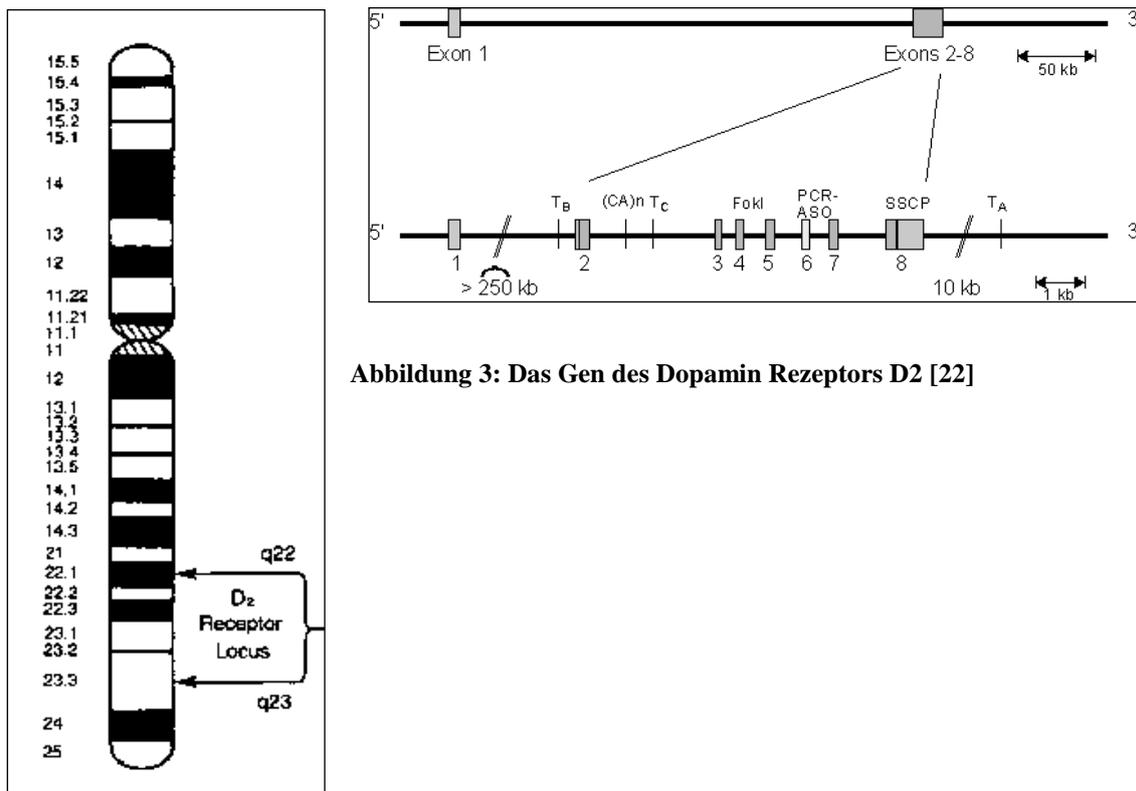


Abbildung 3: Das Gen des Dopamin Rezeptors D2 [22]

1.1.3 Genetische Varianz im Gen des Dopaminrezeptors D2 (DRD2)

Im Rahmen dieser Arbeit soll die genetische Varianz im Gen des Dopaminrezeptors D2 exemplarisch an drei, anhand von Vorbefunden oder Funktionalität ausgewählten SNPs untersucht werden. Das sind neben dem DRD2 TAQ1A-Polymorphismus und dem DRD2 Zhang-SNP (rs1076560) noch der DRD2 -141C Ins/Del (rs1799732). Diese wurden in anderen Studien bereits

häufiger mit psychiatrischen Erkrankungen assoziiert. Darauf wird im Folgenden kurz eingegangen.

1.1.3.1 DRD2 TAQ1A (rs1800497)

Der Polymorphismus befindet sich circa 10kb strangabwärts des DRD2-Gens [23]. Dabei scheint er sich allerdings trotzdem in einer Region zu befinden, die für eine Regulation der Expression des Dopaminrezeptors D2 verantwortlich ist, da das A-Allel schon in mehreren Studien [24, 25] mit einer niedrigeren striatalen Rezeptordichte assoziiert werden konnte.

Gegenstand kontroverser wissenschaftlicher Diskussion ist die Verbindung zwischen dem TAQ1A-Polymorphismus und Alkoholismus bzw. auch Abhängigkeiten von anderen Substanzen bzw. mehreren Drogen. Es gibt sowohl Studien, welche eine Verbindung mit dem A-Allel bestätigen [26], als auch andere, die dies bestreiten [27]. Neben Alkohol wurden ebenfalls Assoziationen mit anderen suchtauslösenden Substanzen beschrieben, wie beispielsweise Nikotin [28] oder Opiaten [29]. Für Abhängigkeit im Allgemeinen also, von verschiedenen Einzelsubstanzen bis hin zum Polysubstanzabusus [30], scheint der Polymorphismus eine prädisponierende Rolle zu spielen.

Einen weiteren Hinweis auf eine potentielle Risikokonstellation für selbstschädigendes Verhalten zeigt eine Studie, die eine Assoziation des Polymorphismus mit Übergewicht und Adipositas zeigte [31]. Auch hier ist das A-Allel das Risiko-Allel.

1.1.3.2 DRD2 -141C Ins/Del (rs1799732)

Bei diesem Polymorphismus handelt es sich um eine Deletion der Base C an Position 141 in der 5'-Strang-Promotor-Region des DRD2-Gens. Kommt es zur Deletion scheint dies mit einer geringeren Promotoraktivität einherzugehen [32]. Somit kommt es zu weniger Transkription der Gensequenz und dadurch zu einer geringeren Expression des Rezeptors im Striatum [24]. Zwar sind genauere Zusammenhänge der Regulation unklar, allerdings befindet sich der

SNP in einer möglichen Bindungsstelle für den Transkriptionsfaktor Sp-1 (5'-CCAGGCCGGGGATCGCC) [32].

Es wurde gezeigt, dass die Deletion signifikant seltener bei Patienten mit Schizophrenie vorliegt. Daraus abgeleitet wurde ein gewisser protektiver Effekt für das Allel postuliert [33]. Weiteres Risikopotential des Insertionsallels zeigte auch eine Studie, bei der eine Assoziation mit Alkoholismus gezeigt werden konnte [34]. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse kann man das Insertionsallel durchaus als Risikoallel bezeichnen. Allerdings gibt es auch Studien, die weder eine Assoziation mit Schizophrenie [35], noch mit Alkoholabusus [27, 34, 36, 37] replizieren konnten, weswegen die Zusammenhänge fraglich bleiben und somit weitere Untersuchungen des SNP durchaus interessant sind.

1.1.3.3 DRD2 rs1076560

Der Polymorphismus liegt im Intron 6 des DRD2-Gens 83 bp strangaufwärts von Exon 7 [38]. Der SNP befindet sich in einer Region die reich an Purin ist. Von diesen DNA-Abschnitten vermutet man, dass sie einen begünstigenden Einfluss auf das *Splicing* des strangaufwärts folgenden Exons haben [38], weswegen von Sasabe et al. vermutet wurde, dass der Polymorphismus funktionellen Einfluss auf Splicingprozesse haben könnte [39].

Die Studienlage für diesen SNP ist nicht ganz so breit aufgestellt, wie das für die anderen beiden Polymorphismen der Fall ist. Dennoch gibt es auch hier Untersuchungen, die den SNP in Assoziation mit Substanzabusus bringen. Dabei gilt das T-Allel als Risiko-Allel. So wurde in einer japanischen Stichprobe eine höhere Prävalenz bei Alkoholkranken gefunden als bei gesunden Kontrollpersonen [39]. Daneben gibt es einige Studien, welche den SNP vorwiegend in Hinblick auf das Arbeitsgedächtnis untersucht haben [40-42]. Nicht zuletzt ist die Studie von Zhang et al. wesentlich für die Entwicklung der Hypothesen dieser Arbeit ideengebend gewesen [40]: In einer groß angelegten Studie zu insgesamt 23 DRD2-Polymorphismen wurde die mRNA-Genexpression quantitativ, aber auch hinsichtlich alternativer Splicevarianten in Striatum und präfrontalem Kortex untersucht. Zudem unterzogen sich

Testpersonen einer fMRT-Untersuchung während sie einen Arbeitsgedächtnistest absolvierten. Zum einen konnte dort gezeigt werden, dass der rs1076560 SNP zusammen mit einem anderen DRD2-Polymorphismus (rs228265) Einfluss auf das Expressionsverhältnis der beiden alternativen Splicevarianten nimmt: das kürzere Produkt D2S wird bei T-Allel-Trägern signifikant seltener exprimiert. Zum anderen schnitten Heterozygote statistisch tendenziell schlechter beim Test als homozygote GG-Allel-Träger ab; zeigten dabei aber höhere Aktivität in den fMRT-Daten. Für einen weiteren SNP (rs12364283) konnte eine vermehrte DRD2 Expression nachgewiesen werden. Für den DRD 2 -141C Ins/Del rs1799732 konnten dagegen keine signifikanten Ergebnisse eruiert werden. Ein Zusammenhang von DRD2-SNPs mit Hirnaktivität und Kognition scheint dennoch nahe zu liegen. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit soll deshalb über Prozesse, wie das Arbeitsgedächtnis, und eine mögliche Beeinflussung der Leistungsfähigkeit durch Genotypkonstellationen näher eingegangen werden.

1.2 Neurovaskuläre Kopplung

1.2.1 Definition

Das Konzept der neurovaskulären Kopplung beschreibt einen Zusammenhang zwischen neuronaler und metabolischer Aktivität des Gehirns. Neuronale Aktivität geht demnach mit einer Erhöhung des Glucose- und Sauerstoffverbrauchs der Nerven- und der umgebenden Gliazellen einher. Dies bezeichnet man auch als neurometabolische Kopplung. Des Weiteren geht man davon aus, dass diese erhöhte Stoffwechselaktivität der aktivierten Nervenzellen mit einer erhöhten Durchblutung der betroffenen cerebralen Areale einhergeht. Es besteht also eine hohe räumliche und zeitliche Korrelation zwischen elektrischer Aktivität und cerebralem Blutfluss [43].

1.2.2 Neurovaskuläre Kopplung als Grundlage bildgebender Verfahren

Das Gehirn ist das sicherlich komplexeste Organ des Menschen und aus diesem Grund sind viele physiologische Prozesse noch völlig unverstanden. Zur Aufklärung können allerdings immer mehr bildgebende Verfahren dienen, die nicht nur anatomische Strukturen darstellen, sondern die Aktivierung bestimmter Hirnregionen quasi *live* ermitteln können. Die untersuchten Probanden und Patienten werden dazu häufig spezifischen Tests unterzogen, die in bestimmten Zentren des Gehirns für Aktivität sorgen sollen. Eine Theorie, die vielen der Verfahren zugrunde liegt, ist die der neurovaskulären Kopplung [44]. In der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) versucht man die erhöhte Durchblutung bestimmter Hirnareale mithilfe des BOLD-Effekts darzustellen [45]. Die so genannte *Blood-Oxygen-Level-Dependency* (BOLD) beschreibt das Phänomen, nachdem sich das diamagnetische Oxyhämoglobin und das paramagnetische Deoxyhämoglobin im Magnetfeld des MRT unterschiedlich darstellen. Deoxygenierung kann man detektieren, da sie mit größerer Magnetfeldinhomogenität einhergeht. Aktivierung in bestimmten Hirnarealen kann demnach als eine Erhöhung der Signalintensität interpretiert werden [46].

Eine auf ganz ähnlichen theoretischen Grundlagen beruhende Methode ist Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), auf die im weiteren Verlauf noch genauer eingegangen werden wird. Eine weitere Möglichkeit zur funktionellen cerebralen Bildgebung stellt die Untersuchung mit dem Positronen-Emissions-Tomographen (PET) oder dem Single-Photon-Emissions-Computertomographen (SPECT) dar [47]. Hierbei nutzt man weniger die neurovaskuläre als denn die neurometabolische Kopplung aus. Man misst mittels radioaktiv markierter Glucosemoleküle (^{18}F -Fluor-2-Desoxy-D-Glucose) den möglicherweise veränderten Glucosetransport und -umsatz in bestimmten Arealen [48].

Neben diesen neuen komplexen Methoden existieren weitere eher klassische Verfahren, bei denen die untersuchten Größen sehr viel unmittelbarer

darzustellen sind. So kann die cerebrale Durchblutung mithilfe der Laser-Doppler-Durchflussmessung (LDF) erfasst werden [49] oder die neuronale Erregung direkt mittels Ableitung der hirnelektrischen Aktivität an der Kopfoberfläche mit dem Elektroenzephalogramm (EEG) gemessen werden [50].

1.2.3 Verknüpfung von EEG- und NIRS-Untersuchungen

Während das EEG natürlich schon lange Zeit in der Psychiatrie und Neurologie etabliert ist, stellt die Nahinfrarotspektroskopie ein relativ neues Verfahren dar. Dennoch wurde es in den letzten Jahren für vielfältige Untersuchungen eingesetzt und besitzt schon jetzt einen gewissen Stellenwert in der Forschung. Bereits 1997 wurden hiermit Studien bei Alzheimer-Patienten durchgeführt, bei denen man einen Verlust der physiologischen funktionellen Asymmetrie der Hirnhemisphären bestätigen konnte [51]. Weiterhin gibt es diverse Studien in denen NIRS-Messungen während kognitiver Tests durchgeführt werden, um so die Hirnaktivierung von Probanden in bestimmten Arealen zu messen und zu vergleichen. Dadurch können Unterschiede zwischen Stichprobe und Kontrollgruppen ermittelt werden. Einem solchen Design folgte zum Beispiel eine Studie, die Alkoholismuspatienten mit gesunden Kontrollprobanden mittels eines Verbal-Fluency-Tasks untersuchte und so die vermuteten deutlichen Veränderungen bei Patienten sowohl bei der Hirnaktivierung als auch bei der Performance aufzeigen konnte [52]. Aber auch eher genetisch geprägte Studien sind durchführbar. So existiert bereits eine dem Studiendesign der vorliegenden Arbeit prinzipiell ähnliche Untersuchung, die die Auswirkung genetischer Varianz im Gen des Dopaminrezeptors D4 auf Leistungen des Arbeitsgedächtnisses erforschte [53].

Für die vorliegende Arbeit benutzen wir Daten einer EEG- und einer NIRS-Studie. Eine Verknüpfung dieser beiden Verfahren erscheint gerade vor dem Hintergrund sinnvoll, dass hier Verfahren kombiniert werden, die die Hirnaktivität sowohl direkt (EEG) als auch indirekt (NIRS) messen können. Darüber hinaus erlaubt das EEG eine höhere zeitliche Auflösung, während eine

bessere örtliche Auflösung Domäne der fNIRS ist. Kombinationen von NIRS- und EEG-Untersuchungen finden bisher vor allem in der Epilepsieforschung [54] vielfältige Anwendung in der Wissenschaft. Vergleichbare Kombinationen, wie die von fMRT und EEG, bieten viel versprechende Ansätze für die neurobiologische und neuropsychologische Forschung, um Hirnfunktionen noch besser verstehen zu können [55, 56].

1.3 Kognitive Leistungen

1.3.1 Fehlermonitoring

1.3.1.1 ERN (*error related negativity*)

Bereits 1991 wurde von Falkenstein et al. [57] eine bis heute wesentliche Komponente für Fehlermonitoring und Handlungsüberwachung entdeckt. Bei EEG-Untersuchungen, die bei Probanden während Auswahl- und Reaktionsaufgaben abgeleitet wurden, konnte man innerhalb des Zeitintervalls von 50-150 ms [58] nach Auftreten von Fehlern eine Veränderung des EEG-Signals beobachten, die vor allem in frontalen und zentralen Bereichen der Kopfoberfläche zu lokalisieren war. Hierbei kam es zu einer Negativierung des Signals, mit einer Amplitude von bis zu 10 μV [59]. Deshalb wurde diese Veränderung später von Gehring et al. ERN (*error related negativity*) genannt [59]. Im Anschluss an die ERN wird das Signal wieder positiv. Diese Veränderung wurde dann entsprechend Positivität (PE) genannt. Die PE wird dabei als eigentliches Korrelat für die bewusste kognitive Evaluierung des Fehlers betrachtet [60].

Über die Bedeutung der ERN besteht dagegen noch Uneinigkeit. Für das Ausmaß der ERN scheint dabei die quantitative Diskrepanz zwischen erwartetem und eingetretenem Ereignis eine entscheidende Rolle zu spielen [61]. Daher gehen sowohl Falkenstein als auch Gehring davon aus, dass die ERN ein Korrelat für den cerebralen Abgleich dieser beiden Ereignisse ist und damit vor allem zur Detektion von Fehlern genutzt wird. Darauf stützt sich auch das Erklärungskonzept des Verstärkungslernens [10]. Hierbei geht man davon

Einleitung

aus, dass sich in den Basalganglien (v. a. in der Pars compacta der Substantia nigra) und im ventralen Tegmentum ein Antwortüberwachungssystem befindet, das die Antworten in „besser oder schlechter als erwartet“ unterteilt. Über mesencephale dopaminerge Neuronen ist dieses System mit dem anterioren cingulären Kortex (ACC) verbunden. Eine Vielzahl von Untersuchungen, teilweise auch durch fMRT unterstützt [62], ergeben eine starke Assoziation der ERN mit postero-medio-frontalen Gehirnabschnitten (pMFC) und dabei vor allem mit dem anterioren cingulären Cortex. Diesen erachtet man daher als entscheidenden Faktor bei der Handlungsüberwachung [63, 64]. Nach neuesten Erkenntnissen wird vor allem dem rostralen Anteil des ACC (RCZ) letztlich die Generierung der ERN zugeschrieben [65].

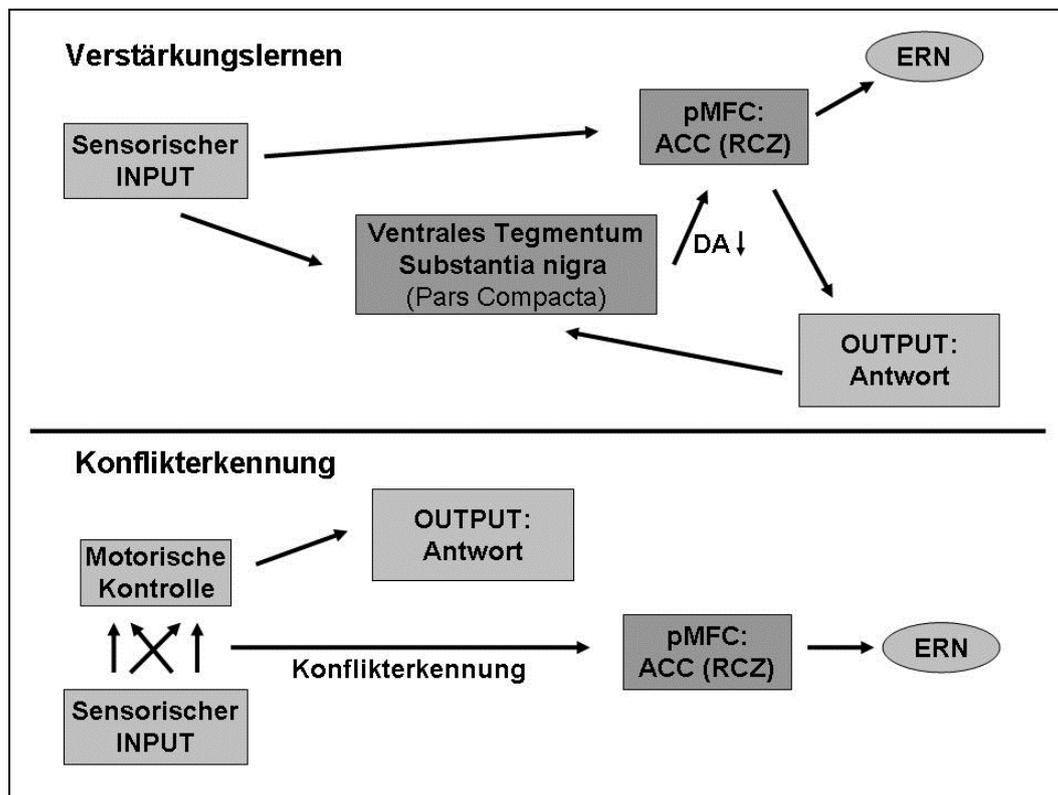


Abbildung 4: Theorien zur Entstehung der ERN [66]

Nach der Theorie des Verstärkungslernens führt nun also eine Aktivierung der dopaminergen mesencephalen Neuronen zu einer Inhibierung des ACC und somit wird keine ERN bei richtigen Antworten erzeugt [10]. Das dopaminerge System kommt dabei quasi in seiner Funktion als Belohnungssystem zum

Tragen [67]. Fehler dagegen werden durch Abfall der Dopamin-Level verschlüsselt [66] und führen zur Generierung der ERN.

Allerdings gibt es auch Untersuchungen, die eine Negativierung des EEG-Signals ebenfalls nach korrekten Entscheidungen messen und daher die Spezifität der ERN für Fehler in Frage stellen [68]. Deshalb versucht eine andere Hypothese die ERN als Korrelat für einen kognitiven Konflikt zwischen mehreren Reaktionsmöglichkeiten zu postulieren (Konflikterkennung) [69, 70]. Nach dieser Theorie wird die ERN produziert, wenn der ACC als Konfliktmonitor diesen Konflikt erfasst.

Die ERN scheint keine absolut konstante Größe zu sein. So kann Alkoholeinfluss die ERN verringern [71, 72], was die Vermutung nahe legt, dass von einer durch externe Faktoren beeinflussbaren Fähigkeit zur Fehlererkennung ausgegangen werden kann. Weitere Studien implizieren, dass die ERN vom sozialen Status abhängig ist und durch Bestrafungs- und Belohnungsprozesse zu verändern ist [73]. Darüber hinaus wird sogar vermutet, dass sich aus Störungen der Handlungsüberwachung durchaus ein psychopathologisch relevanter Krankheitswert ergeben kann. So konnte in einer Studie bei Zwangspatienten eine deutlich erhöhte ERN gemessen werden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe [74]. Darüber hinaus fand man hier heraus, dass größere Amplituden sogar mit einem erhöhten Schweregrad der Symptome einhergingen. Wenn man bei einer erhöhten ERN von der Assoziation mit Zwangserkrankungen ausgeht, so kann man das als Prädisposition zu Verhalten mit erhöhter Selbstkontrolle interpretieren.

1.3.1.2 Der anteriore cinguläre Kortex (ACC)

Der ACC ist Teil des limbischen Systems und ist anatomisch in den Brodman Arealen 24 und 25 lokalisiert [75]. Er umgibt das Rostrum des Corpus callosum und weist eine vielfältige Verknüpfung mit diversen Gehirnregionen auf [76].

Dies stützt den Verdacht, dass der cinguläre Kortex eine wesentliche Schnittstelle im Gehirn bei der Verarbeitung vieler kognitiver Prozesse ist. So

werden hier sowohl sensorische, als auch motorische und emotionale Informationen empfangen und verarbeitet. Andere Hirnregionen können in ihrer Aktivität beeinflusst werden und somit steuert das Cingulum kognitive, aber auch sensomotorische und gar endokrin-viszerale Kortextfunktionen [64]. Dem ACC wird dabei vor allem die Exekutiv-Funktion zugeschrieben. Demnach besitzt er die wesentliche ausführende Kontrollfunktion über die efferenten Informationen [75], wohingegen die rostrale cinguläre Zone (RCZ) vor allem eine evaluative, also eher bewertende und überwachende Funktion besitzen soll. Demnach wird hier der Abgleich durchgeführt, ob das eingetretene Ereignis nun besser oder schlechter als erwartet war [77].

Der ACC kann zusätzlich noch in einen eher ventral liegenden affektiven und einen dorsalen kognitiven Anteil eingeteilt werden. In seiner Gesamtheit beeinflusst er also wesentlich die Initiation von Handlungen, Motivationsprozesse und steuert zielgerichtetes Verhalten [76].

Strukturelle und funktionelle Läsionen im Bereich des Cingulums können zu diversen psychopathologischen Auffälligkeiten bei den Betroffenen führen. Bereits 1953 hatte man Hinweise darauf, dass es bei Patienten nach Cingulotomie, einer Methode aus dem Gebiet der Epilepsiechirurgie, zu Persönlichkeitsveränderungen kommen könnte [78]. Neuere Untersuchungen untermauern den Verdacht, nachdem bei operierten Personen tatsächlich Defizite bei Aufgaben beobachtet wurden, die zielgerichtete Aufmerksamkeit und spontanes Antworten erforderten [79]. Auch für Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis wird über Störungen der Gehirnregionen um den anterioren cingulären Kortex berichtet und somit eine mögliche wichtige Rolle der Hirnstruktur bei der Pathogenese diskutiert [80].

1.3.2 Arbeitsgedächtnis

1.3.2.1 Die Working Memory Theorie nach Baddeley

Das Arbeitsgedächtnis kann als eine Schnittstelle zwischen Wahrnehmung, Aufmerksamkeit und Gedächtnis verstanden werden. Es stellt eine wesentliche

Einleitung

Voraussetzung für die menschlichen Fähigkeiten Verstehen, Lernen und logisches Denken dar. Das Arbeitsgedächtnis befähigt uns, die ständig eingehenden multiplen Eindrücke unmittelbar und für kurze Zeit präsent zu halten, um sie dann verarbeiten zu können [81].

Nach Baddeley und Hitch umfasst das Arbeitsgedächtnis drei Komponenten. Neben der zentralen Exekutive, die als zentrale Steuerungskomponente fungiert, existieren darunter zwei Subsysteme. Zum einen die phonologische Schleife, die vor allem akustische und sprachbasierte Informationen verarbeitet und zum anderen der räumlich-visuelle Notizblock, welcher Input aus dem visuellen System erhält [82, 83]. 1990 erhielt das Modell eine weitere Komponente: den episodischen Puffer [84].

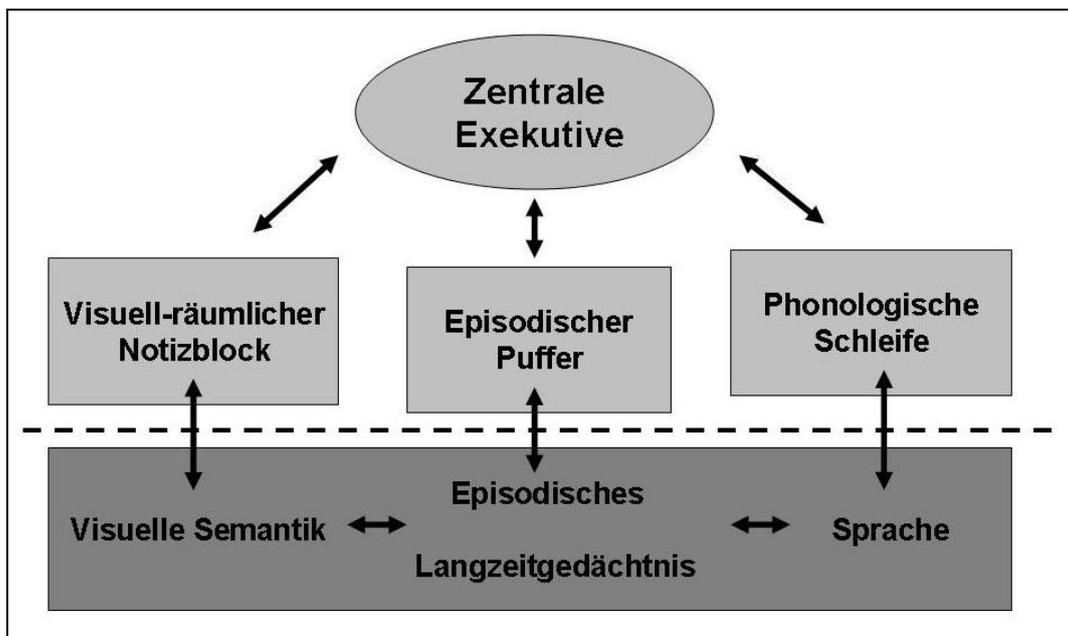


Abbildung 5: Modell Arbeitsgedächtnis nach Baddeley [85]

1.3.2.2 Der präfrontale Kortex

Der präfrontale Kortex (PFC) ist der anteriore Teil des Frontallappens und wird schon seit langem als entscheidende Kortexregion für Leistungen des Arbeitsgedächtnisses diskutiert [86, 87]. Diese Hirnregion umfasst die Brodman Areale acht bis elf, sowie 44 bis 47 und kann in verschiedene Bereiche unterteilt werden, darunter beispielsweise den schon erwähnten postero-medio-frontalen

Kortex. Der präfrontale Kortex ist eng mit anderen Strukturen des ZNS verknüpft, beispielsweise mit dem limbischen System und den Basalganglien. Bei Arbeitsgedächtnis-Prozessen scheint die Verarbeitung von räumlich-visuellem Input vorwiegend in dorsolateralen Arealen des PFC lokalisiert zu sein [88, 89]. Dagegen werden akustische Eindrücke zusätzlich in anderen Anteilen des Kortex prozessiert, darunter sowohl eher anterior [89] als auch inferior [90] gelegene Anteile des PFC. Vor allem in einigen NIRS-Studien wurde bisher versucht die genaue Rolle des präfrontalen Kortex bei Prozessen des Arbeitsgedächtnisses weiter zu klären. So konnten Hermann et al. zeigen, dass bei kognitiven Tests des *Working Memory* vor allem in ventro-lateralen Anteilen des PFC eine verstärkte Gehirnaktivierung gemessen werden konnte [53]. Zudem konnte ein Geneffekt nachgewiesen werden. Die Träger der 7 repeat-Allel-Variante eines DRD4-SNP zeigten signifikant höhere Aktivierungslevel als Träger des 4 repeat-Allels. Allerdings ergaben sich keine Unterschiede, was die Performance-Daten betrifft. Die These, dass verminderte Aktivität im PFC einen Krankheitswert besitzen könnte, untermauert eine Untersuchung von Ehlis et al. [91]. In einer Studie mit ADHS-Patienten zeigte eine gesunde Kontrollgruppe signifikante höhere Aktivität im ventro-lateralen PFC. Zudem ergab sich eine statistische Tendenz zu vermehrten Fehlern beim kognitiven Test in der Patientengruppe.

1.4 Schizophrenie und Kognition

Die Bezeichnung Schizophrenie dient als eine Art Sammelbegriff für eine Reihe von eigentlich recht heterogenen psychiatrischen Erkrankungen, die sich sowohl in ihrer Verlaufsform als auch in ihrer Symptomatik sehr unterschiedlich präsentieren können. So gibt es neben akut einmalig auftretenden psychotischen Entgleisungen, auch phasisch verlaufende Erkrankungen mit kompletter Ausheilung im Intervall, sowie chronische Formen mit Ausprägung eines sogenannten schizophrenen Residualsyndroms. Symptomatisch stehen bei paranoiden Schizophrenien inhaltliche Denkstörungen, Ich-Störungen und

Wahrnehmungsstörungen im Vordergrund. Hebephrene Psychosen imponieren durch Verhaltensauffälligkeiten und formale Denkstörungen. Bei Katatonen Formen ist primär die Psychomotorik gestört. Neben diesen vorwiegend als Plus-Symptomen bezeichneten Erscheinungen imponiert in nicht psychotisch produktiven Phasen vor allem die so genannte Negativ-Symptomatik. Darunter versteht man Antriebs- und Affektstörungen, Sprachverarmung, sozialer Rückzug und vor allem kognitive Defizite. Zu diesen zählen neben einfachen Aufmerksamkeits-, Auffassungs- und Konzentrationsstörungen, auch die in dieser Studie untersuchten komplexeren kognitiven Leistungen Fehlermonitoring und Arbeitsgedächtnis.

Personen, die eine selektive Störung des Arbeitsgedächtnisses haben, zeigen Defizite bei der korrekten Verarbeitung von erlebten Situationen und haben enorme Probleme, daraus Konsequenzen für ihr aktuelles Handeln abzuleiten [92]. Vor diesem Hintergrund scheint es einleuchtend, dass Fehlfunktionen dieser Prozesse eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese von schizophrenen Erkrankungen zu spielen scheinen [93]. In einer ganzen Reihe von Untersuchungen mit schizophrenen Patienten konnte Dysfunktionalität bei Arbeitsgedächtnisprozessen gemessen werden [94]. Eine defizitäre Handlungsüberwachung wird ebenfalls als prädisponierend für die Entwicklung von Schizophrenien diskutiert und konnte bereits mehrmals bei erkrankten Probanden im Sinne einer verringerten ERN-Amplitude nachgewiesen werden [95, 96].

1.5 Zusammenfassung und Hypothesen

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei Betrachtung der Literatur aller drei Genotypen, sich jeweils ein Allel als **Risikoallel** heraus zu kristallisieren scheint. Diese Allele sind häufiger mit psychiatrischen Erkrankungen assoziiert worden, weswegen wir von Defiziten bei kognitiven Aufgaben ausgehen, die prädisponierend für die Entwicklung solcher Krankheiten sein könnten.

So ergibt sich für das **A-Allel** des TAQ1A-Polymorphismus eine mögliche Prädisposition für Suchterkrankungen. Beim -141 Ins/Del SNP könnte das **Insertionsallel** ein Risikoallel für Schizophrenie und möglicherweise auch für Alkoholabusus sein. Für den DRD2 rs1076560 ist das **T-Allel** ebenfalls verdächtig, prädisponierend für die Entwicklung von Suchterkrankungen zu sein.

In der vorliegenden Arbeit wurden nun erstmalig die Risikoallele der drei Polymorphismen systematisch hinsichtlich ihrer Auswirkung auf kognitive Leistungsfähigkeit und neuronale Aktivität untersucht. Es wurde die Genetik zweier verschiedener Probandenkollektive ausgewertet, die sich zwei unterschiedlichen kognitiven Aufgaben und zwei alternativen Methoden zur Messung cerebraler Aktivierung unterzogen hatten. Dabei wurden das Fehlermonitoring mit dem *Eriksen-Flanker-Test* in einer EEG-Messung und das Arbeitsgedächtnis mittels des *N-Back-Task* in einer NIRS-Versuchsanordnung untersucht. Daraus ergeben sich für die genannten Allele folgende Hypothesen, bezogen auf die für diese Studie durchgeführten Untersuchungen:

Hypothese 1:

Die Träger der Risikoallele haben Defizite bei kognitiven Aufgaben

- a) bei der Fehlerüberwachung im *Eriksen-Flanker-Task*.
- b) beim *N-Back-Task* zum Arbeitsgedächtnis.

Die Versuchspersonen, die Träger der Risikoallele sind, erzielen bei den jeweiligen Tests schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe, d. h. die Fehlerzahlen bei beiden Tests wären signifikant höher zu erwarten.

Hypothese 2:

In der EEG-Messung werden bei den Risikoallelträgern eine niedrigere Amplitude für die ERN (*error related negativity*) ermittelt.

Hypothese 3:

Risikoallelträger weisen niedrigere Werte für O₂Hb bei der NIRS-Untersuchung auf.

Die Varianz im DRD2-Gen und die damit verbundenen Defizite bei kognitiven Aufgaben sind also mit nachweisbaren Veränderungen der Gehirnaktivität in bestimmten Arealen assoziiert, was mittels bildgebender Verfahren gemessen werden kann. Auf der Basis der Theorie der neurovaskulären Kopplung können diese gemessenen Korrelate dann jeweils als Verringerung der Hirnaktivierung interpretiert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Stichproben

2.1.1 EEG-Studie

Im Rahmen dieser Studie erklärten sich die Teilnehmer bereit, an einer EEG-Untersuchung teilzunehmen. Die Stichprobe setzte sich dabei aus 170 Teilnehmern zusammen, davon 75 (44%) männliche und 95 (56%) weibliche Probanden. Die Teilnehmer waren vorwiegend Studenten und durchschnittlich 26,7 Jahre alt. Die jüngsten Teilnehmer waren 20, die ältesten 47 Jahre. Die Testpersonen mussten eine Aufgabe zur Handlungsüberwachung durchführen, den so genannten *Eriksen-Flanker-Test*.

Darüber hinaus füllten die Probanden eine Reihe von Fragebögen aus. Darunter der Beck Depressioninventar (BDI), ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung von depressiver Symptomatik [97]. Des Weiteren wurde mit dem ASRS (*Adult Self-Reporting Scale*) auch ein Screening auf Symptome des Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) durchgeführt [98]. Ebenfalls wurden die Persönlichkeitsmerkmale der Big Five (Neurotizismus, Extraversion, Verträglichkeit, Offenheit und Gewissenhaftigkeit) mit dem NEO-PI-R abgefragt [99].

Zudem unterzogen sich alle Teilnehmer einer venösen Blutentnahme.

2.1.2 NIRS-Studie

An dieser Studie nahmen 79 Probanden teil. Dabei waren einerseits Patienten der Universitätsnervenklinik Würzburg beteiligt, sowie andererseits gesunde Kontrollprobanden, die für die Studie vorwiegend aus Klinikpersonal und Studentenschaft rekrutiert wurden. Alle Testpersonen wurden über die Studie aufgeklärt und willigten schriftlich in die Teilnahme ein.

Die Patientenstichprobe setzte sich aus 15 (38,5%) weiblichen und 24 (61,5%) männlichen Teilnehmern im Alter von 27 bis 63 Jahren (Durchschnittsalter 40,9

Jahre) zusammen, die allesamt an einer nach ICD-10 diagnostizierten chronischen schizophrenen Psychose leiden. Die Diagnosen wurden von erfahrenen ärztlichen Mitarbeitern der Klinik im Rahmen von ausführlichen, teilstrukturierten Interviews gestellt. Andere psychiatrische oder somatische Komorbiditäten wurden dabei ausgeschlossen. Die Patientengruppe erreichte im MWT-B (multipler Wortschatz Intelligenztest), einem Test zur Erfassung des Intelligenzniveaus, einen Durchschnittswert von 28 Punkten. 28 Personen der Patientengruppe hatten die Hauptschule besucht, wovon 19 mit dem qualifizierten Hauptschulabschluss abgingen. Neun Patienten schlossen die Realschule ab.

Die Kontrollgruppe bestand aus 40 Erwachsenen beider Geschlechter (22 (55%) Frauen und 18 (45%) Männer) und aller Altersklassen (21 bis 72 Jahre, Durchschnittsalter 41,7 Jahre). Die Teilnehmer wurden einem Screening auf psychiatrische Erkrankung unterzogen. Sechs Probanden der Kontrollgruppe haben mit dem qualifizierten Hauptschulabschluss abgeschlossen, 13 besuchten eine Realschule und 21 hatten Abitur. Der durchschnittliche MWT-B Wert lag hier bei 32.

Alle 79 Teilnehmer wurden einer Nahinfrarot-Spektroskopie-Untersuchung unterzogen, während sie mit einer kognitiven Aufgabe zur Überprüfung des Arbeitsgedächtnisses (*N-Back-Task*) konfrontiert wurden. Darüber hinaus erfolgte auch hier eine venöse Blutentnahme.

2.2 Elektrophysiologische Untersuchungen und bildgebende Verfahren

2.2.1 Elektroenzephalographie (EEG)

2.2.1.1 Theoretische Grundlagen

Die Elektroenzephalographie ist eine von Hans Berger entwickelte Methode zur Messung der Hirnströme [50]. Dabei werden physiologische Spannungsschwankungen der cerebralen Neurone an der Kopfoberfläche mittels Elektroden abgeleitet. Die Spannungsschwankungen können als Korrelat der

neuronalen Aktivität betrachtet werden, denn die Funktionalität von Nervenzellen geht mit ständigen, durch Depolarisation und Repolarisierung erzeugten elektrischen Potenzialen einher. Zwischen den Elektroden werden nun Spannungsunterschiede gemessen, verstärkt und als Hirnstromkurven im Elektroenzephalogramm aufgezeichnet. Vergleiche zwischen verschiedenen Elektrodenverschaltungen und Ableitungsorten erlauben grundsätzliche Aussagen über Unterschiede in der regionalen Verteilung von neuronaler Aktivität.

2.2.1.2 Versuchsdurchführung: Der Eriksen-Flanker-Test

Die EEG-Messung erfolgte nach dem Prinzip des internationalen 10-20-Systems nach Jasper [100].

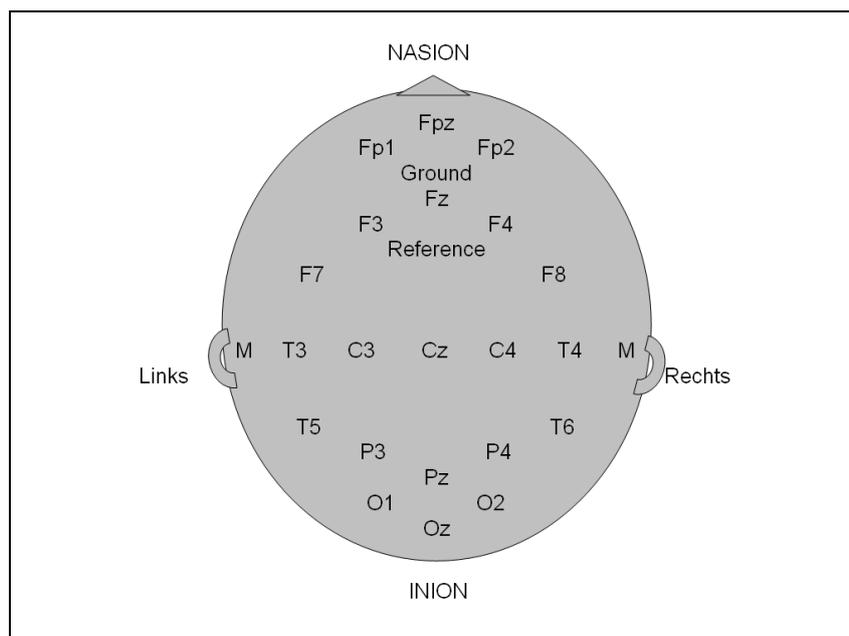


Abbildung 6: Elektroden-Anordnung 10-20-System nach Jasper

Dieses besteht aus 21 Oberflächenelektroden (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, C3, C4, T5, T6, P3, P4, O1, O2, Fpz, Fz, Cz, Pz, Oz), die man an den jeweils dafür vorgesehenen Stellen an der Kopfoberfläche platziert. In unserer Versuchsanordnung wurde zusätzlich mit einer Referenzelektrode (FCz) und

Material und Methoden

einer Groundelektrode (AFz) gemessen. Darüber hinaus wurden Elektroden an den beiden Processus mastoidei (M) installiert.

Um Augenartefakte zu reduzieren, wurden an den Augen weitere Elektroden angebracht. Das damit abgeleitete Elektro-Okulogramm wurde aus den Daten herausgerechnet. Die daraus resultierenden EEG-Veränderungen wurden nach der Methode „Ocular Correction“ korrigiert [101].

Der definierte maximale Widerstand für die Elektroden lag bei 5 k Ω . Die Daten wurden mit einem Bandpass-Filter von 0,1-70 Hz gefiltert und analog mit einer Frequenz von 1000 Hz und einem 32-Kanal-Verstärker aufgenommen.

Zunächst erfolgte die Aufzeichnung eines Ruhe-EEGs und anschließend wurde den Probanden eine Reihe von emotionalen Bildern mittels des Programms *Presentation* gezeigt, während dabei weiterhin EEG-Daten erhoben wurden. Danach schloss sich der *Eriksen-Flanker-Test* [102], hier in einer modifizierten Version [103], mit der Messung der ERN und der PE an. Abschließend erfolgte wiederum eine EEG-Messung in Ruhe.

Beim *Eriksen-Flanker-Test* wurden den Probanden vier Kombinationen aus fünf Pfeilen dargeboten, die jeweils in unterschiedliche Richtungen zeigen können (<<><<, >>>>, ><><, <><>). Die Aufgabe der Probanden bestand nun darin zu erkennen, ob der mittlere Pfeil nach links oder rechts zeigt. Dies sollte dann durch Tastendruck auf die linke oder rechte Steuerungstaste der Computertastatur beantwortet werden. In zwei Versuchsabläufen zu jeweils circa zehn Minuten wurden 160 Stimuli dargeboten. Die vier Pfeilkombinationen wurden dabei jeweils gleich häufig für 125 ms gezeigt. Erfolgte innerhalb von 2000 ms nach Pfeilpräsentation ein Tastendruck, so bekam der Proband ein *Feedbacksignal* via Bildschirmanzeige, ob er die Aufgabe richtig (*Feedback* „+“) oder falsch („-“) gelöst hatte. Erfolgte der Tastendruck nach dieser Zeit, so bekam der Proband hierzu eine entsprechende Aufforderung („Bitte Taste drücken!“).

In einem zuvor durchgeführten Probedurchlauf mit 40 Stimuli wurde eine für die Probanden individuelle durchschnittliche Reaktionszeit aller richtigen Antworten ermittelt. Antwortete der Proband nun bei der Datenerhebung nicht innerhalb dieses für ihn errechneten Zeitintervalls, so bekam er nun wiederum eine

Material und Methoden

entsprechende Rückmeldung (*Feedback* „!“). Die Feedbacksignale wurden für jeweils 500 ms und mit einer Latenz von 750 ms auf dem Bildschirm dargeboten. Die Interstimulus-Intervalle variierten und betragen zwischen 500 und 1000 ms.

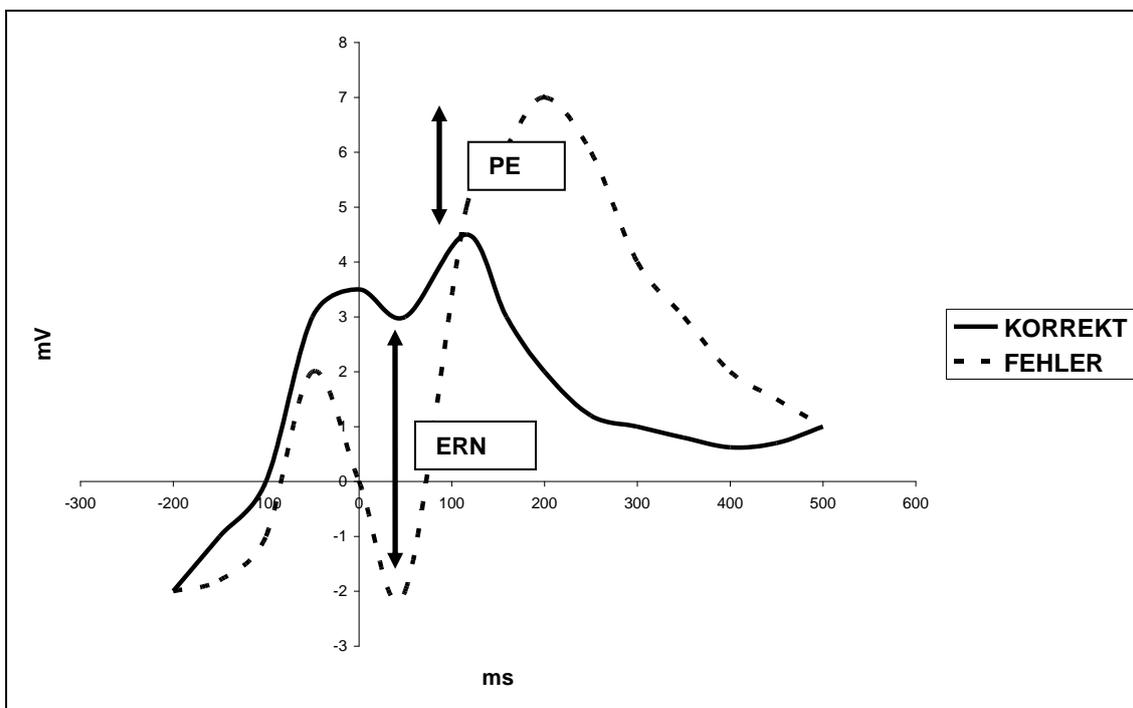


Abbildung 7: EEG-Verlauf nach korrekten und fehlerhaften Antworten

Die Daten wurden mit dem Programm *Brain Vision Analyser* Version 1.05 *baseline* korrigiert ausgewertet. Artefakte (Ausschläge größer 100 mV oder kleiner -100 mV bzw. mehr als 100 mV Differenz zwischen zwei aufeinander folgenden Ausschlägen) wurden dabei nicht berücksichtigt. Für die Berechnung der ERN wurde das Zeitfenster von -35 bis 108 ms bzw. für die PE das Intervall von 110 bis 450 ms ausgewertet. Für die beiden Werte wurde bei den Probanden jeweils die Differenzen zwischen den negativsten und positivsten gemessenen Ausschlägen über Cz bei fehlerhaften und richtigen Antworten in den jeweiligen Intervallen berechnet, addiert und gemittelt [57].

2.2.2 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

2.2.2.1 Theoretische Grundlagen

Die Nahinfrarot-Spektroskopie ist ein physikalisches Analyseverfahren, das eine Weiterentwicklung der herkömmlichen Absorptionsspektroskopie darstellt, bei dem Licht im Wellenlängenbereich von 650 bis 950 nm (naher Infrarotbereich) benutzt wird. Grundlage hierfür ist das Lambert-Beersche-Gesetz. Es beschreibt die Abhängigkeit einer absorptionsbedingten Intensitätsminderung von Licht bei Durchtritt durch eine Probe von der Konzentration der gelösten Substanz, der Wellenlänge des Lichts und eines charakteristischen Extinktionskoeffizienten. Dies ermöglicht sowohl qualitative als auch quantitative Analysen. Kurz gesagt, Absorption und Emission von Licht sind charakteristische Eigenschaften von Stoffen.

Die Nahinfrarot-Spektroskopie wird in den Neurowissenschaften zur Untersuchung von Gehirnaktivität eingesetzt. Hierfür benötigt man eine Lichtquelle für Nahinfrarotlicht und einen Detektor, mit deren Hilfe, in Abhängigkeit ihrer Position zueinander, tiefer oder oberflächlicher gelegene Cortexareale erfasst werden können. Die Eindringtiefe des Lichts und damit die Beurteilbarkeit marknaher Bereiche ist dabei jedoch begrenzt. Grundsätzlich nutzt man im Wesentlichen die unterschiedlichen Absorptionsspektren von oxygeniertem (O_2Hb) und deoxygeniertem Hämoglobin (HHb), welche sich graphisch unterschiedlich darstellen lassen. Durch die Versuchsanordnung wird eine räumliche Lokalisation von Arealen mit erhöhter Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin möglich. Dadurch können auf der Basis der Theorie der neurovaskulären Kopplung Regionen mit vermehrtem Blutfluss und damit gesteigerter neuronaler Aktivität zeitlich und räumlich gut abgrenzbar dargestellt werden [104]. Grundsätzlich interpretiert man dabei eine Erhöhung des O_2Hb bei gleichzeitiger Verringerung des HHb als Aktivierung der Hirnregion [105].

Das Verfahren macht man sich deshalb in den Neurowissenschaften zu Nutze, weil es sich sehr gut eignet, selbst minimale neuronale Aktivitätsunterschiede während kognitiver Aufgaben nicht-invasiv, direkt und einfach darzustellen [106, 107].

2.2.2.2 Versuchsdurchführung: Der N-Back-Task

Der *N-Back-Task* beansprucht mehrere unterschiedliche Teilprozesse des Arbeitsgedächtnisses und eignet sich daher hervorragend zu dessen Testung [108]. Dargebotene Stimuli müssen kurzfristig gespeichert, kontinuierlich aktualisiert und zu einem bestimmten Zeitpunkt in Verbindung mit einer motorischen Antwort wieder abgerufen werden.

Es werden Buchstaben in pseudorandomisierter Abfolge nacheinander für etwa 300 ms mit einem Interstimulusintervall von 1700 ms auf einem Bildschirm angezeigt. Die Aufgabe besteht beim *1-Back* darin, die Leertaste des Computers dann möglichst schnell zu betätigen, wenn der gleiche Buchstabe zweimal direkt hintereinander erscheint. Bei der *2-Back*-Aufgabe muss der Tastendruck erfolgen, wenn auf dem Bildschirm der vorletzte Buchstabe noch einmal erscheint. In unserer Versuchsanordnung erfolgte nach 30 Sekunden Testung jeweils eine Pause von wiederum 30 Sekunden, in der die Testanleitung des nächsten Versuchs auf dem Bildschirm eingeblendet wurde. Zunächst wurde ein Testdurchlauf bestehend aus einer *1-Back* und einer *2-Back*-Aufgabe nacheinander durchgeführt. Die eigentliche NIRS-Messung erfolgte nach einer initialen Ruhephase von zehn Sekunden und beinhaltete jeweils 3 Abläufe der beiden Tests. Die Messung dauerte so insgesamt sechs Minuten und zehn Sekunden. Es wurden die Reaktionszeit und die Anzahl richtiger Antworten als Verhaltensdaten aufgezeichnet.

Die NIRS-Messung erfolgte mit dem Gerät *ETG 4000 Optical Topography System* (Hitachi Medical C., Japan). Dabei wurden zwei Probesets Optoden verwendet (jeweils acht lichtemittierende und sieben lichtdetektierende Optoden im Abstand von 30 mm). Die beiden Anordnungen bestehend aus jeweils 22 Kanälen bedeckten dabei 15x6 cm² Kopfoberfläche. Die Photodioden der Sets, die auf elastischen Plastikplatten fixiert sind, wurden mit Hilfe von Plastikbändern so auf den beiden Hemisphären des Kopfes angebracht, dass auf der rechten Seite der Detektor zwischen Kanal 1 und 2 auf Elektrodenposition T3 nach dem internationalen 10-20-System nach Jasper [100] positioniert war, gemäß Okamoto et al. [109]. Auf der linken Seite war dies

Material und Methoden

entsprechend auf Position T4 der Fall. Als Kanal wird die Region zwischen Emitter und Detektor bezeichnet.

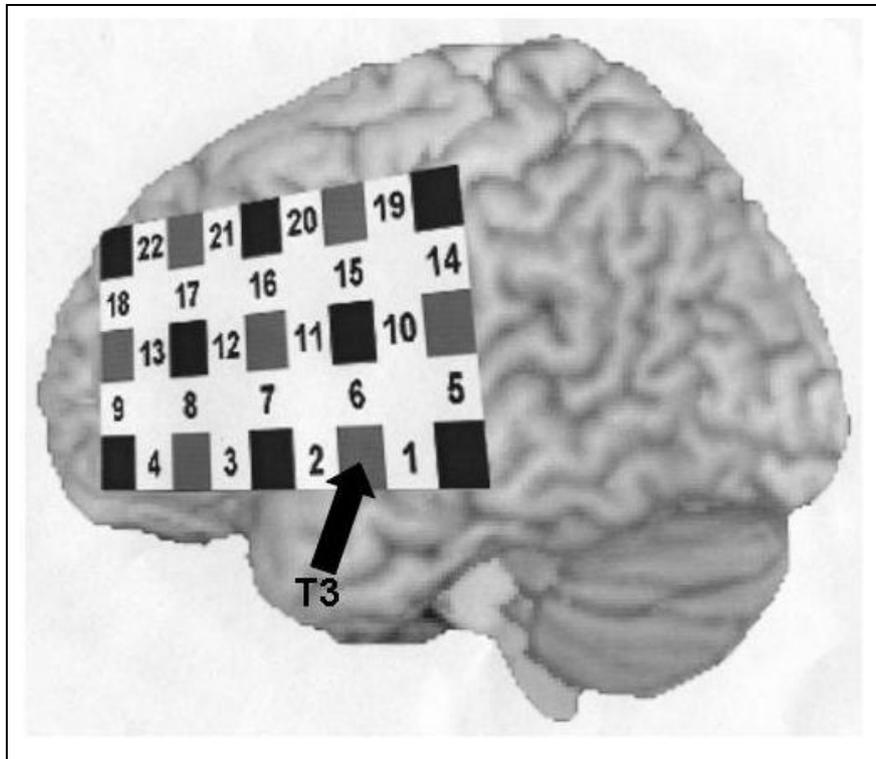


Abbildung 8: Optodenverteilung [110]

Für die Messung wurde Licht der Wellenlängen 695 nm (± 20 nm) und 830 nm (± 20 nm) mit einer Frequenz von 10 Hz (*continuous wave*) verwendet. In einer Steuerungseinheit wurden dann Konzentrationsänderungen für O₂Hb und HHb für alle 22 Kanäle und beide Wellenlängen ermittelt. Zugrunde lag dabei das photometrische Verhältnis von emittiertem und detektiertem (also reflektiertem) Licht.

Bei spontaner Gehirnaktivität kommt es stetig zu Veränderung des NIRS-Signals. Die Daten wurden daher *baseline* korrigiert ausgewertet, indem man das Signal über einen Zeitraum von zehn Sekunden vor und nach dem Stimulus gemittelt ausgewertet [111]. Es werden für jeden NIRS-Kanal bei Patienten und Kontrollen Mittelwerte für O₂Hb und HHb errechnet und post-hoc mittels des zweiseitigen Student's-T-Test für die beiden N-Back-Aufgaben verglichen. Um statistische Fehler zu vermeiden müssen die Daten dabei gemäß der *false discovery rate* (FDR) korrigiert werden [112]. Anschließend wurden so genannte

ROIs (*regions of interest*) definiert. Dabei wurden jeweils diejenigen Kanäle zusammenschlossen, die beim *2-Back-Task* bei allen Probanden signifikante Werte für einen O₂Hb-Anstieg bei gleichzeitigem HHb-Abfall zeigten. Die rechte ROI bestand so aus den Kanälen 1,2,3,4,6,7,8,11 und 12; für die linke ROI wurden die Kanäle 1,2,3,4,6,7 und 8 zusammengefasst [52].

2.3 Genetische Untersuchungen

2.3.1 Verwendete Materialien

2.3.1.1 Verwendete Fremdprodukte

Tabelle 1: Verwendete Fremdprodukte

Chemikalien	Produkt	Hersteller
	Agarose	BIOZYM, Rockland
	Bromphenolblau	SIGMA-Aldrich Chemie, Steinheim
	BSA	APPLICHEM, Darmstadt
	(N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid)	
	DMSO (Dimethylsulfoxid)	SIGMA-Aldrich Chemie, Steinheim
	EDTA (Ethyldiamintetraacetat)	APPLICHEM, Darmstadt
	Ethidiumbromid	SIGMA-Aldrich Chemie, Steinheim
	Glycerol	SIGMA-Aldrich Chemie, Steinheim
	Kaliumchlorid (KCl)	APPLICHEM, Darmstadt
	Magnesiumchlorid (MgCl ₂)	APPLICHEM, Darmstadt
	Ammoniumsulfat (NH ₄) ₂ SO ₄	SIGMA-Aldrich Chemie, Steinheim
	PCR-Wasser	MERCK, Darmstadt
	Tris-HCl	MERCK, Darmstadt
	Tris-Acetat	MERCK, Darmstadt
	Tween 20	APPLICHEM, Darmstadt
	Xylen Cyanol FF	SIGMA-Aldrich Chemie, Steinheim
	100 bp Leiter	PEQLAB, Erlangen
Nucleotide	dNTP-Mix „each“ (dTTP, dCTP, dATP, dGTP)	PEQLAB, Erlangen
Pipettenspitzen	Filterspitzen	SARSTEDT, Nümbrecht
Primer	D2TAQ1, D2 und D2 Zhang (jeweils Forward- und Reverse-Primer)	EUROFINS MWG OPERON, Ebersberg
Polymerase	Taq DANN Polymerase	BIO-RAD, München

Material und Methoden

Reaktionsgefäße	PCR Softtubes 0,2ml twin-tec PCR Platte 96 skirted 0,15ml twin-tec PCR Platte 96 0,25ml Safe Lock Gefäß 1,5ml	SARSTEDT, Nümbrecht EPPENDORF, Hamburg EPPENDORF, Hamburg EPPENDORF, Hamburg
Restriktionsenzyme	Taq1, BstN1, Hph1 mit dazugehörigen NEB-Puffern	NEW ENGLAND BIO LABS, Frankfurt/Main

2.3.1.2 Verwendete Materialien aus eigener Herstellung

Tabelle 2: Verwendete Pufferlösungen aus eigener Herstellung

	Puffer	Zusammensetzung
PCR	MgCl ₂ -Puffer (10, 15 und 25 mM)	500 mM KCl 100 mM Tris-HCl (pH 8,3) 0,25% Tween-20 0,25 mg/ml BSA 10 mM, 15 mM oder 25 mM MgCl ₂
	Goldstar	750 mM Tris-HCl (pH 9) 200 mM (NH ₄) ₂ SO ₄ 0.1% Tween-20
Gelelektrophorese	Ladepuffer	0,25% Bromphenolblau 0,25% Xylen Cyanol FF 30% Glycerol in Wasser
	TAE-Puffer	40 mM Tris-Acetat 1 mM EDTA (pH 8,0)

2.3.1.3 Verwendete Geräte

Tabelle 3: Verwendete Geräte

	Gerät	Hersteller
Cycler	T-1 Thermocycler, UNO II Thermoblock	BIOMETRA, Göttingen
Dokumentation	ChemiDoc XRS System	BIO-RAD, München
Elektrophorese	Kammern, Kämme	PEQLAB, Erlangen
Heizrührplatte		GLW, Würzburg
Pipetten		EPPENDORF, Hamburg
Spannungsgeräte	Consort Electrophoresis Power Supply E 431	PEQLAB, Erlangen
	Elektrophorese-Powerpack P24	BIOMETRA, Göttingen
	Gene Power Supply GPS 200/400	PHARMACIA, Freiburg
UV-Transilluminator		UVP, Upland (CA)
Videoprinter	Video Grayhic Printer UP-895CE	Sony, Tokio

Material und Methoden

Vortex	Microspin FV-2400	LAB4YOU, Berlin
Waage	PM 300	METTLER, Gießen
Wasserbad		GSL, Burgwedel
Zentrifuge	Megafuge 1.OR	HERAEUS INSTR., Osterode

2.3.2 DNA-Extraktion

Allen Teilnehmern der Studien wurden venöse Blutproben entnommen. Die Extraktion der DNA wurde anschließend von Mitarbeitern des Labors der Arbeitsgruppe für Psychiatrische Neurobiologie der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg durchgeführt. Grundlage hierfür ist ein standardisiertes Verfahren, beruhend auf der Salzfällungsmethode nach Miller et al. [113].

2.3.3 Polymerasekettenreaktion (PCR) und *Digest*

2.3.3.1 *Polymerasekettenreaktion*

Die Polymerasekettenreaktion (PCR) ist ein Verfahren zur Vervielfältigung bestimmter Genabschnitte. Diese selektive Amplifikation spezifischer Genabschnitte ist die Grundlage genetischer Untersuchungen [114]. Die Vervielfältigung beruht auf dem Ablauf eines Zyklus von Denaturierung, *Annealing* und Elongation, der jeweils mehrere Mal im Laufe einer PCR durchlaufen wird. Der Doppelstrang wird dabei bei einer Temperatur von 95°C denaturiert, das heißt er spaltet sich in Einzelstränge auf. Nach Absenken der Temperatur lagern sich nun jeweils spezifische *Primer* an ihren komplementären Einzelstrang an (*Annealing*). *Primer* sind Oligonukleotide, die man so auswählt und herstellt, dass sie den zu amplifizierenden Bereich sowohl am 5'- als auch am 3'-Ende einrahmen. Dafür sind jeweils *primer*-spezifische Annealingtemperaturen notwendig. Die *Primer* stellen nun den Startpunkt einer DNA-Synthese dar, die katalysiert wird durch ein hitzebeständiges Enzym, der so genannten Taq-Polymerase. Bei 72°C erfolgt die Elongation der

Material und Methoden

Einzelstränge um die zugegebenen Desoxytrinukleosidtriphosphate (dTTP, dCTP, dATP und dGTP).

Bei jedem Zyklus erfolgt eine Verdopplung des durch die Primerwahl bestimmten spezifischen DNA-Segments. Nach 30 bis 40 Zyklen kann man so die DNA bis zu Faktor 10^6 vervielfältigen.

Den Ablauf der Zyklen reguliert ein *Thermocycler*. Ein PCR-Ansatz enthält neben den *Primern*, der Taq-Polymerase und den Nukleotiden, immer auch eine bestimmte Mischung von verschiedenen Puffersubstanzen (s. u.). Diesen *Mastermix* versetzt man mit der zu untersuchenden DNA und mindestens einer Negativkontrolle mit Wasser zur Detektion möglicher Verunreinigungen.

2.3.3.2 Digest

Zur Detektierung des Genotyps ist mitunter der Einsatz von Restriktionsenzymen notwendig. Hierbei wird die DNA von den Enzymen an bestimmten Oligonukleotidsequenzen spezifisch geschnitten. Bei Vorliegen einer Basenpaarveränderung in der Kennsequenz erfolgt kein Schnitt des Strangs. Somit können Polymorphismen dann entdeckt werden, wenn sie sich direkt im Schnittbereich des Restriktionsenzymys befinden. Bei heterozygoten Anlageträgern liegt also beispielsweise folglich ein geschnittenes und ein ungeschnittenes Allel vor, was man bei der sich anschließenden Gelelektrophorese sichtbar machen kann (s. u.).

Der Ansatz für den Enzymverdau enthält neben dem jeweiligen Enzym eine bestimmte Pufferlösung. Nach Zugabe zum PCR-Produkt, Mischung und Zentrifugation wird der *Digest*-Ansatz in einem Wasserbad „verdaut“. Die dafür notwendigen Temperaturen und die Verweildauer sind für die jeweiligen Enzyme unterschiedlich (s.u.). Auch hierfür ist eine wassergefüllte Negativkontrolle zu empfehlen.

Material und Methoden

2.3.3.3 DRD2 TAQ1A (rs1800497)

PCR-Ansatz (Gesamtvolumen 25,0µl):

Tabelle 4: PCR-Ansatz DRD2 TAQ1A

Substanz (Konzentration):	Menge:
MgCl ₂ -Puffer (10mM)	2,5µl
Nukleotide "each" (2,5mM)	1,0µl
D2TAQ1-F (10pmol/µl)	0,8µl
D2TAQ1-R (10pmol/µl)	0,8µl
Hum. Genom. DNA (~50-100ng/µl)	1,0µl
House TAQ-Polymerase	0,3µl
dd H ₂ O	18,6µl

Verwendete Primer:

D2TAQ1-F: 3'-TGGCTTAGAACCACCCAGAG-5'

D2TAQ1-R: 3'-GGAGCACCTTCCTGAGTGTC-5'

Cycler-Bedingungen:

Denaturierungstemperatur: 95 °C

Annealingtemperatur: 61,3°C

Zyklusabfolge: Schritt 1: 95,0°C à 5 Minuten
Schritt 2: 95,0°C à 45 Sekunden
Schritt 3: 61,3°C à 45 Sekunden
Schritt 4: 72,0°C à 45 Sekunden

Wiederholung der Schritte 2 bis 4 für 35 Zyklen

Schritt 5: 72,0°C à 5 Minuten

Digest-Ansatz (Gesamtvolumen 20µl):

Tabelle 5: Digest Ansatz DRD2 TAQ1A

Substanz (Konzentration):	Menge:
PCR-Produkt	10,0µl
Taq1	1,0µl
Puffer	2,0µl
dd H ₂ O	7,0µl

Inkubationszeit: 3 Stunden im Wasserbad bei 65°C.

2.3.3.4 DRD2 -141C Ins/Del (rs1799732)

PCR-Ansatz (Gesamtvolumen 25,0µl):

Tabelle 6: PCR-Ansatz DRD2 -141C Ins/Del

Substanz (Konzentration):	Menge:
MgCl ₂ -Puffer (25mM)	1,0µl
Goldstar Puffer	2,5µl
DMSO	2,0µl
Nukleotide "each" (2,5mM)	1,0µl
D2-F (10pmol/µl)	1,0µl
D2-R (10pmol/µl)	1,0µl
Hum. Genom. DNA (~50-100ng/µl)	1,0µl
House TAQ-Polymerase	0,5µl
dd H ₂ O	15,0µl

Verwendete Primer:

D2-F: 5'-TGCGCGCGTGAGGCTGCCGGTTCGG-3'

D2-R: 5'-ACTGGCGAGCAGACGGTGAGGACCC-3'

Cycler-Bedingungen:

Denaturierungstemperatur: 95,0°C

Annealingtemperatur: 65,0°C

Zyklusabfolge: Schritt 1: 95,0°C à 5 Minuten

Schritt 2: 95,0°C à 30 Sekunden

Schritt 3: 65,0°C à 30 Sekunden

Schritt 4: 72,0°C à 60 Sekunden

Wiederholung der Schritte 2 bis 4 für 40 Zyklen

Schritt 5: 72,0°C à 5 Minuten

Digest-Ansatz (Gesamtvolumen 20µl):

Tabelle 7: Digest-Ansatz DRD2 -141C Ins/Del

Substanz (Konzentration):	Menge:
PCR-Produkt	10,0µl
BstN1	1,2µl
Puffer 2	2,0µl
dd H ₂ O	6,8µl

Inkubationszeit: 2 Stunden im Wasserbad bei 60°C.

Material und Methoden

2.3.3.5 DRD2 rs1076560

PCR-Ansatz (Gesamtvolumen 25,0µl):

Tabelle 8: PCR-Ansatz DRD2 rs1076560

Substanz (Konzentration):	Menge:
MgCl ₂ -Puffer (15mM)	2,5µl
Nukleotide "each" (2,5mM)	1,0µl
D2Zhang-F (10pmol/µl)	1,0µl
D2Zhang-R (10pmol/µl)	1,0µl
Hum. Genom. DNA (~50-100ng/µl)	1,0µl
House TAQ-Polymerase	0,3µl
dd H ₂ O	18,2µl

Verwendete Primer:

D2Zhang-F: 3'-AGCATCTCCATCTCCAGCTC-5'

D2Zhang-R: 3'-AGGCCATGAGAGACAAGTCC-5'

Cycler-Bedingungen:

Denaturierungstemperatur: 95,0°C

Annealingtemperatur: 62,7°C

Zyklusabfolge: Schritt 1: 95,0°C à 5 Minuten
Schritt 2: 95,0°C à 45 Sekunden
Schritt 3: 62,7°C à 45 Sekunden
Schritt 4: 72,0°C à 45 Sekunden

Wiederholung der Schritte 2 bis 4 für 35 Zyklen

Schritt 5: 72,0°C à 5 Minuten

Digest-Ansatz (Gesamtvolumen 20µl):

Tabelle 9: Digest-Ansatz DRD2 rs1076560

Substanz (Konzentration):	Menge:
PCR-Produkt	10,0µl
Hph1	1,5µl
Puffer	2,0µl
dd H ₂ O	6,5µl

Inkubationszeit: 3 Stunden im Wasserbad bei 37°C.

2.3.4 Gelelektrophorese

Um die in PCR und *Digest* gewonnene DNA nun sichtbar zu machen, nutzt man das Prinzip der Gelelektrophorese. Hierbei bewegen sich die aus unterschiedlich vielen Basenpaaren bestehenden Digestprodukte je nach Gewicht schneller oder langsamer in einer Gelmatrix und können später als unterschiedliche Banden sichtbar gemacht werden.

Zur Gelherstellung gibt man zunächst Agarose in 100 ml TAE-Puffer. Die geeignete Menge der Substanz errechnet sich aus der für die Auftrennung der Banden benötigten Konzentration des Gels (Bsp.: 3 g Agarose für ein 3% Gel). Nach Aufkochen und völliger Auflösung der festen Agarose lässt man die Lösung wieder abkühlen. Vor dem Eingießen in den Schlitten werden im noch flüssigen Aggregatzustand 30 µg Ethidiumbromid zugegeben und gut vermischt. In den Schlitten werden nun noch Taschenkämme eingelegt, bevor das Gel nach etwa 45 Minuten polymerisiert ist und in festem Zustand für die Elektrophorese verwendet werden kann. Hierfür werden die zu untersuchenden Proben zusammen mit einem Blaupuffer am Minuspol in das Gel pipettiert, welches sich in einer mit TAE-Puffer gefüllten Gelelektrophoresekammer befindet.

Die aufgrund der enthaltenen Phosphatgruppen negativ geladene DNA bewegt sich während der Elektrophorese in Richtung Anode. Nach Anlage einer Spannung von 120 mV kommt es, wie oben bereits erwähnt, zu einer Auftrennung der DNA-Banden aufgrund ihrer Größe. Längere Fragmente bewegen sich langsamer im elektrischen Feld und legen deswegen kürzere Distanzen auf dem Gel zurück.

Das Ethidiumbromid des Gels interkaliert mit der DNA. Aufgrund seiner fluoreszierenden Eigenschaften kann es mit UV-Licht sichtbar gemacht werden. So gelingt nun die Visualisierung der Erbinformation. Um die jetzt erkennbaren Banden identifizieren zu können benutzt man eine so genannte Leiter als Längenstandard mit definierten Bandengrößen im Abstand von jeweils 100 Basenpaaren. Das Ergebnis wird fotografiert und kann dann ausgedruckt oder elektronisch dokumentiert werden.

2.3.4.1 DRD2 TAQ1A (rs1800497)

Das PCR-Produkt hat eine Größe von 272 Basenpaaren (bp). Nach dem Verdau mit dem Enzym Taq1, werden die Digestprodukte auf ein 3% Agarose-Gel aufgetragen und für 30 Minuten in der Gelelektrophorese-Kammer laufen gelassen.

Untersucht werden die Genotypen C/C, C/T und T/T. Dabei kommt es nur zu einem Schnitt durch das Restriktionsenzym, wenn der Proband das Allel C in der Kennsequenz aufweist. Durch den Schnitt ergeben sich Bandengrößen von 141 und 131 bp. Das ungeschnittene Allel T hat weiterhin eine Größe von 272 bp.

Da sich unser Studiendesign von den meisten in der Literatur verwendeten Designs unterscheidet, sei an dieser Stelle angemerkt, dass unsere Methode den reversen Strang bestimmt. So entspricht gemäß der physiologischen Paarung der Basen das T-Allel dem A-Allel und folglich ebenfalls das C-Allel dem G-Allel, welches in der Literatur auch häufig als A(-)-Allel bezeichnet wird. Eine andere ebenfalls gängige Nomenklatur bezeichnet das T-Allel als das A1- und das C-Allel als das A2-Allel.

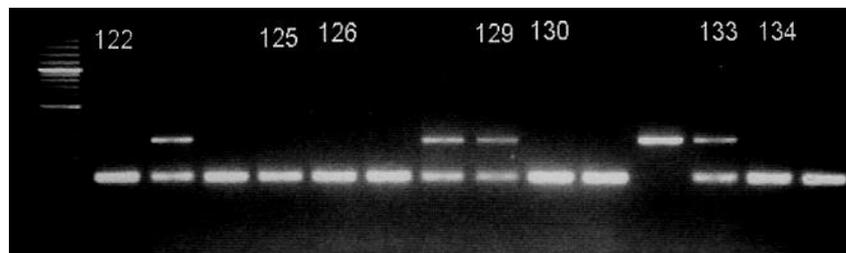


Abbildung 9: Digest DRD2 TAQ1A

Beschriftung: Probennummern 122 bis 135
Genotyp C/C bei 122
Genotyp C/T bei 123
Genotyp T/T bei 132
100 bp-Leiter links

2.3.4.2 DRD2 -141C Ins/Del (rs1799732)

Bei diesem Polymorphismus handelt es sich um eine Deletion. Fehlt die Base C an Position 141 im 5'-Strang der DRD2-Promotorregion, so wird der DNA-Strang nicht vom Restriktionsenzym geschnitten und hat eine Größe von 303 bp. Das Allel C weist in der Gelelektrophorese dagegen Banden mit 160 und 144 bp auf. Auch hier lässt man ein 3% Agarose-Gel für 45 Minuten in der Kammer laufen.

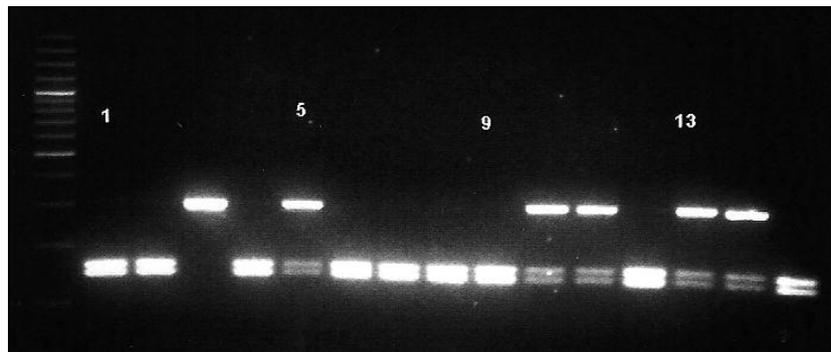


Abbildung 10: Digest DRD2 -141C Ins/Del

Beschriftung: Probennummern 1 bis 15
Genotyp C /C bei 1
Genotyp C /C bei 3
Genotyp C /C bei 5
100 bp-Leiter links

2.3.4.3 DRD2 rs1076560

Die Größe des PCR-Produkts beträgt 323 bp. Nach dem Digest mit dem Enzym Hph1 sind für das Allel C Banden mit der Größe 175 und 148 bp zu erwarten, sowie für das Allel A 175, 114 und 34 bp. Die Trennung der Banden erfolgt in einem 5% Agarose-Gel nach 45 Minuten Laufzeit. Auch hier wurde der reverse Strang in unserer Versuchsanordnung untersucht. In der Literatur ist dagegen häufiger von den Allelen T und G oder T(-) die Rede.

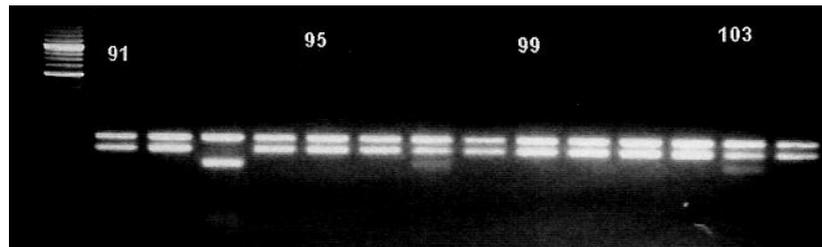


Abbildung 11: Digest DRD2 rs1076560

Beschriftung: Probennummern 91bis 103
Genotyp C/C bei 91
Genotyp A/A bei 93
Genotyp A/C bei 97
100 bp-Leiter links

2.4 Statistische Auswertung

Über Erhebung und Berechnung der Messdaten wurde in den jeweiligen Kapiteln zur EEG- und NIRS-Untersuchung bereits berichtet.

Im Anschluss erfolgte die statistische Auswertung der Daten mit SPSS Version 15.0 für *Windows* (SPSS Inc., Chicago, USA). Die Genotypen wurden jeweils in zwei Allelgruppen dichotomisiert. So teilten wir die Testkollektive für den SNP DRD2 TAQ1A beispielsweise in die Gruppen A+ und A- auf. Die jeweilige Zuordnung der Genotypen wird bei der Darstellung der Ergebnisse detailliert erläutert.

Für die ERN-Untersuchung wurden zur Ermittlung von Gruppendifferenzen die Kollektive mittels zweiseitiger T-Tests auf Gleichheit in Bezug auf das Durchschnittsalter, die Mittelwerte der Verhaltensdaten (falsche und richtige Antworten), sowie die im Mittel erreichten Scores in den Fragebögen (BDI, ASRS, NEO-PI-R) geprüft.

Anschließend betrachteten wir die Messergebnisse der EEG-Untersuchung. Die Werte für ERN und PE, jeweils für richtige und falsche Antworten, wurden in Varianzanalysen (ANOVAs) zur Ermittlung von Haupt- und Interaktionseffekten in den beiden Gruppen ausgewertet. Es erfolgte jeweils eine Testung der Daten mit Hilfe des Mauchly-Tests auf Sphärizität. Ergaben die Varianzanalysen einen

Material und Methoden

p-Wert < 0,05, so konnte von statistischer Signifikanz ausgegangen werden. Es folgte dann eine Überprüfung mittels Post-Hoc-Tests.

Bei der NIRS-Untersuchung ermittelten wir zunächst ohne Berücksichtigung der Genotypen Gruppenunterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Mit zweiseitigen *T-Tests* wurden die Mittelwerte für korrekte Antworten im N-Back-Task, Reaktionszeit, MWB-T-Ergebnisse und die Messwerte für Oxy- und Deoxygenierung jeweils für beide Hemisphären miteinander verglichen. Eine Gleichverteilung der Geschlechter überprüften wir mit dem Chi²-Test. Anschließend erfolgte die Auswertung der Verhaltensdaten (korrekte Antworten im *1- und 2-Back-Task*) und der Messwerte der NIRS-Untersuchung (Oxy- und Deoxygenierung jeweils für die linke und rechte Hemisphäre) für die Genotypgruppen mittels Varianzanalysen. Dabei wurden Haupt- und Interaktionseffekte, für die Bildgebungsdaten zusätzlich Dreifach-Interaktionseffekte (Seite, Bedingung und Genotyp), auf statistische Signifikanz untersucht. Auch hier schloss sich eine Sicherung mittels Post-Hoc-Tests an.

Die Tabellen und Abbildungen der vorliegenden Arbeit wurden mit *Microsoft Office Excel* und *Power Point 2003* (Microsoft Corp., Redmond, USA) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 EEG-Studie zum Fehlermonitoring

3.1.1 Ergebnisse für DRD2 TAQ1A (rs1800497)

Die Probanden können gemäß ihrer Genotypen in zwei Gruppen eingeteilt werden. Es entsteht, vergleichbar mit den Daten aus der Literatur, eine Gruppe A+, die in unserer Versuchsanordnung aus den Genotypen T/T und C/T besteht und eine Gruppe A-, in der die homozygoten Träger des Allels C zusammengefasst sind.

Tabelle 10: Allelverteilung DRD2 TAQ1A

Gruppe	Gesamtanzahl	Weiblich	Männlich
A+ (T/T, C/T)	106 (62,4%)	59 (56%)	47 (44%)
A- (C/C)	64 (37,6%)	36 (56%)	28 (44%)

In Tabelle 10 ist zu sehen, dass es keine statistischen Auffälligkeiten bezüglich der Geschlechterverteilung gibt. Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Testergebnisse im *T-Test*. Dabei wird ersichtlich, dass es keine Unterschiede zwischen den Gruppen A+ und A- gibt, was das Durchschnittsalter der Probanden angeht. Darüber hinaus bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Anteils korrekt und falsch beantworteter Fragen im *Flanker-Task*. Bezüglich der Ergebnisse der Fragebögen können keine signifikanten Unterschiede bei depressiver Selbsteinschätzung, ADHS-Symptomatik und der Persönlichkeitseigenschaft Neurotizismus berichtet werden. Diese Daten sind wichtig vor dem Hintergrund der Tatsache, dass depressive Symptome oder eine ADHS-Erkrankung prinzipiell Auswirkungen auf die EEG-Aktivität haben können.

Ergebnisse

Tabelle 11: T-Test DRD2 TAQ1A

	Gruppe	Mittelwert (± SD)	T-Test (Freiheitsgrade)	Signifikanz
Alter (Jahre)	A+	26,5 (± 7,2)	- 0,763	0,446
	A-	27,4 (± 7,0)	(168)	
Korrekte Antworten	A+	262 (± 53)	0,882	0,379
	A-	256 (± 50)	(168)	
Falsche Antworten	A+	52,4 (± 33)	- 0,640	0,523
	A-	55,8 (± 35)	(168)	
BDI	A+	3,82 (± 3,6)	- 1,31	0,193
	A-	4,63 (± 4,4)	(165)	
ASRS	A+	1,27 (± 0,4)	- 0,742	0,459
	A-	1,32 (± 0,4)	(165)	
NEO-PI-R Neurotizismus	A+	49,3 (± 8,8)	- 0,887	0,376
	A-	50,5 (± 8,2)	(165)	

In Tabelle 12 werden die Ergebnisse für die ERN und die PE gesondert für die Bedingungen Richtig und Falsch in den jeweiligen Gruppen betrachtet. Für die ERN fällt auf, dass kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Bedingung und Genotyp errechnet werden konnte, was bedeutet, dass es keine unterschiedliche Reaktion der Gruppen spezifisch auf richtige oder falsche Antworten gibt. Abbildung 12 zeigt jedoch, dass sich eine Tendenz zu einem Haupteffekt für den Faktor Genotyp ergibt. Das heißt, dass die Amplitude der ERN in der Gruppe A+ numerisch höher war als in der Gruppe A-. Für die PE lassen sich dagegen keine signifikanten Unterschiede für die Gruppen eruieren (Abb. 13). Abbildung 14 zeigt einen graphischen Verlauf der EEG-Amplituden.

Ergebnisse

Tabelle 12: Varianzanalyse der ERN und PE DRD2 TAQ1A

Genotyp	ERN bei Bedingung (μV , Mittelwert \pm SD)		PE bei Bedingung (μV , Mittelwert \pm SD)	
	Richtig	Falsch	Richtig	Falsch
A+	1,16 (\pm 2,4)	-2,79 (\pm 3,3)	4,35 (\pm 3,4)	9,04 (\pm 3,5)
A-	0,32 (\pm 2,3)	-3,36 (\pm 3,2)	4,80 (\pm 3,9)	8,59 (\pm 3,2)

Varianzanalyse:

Bedingungsfaktor:	F [1,168] = 221 $p = 0,001$	F [1,168] = 250 $p = 0,001$
Faktor Genotyp:	F [1, 168] = 3,65 $p = 0,058$	F [1, 168] = 0,001 $p = 0,997$
Interaktion	F [1, 168] = 0,262	F [1, 168] = 15,9
Bedingung * Genotyp:	$p = 0,609$	$p = 0,098$

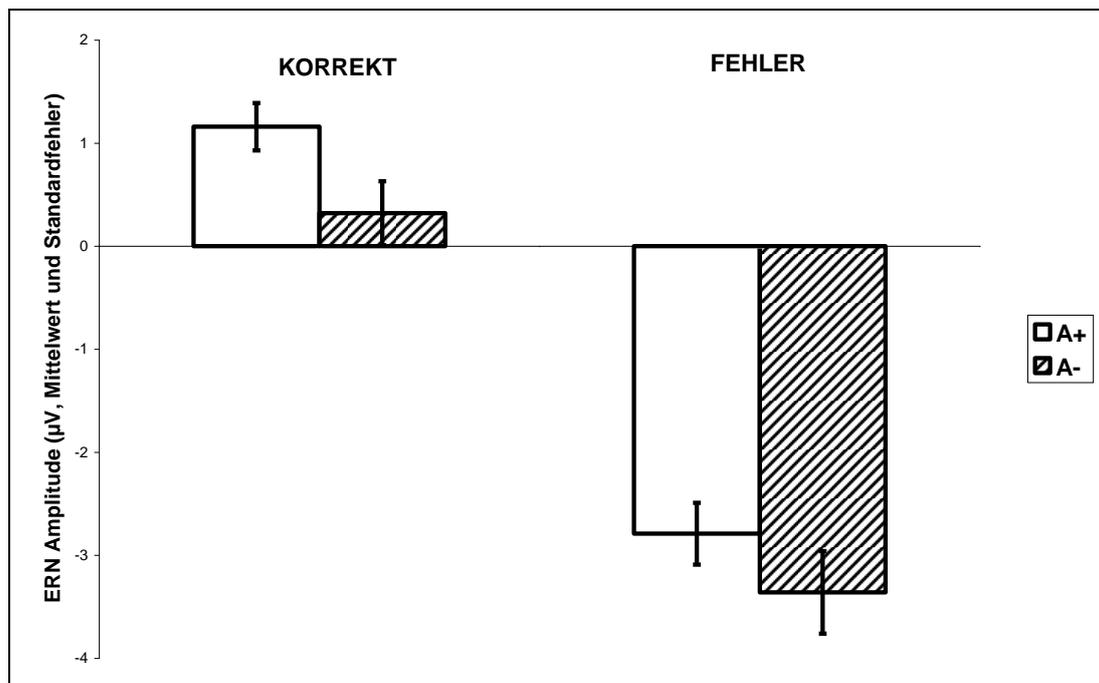


Abbildung 12: Varianzanalyse der ERN DRD2 TAQ1A

Ergebnisse

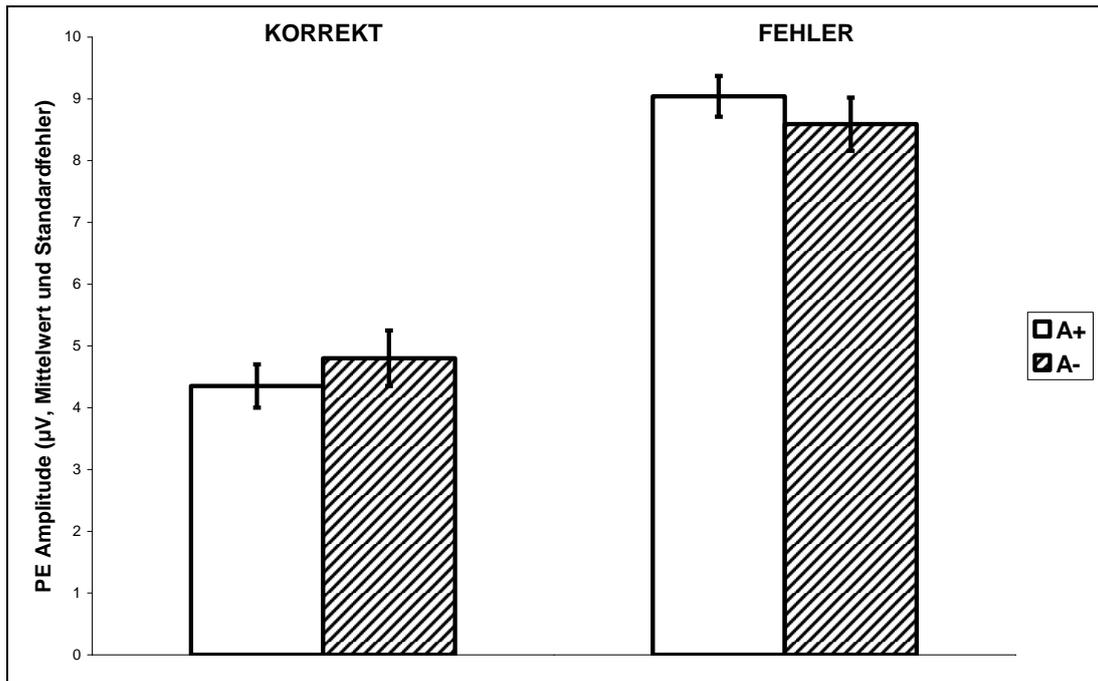


Abbildung 13: Varianzanalyse der PE DRD2 TAQ1A

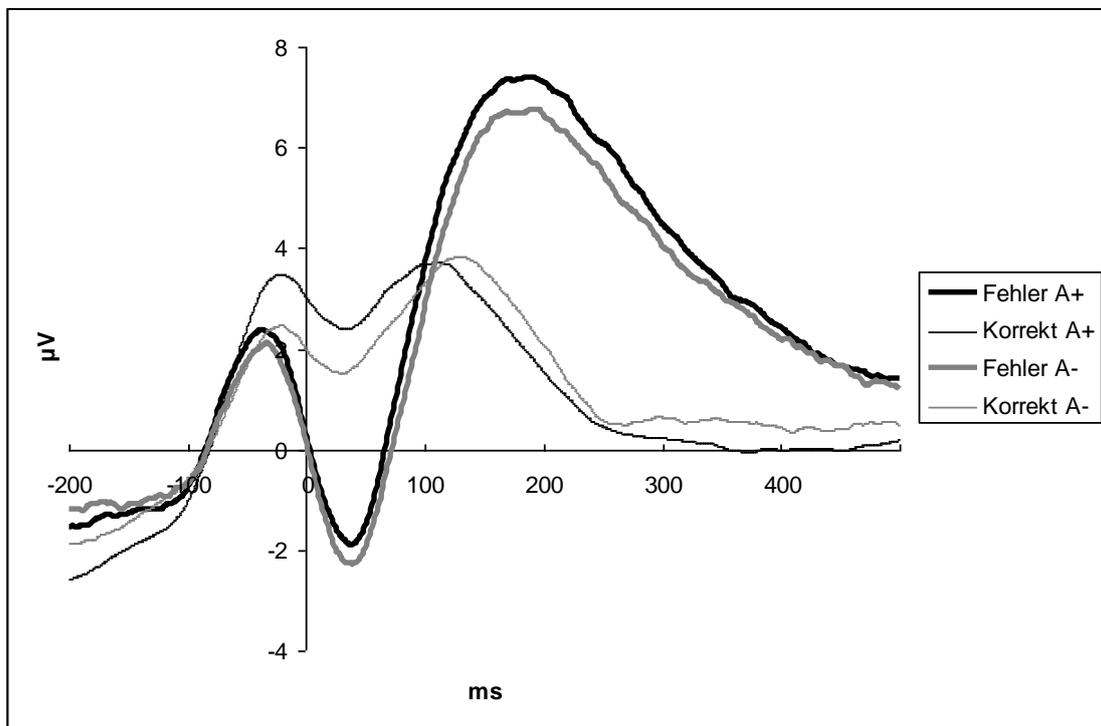


Abbildung 14: ERN Kurvenverlauf DRD2 TAQ1A

3.1.2 Ergebnisse für DRD2 -141C Ins/Del (rs 1799732)

Tabelle 13: Allelverteilung DRD2 -141C Ins/Del (rs1799732)

Gruppe	Gesamtanzahl	Weiblich	Männlich
C/C	147 (86,5%)	81 (55%)	66 (45%)
-/C	22 (12,9%)	14 (64%)	8 (36%)

Tabelle 13 weist das Deletionsallel in unserer Studie als das deutlich Seltenerere aus. Aus Tabelle 14 wird ersichtlich, dass sich die Gruppe mit Probanden, die heterozygote Träger des Deletionsallels sind, von der Gruppe ohne Deletionsallelträger nicht signifikant unterscheiden, was Alter, depressive Selbsteinschätzung und ADHS-Symptomatik betrifft. Für die Anteile an falschen und richtigen Antworten lässt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied errechnen. Ein Unterschied unter dem Signifikanzniveau von fünf Prozent ergibt sich jedoch für das Testergebnis für die Persönlichkeitseigenschaft Neurotizismus im NEO-PI-R. So weisen Deletionsallelträger niedrigere Werte für die Persönlichkeitseigenschaft Neurotizismus auf.

Tabelle 14: T-Test DRD2 -141C Ins/Del

	Gruppe	Mittelwert (± SD)	T-Test (Freiheitsgrade)	Signifikanz
Alter (Jahre)	C/C	26,9 (± 7,2)	- 0,075	0,940
	-/C	27,0 (± 7,0)	(167)	
Korrekte Antworten	C/C	259 (± 48)	1,07	0,285
	-/C	248 (± 41)	(167)	
Falsche Antworten	C/C	52,7 (± 34)	- 1,12	0,266
	-/C	61,4 (± 35)	(167)	
BDI	C/C	4,03 (± 3,9)	- 1,03	0,304
	-/C	4,95 (± 4,4)	(164)	
ASRS	C/C	1,30 (± 0,4)	1,46	0,145
	-/C	1,16 (± 0,4)	(164)	
NEO-PI-R Neurotizismus	C/C	50,4 (± 8,4)	2,50	0,013
	-/C	45,5 (± 9,2)	(164)	

Ergebnisse

Tabelle 15 zeigt die Varianzanalyse für die ERN und die PE. Abbildung 15 und 17 verdeutlichen, dass es für die ERN einen signifikanten Haupteffekt Genotyp und einen Interaktionseffekt zwischen Bedingung und Genotyp gibt. Das bedeutet, dass die Gruppe -/C hier generell eine stärkere Aktivierung zeigt als C/C, zusätzlich aber auch gerade spezifisch auf fehlerhafte Ergebnisse eine signifikant höhere ERN-Amplitude gemessen wurde. Kein signifikantes Ergebnis findet sich dagegen für die PE (Abb. 16).

Tabelle 15: Varianzanalyse der ERN und PE für DRD2 -141C Ins/Del

Genotyp	ERN bei Bedingung (μ V, Mittelwert \pm SD)		PE bei Bedingung (μ V, Mittelwert \pm SD)	
	Richtig	Falsch	Richtig	Falsch
C/C	0,78 (\pm 2,4)	- 3,32 (\pm 2,9)	4,47 (\pm 3,6)	8,88 (\pm 3,3)
-/C	1,27 (\pm 2,1)	- 0,94 (\pm 2,1)	4,96 (\pm 3,6)	8,89 (\pm 4,3)

Varianzanalyse:

Bedingungsfaktor:	F [1,167] = 74,9 p = 0,001	F [1,167] = 114 p = 0,001
Faktor Genotyp:	F [1, 167] = 7,43 p = 0,007	F [1, 167] = 0,127 p = 0,723
Interaktion Bedingung * Genotyp:	F [1, 167] = 6,71 p = 0,010	F [1, 167] = 0,358 p = 0,551

Ergebnisse

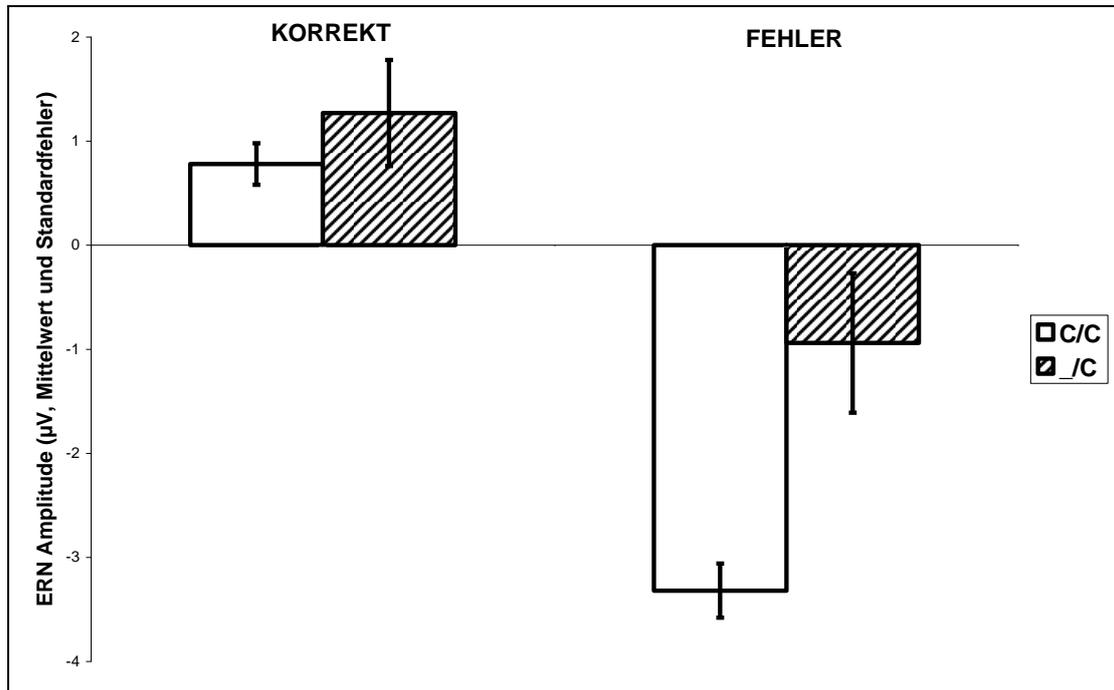


Abbildung 15: Varianzanalyse der ERN DRD2 -141C Ins/Del

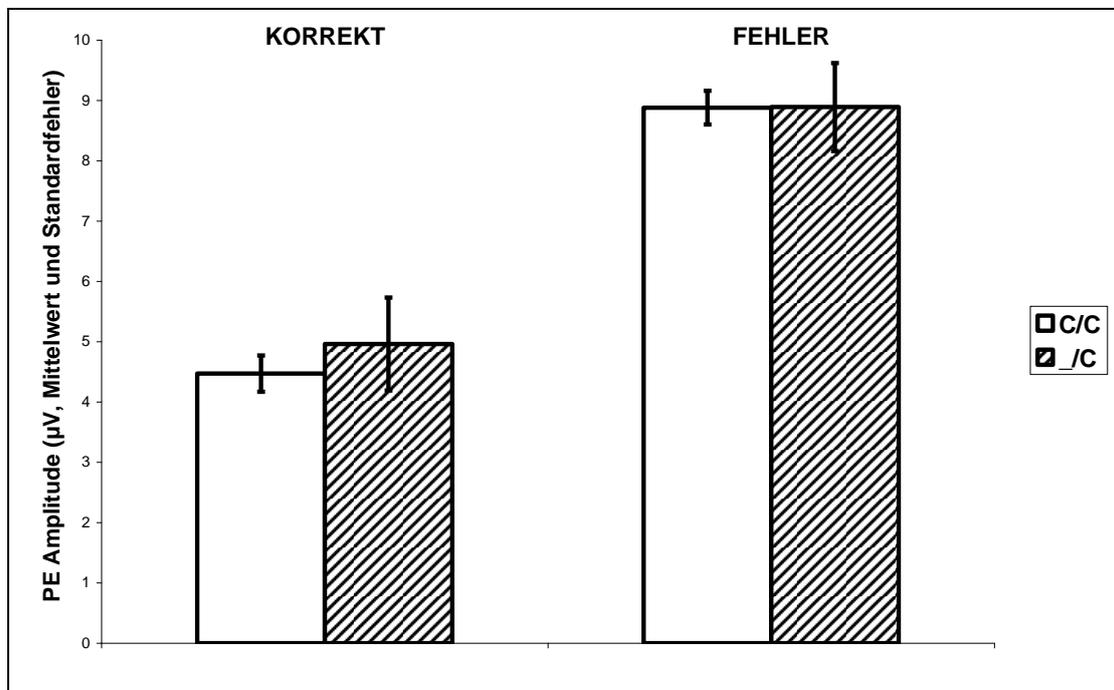


Abbildung 16: Varianzanalyse der PE DRD2 -141C Ins/Del

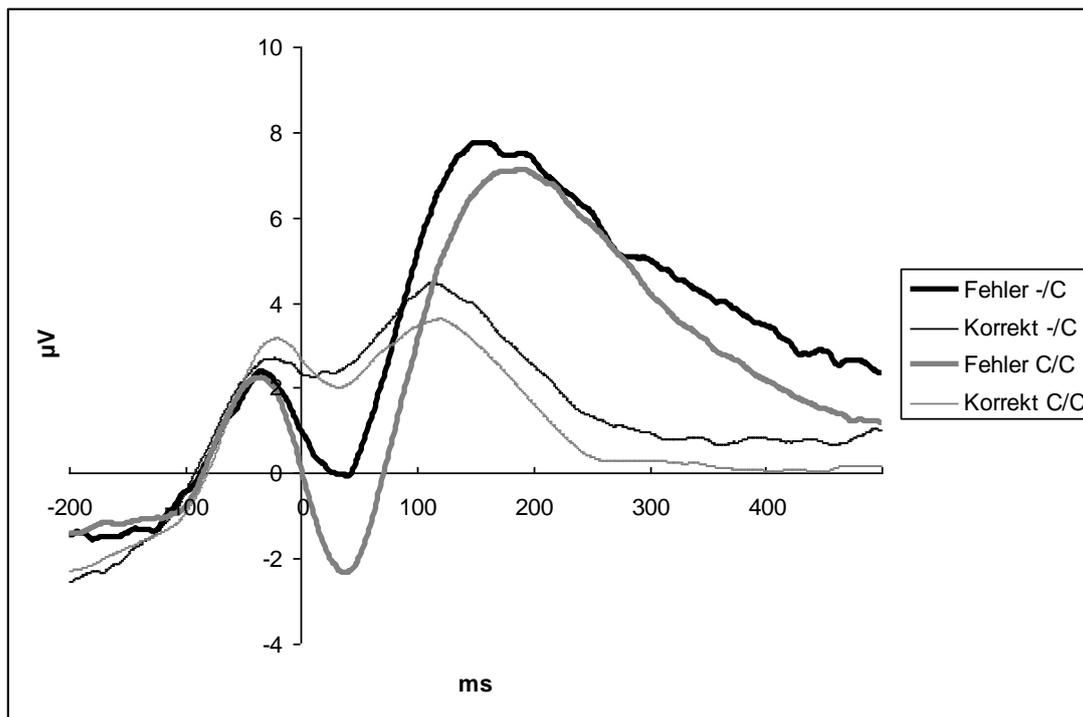


Abbildung 17: ERN-Kurvenverlauf DRD2 -141C Ins/Del

Der Post-hoc-Test (Tab. 16) im Anschluss an die Varianzanalyse bestätigt den signifikanten Unterschied bezüglich der Spezifität der höheren Aktivierung der -/C-Gruppe auf fehlerhafte Antworten.

Tabelle 16: Post-hoc-Test zur ERN DRD2 -141C Ins/Del

	Standardfehler		T-Test	Signifikanz
	C/C	-/C		
Richtig	0,201	0,441	t (167) = - 0,896	p = 0,371
Falsch	0,270	0,443	t (167) = - 3,30	p = 0,001

3.1.3 Ergebnisse für DRD2 rs1076560

Die Probanden werden in zwei Gruppen eingeteilt, die nach Vorhandensein des Risikoallels T mit T+ und T- bezeichnet werden. Die Gruppe T+ setzt sich demnach aus den Genotypen A/A und A/C zusammen, da das A-Allel in unserem Studiendesign dem T-Allel aus der Literatur entspricht.

Ergebnisse

Tabelle 17: Allelverteilung DRD2 rs1076560

Gruppe	Gesamtanzahl	Weiblich	Männlich
T+ (A/A, A/C)	54 (31,8%)	31 (57%)	23 (43%)
T- (C/C)	116 (68,2%)	64 (55%)	52 (45%)

Tabelle 17 und 18 zeigen, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gibt, weder für das Durchschnittsalter der Probanden, noch für die Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen. Auch für die Performance der Probanden beim Test bezogen auf richtige und falsche Antworten kann keine signifikante Gruppendifferenz beobachtet werden.

Tabelle 18: T-Test DRD2 rs1076560

	Gruppe	Mittelwert (\pm SD)	T-Test (Freiheitsgrade)	Signifikanz
Alter (Jahre)	T+	27,1 (\pm 6,8)	0,321	0,748
	T-	26,7 (\pm 7,3)	(168)	
Korrekte Antworten	T+	254 (\pm 47)	- 0,969	0,334
	T-	262 (\pm 54)	(168)	
Falsche Antworten	T+	55,9 (\pm 31)	0,591	0,555
	T-	52,6 (\pm 35)	(168)	
BDI	T+	4,83 (\pm 4,5)	1,616	0,108
	T-	3,79 (\pm 3,6)	(165)	
ASRS	T+	0,43 (\pm 0,4)	0,278	0,781
	T-	0,42 (\pm 0,4)	(165)	
NEO-PI-R Neurotizismus	T+	50,4 (\pm 8,8)	0,683	0,495
	T-	49,4 (\pm 8,5)	(165)	

In Tabelle 19 finden sich die Ergebnisse der Varianzanalyse für die ERN und die PE. Nach einer genaueren Unterscheidung zwischen den Gruppen und der EEG-Amplituden der ERN bei richtigen und falschen Antworten ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen T+ und T-, so dass hier auch in den Abbildungen 18 und 20 keine Effekte auf die ERN graphisch darstellen lassen. Für die PE liegen ebenfalls keine signifikanten Effekte vor, was Abbildung 19 nochmals zeigt.

Ergebnisse

Tabelle 19: Varianzanalyse der ERN und PE DRD2 rs1076560

Genotyp	ERN bei Bedingung (μV , Mittelwert \pm SD)		PE bei Bedingung (μV , Mittelwert \pm SD)	
	Richtig	Falsch	Richtig	Falsch
T+	0,44 (\pm 2,4)	-3,09 (\pm 2,9)	4,83 (\pm 3,6)	8,69 (\pm 3,6)
T-	1,03 (\pm 2,4)	- 2,96 (\pm 2,9)	4,38 (\pm 3,2)	8,95 (\pm 3,5)

Varianzanalyse:

Bedingungsfaktor:	F [1,168] = 199 $p = 0,001$	F [1,168] = 227 $p = 0,001$
Faktor Genotyp:	F [1, 168] = 0,883 $p = 0,349$	F [1, 168] = 0,038 $p = 0,847$
Interaktion Bed. * Genotyp:	F [1, 168] = 0,729 $p = 0,394$	F [1, 168] = 1,60 $p = 0,208$

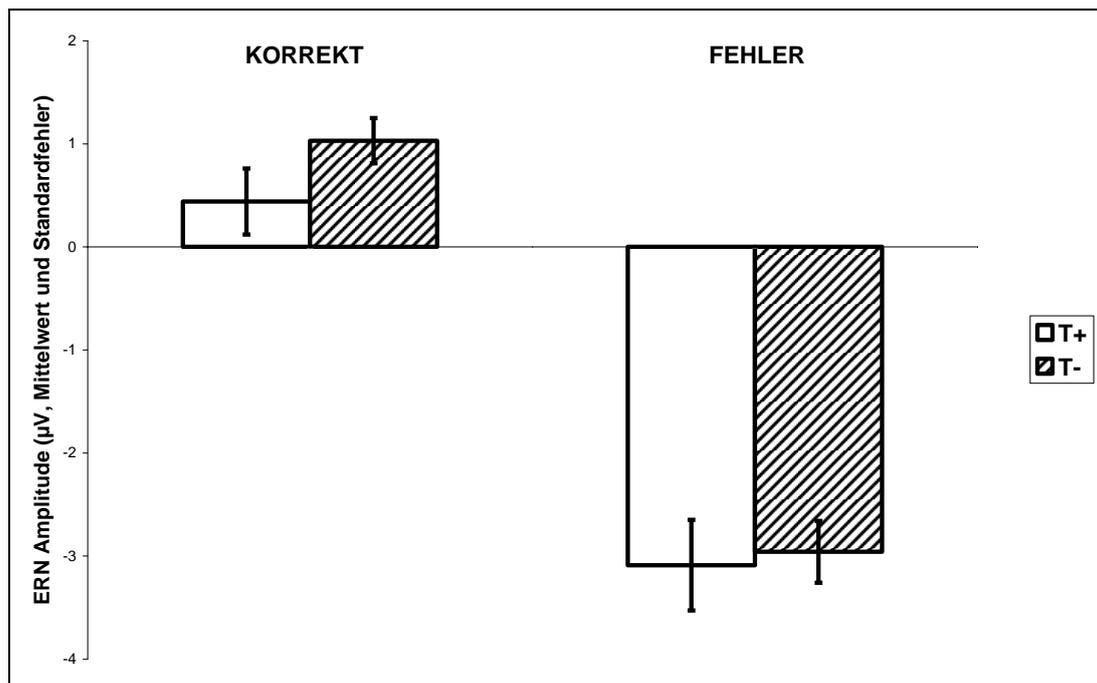


Abbildung 18: Varianzanalyse der ERN DRD2 rs1076560

Ergebnisse

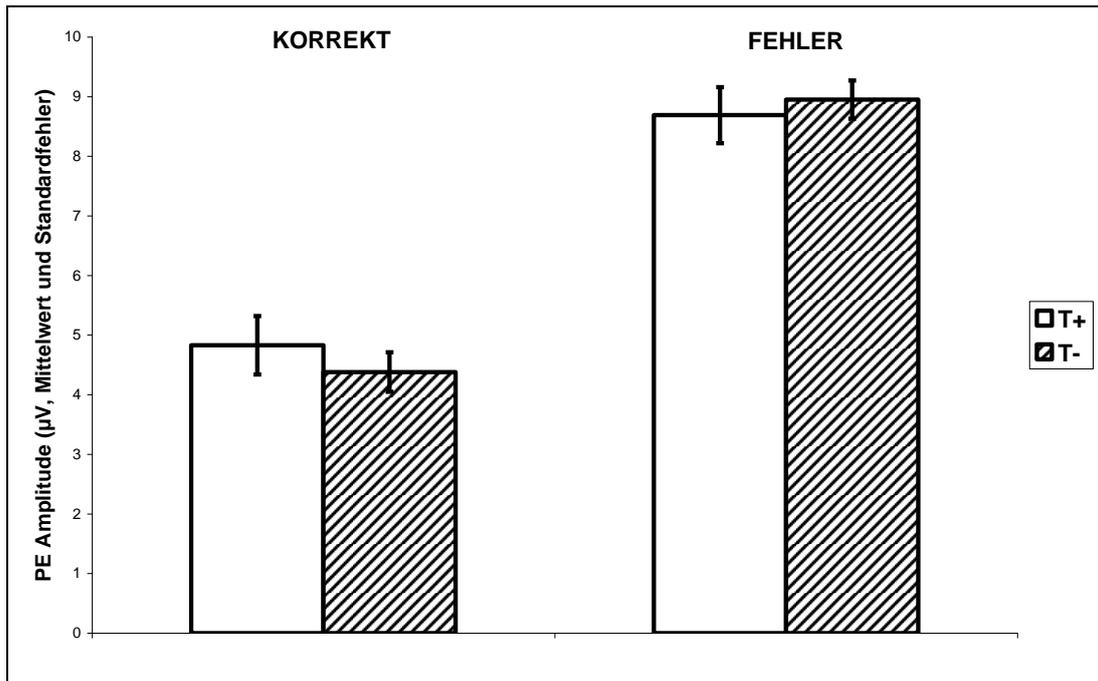


Abbildung 19: Varianzanalyse der PE DRD2 rs1076560

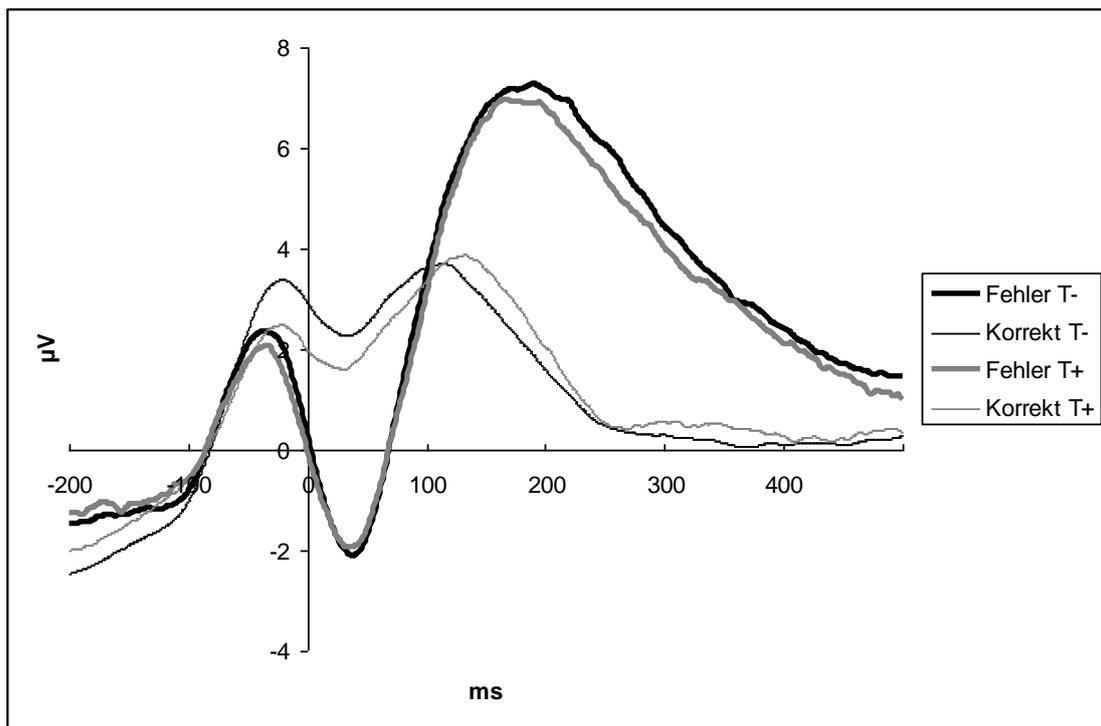


Abbildung 20. ERN-Kurvenverlauf DRD2 rs1076560

3.2 NIRS-Studie zum Arbeitsgedächtnis

3.2.1 Ergebnisse der Gesamtstichprobe

Tabelle 20 gibt einen Überblick über die Ergebnisse des T-Tests bezogen auf die Gesamtstichprobe der NIRS-Untersuchung. Es wird ersichtlich, dass sich die Gruppen dabei nicht signifikant in Bezug auf das Durchschnittsalter unterscheiden. Für den Anteil korrekter Antworten im *2-Back* gilt das ebenfalls. Allerdings lässt sich feststellen, dass die mittleren Intelligenztest-Ergebnisse in der Gruppe der Schizophrenen signifikant niedriger sind. Darüber hinaus ist die Reaktionszeit für den *2-Back-Task* signifikant langsamer in der Patientengruppe. Bei den Werten für Oxygenierung und Deoxygenierung ergeben sich ebenfalls jeweils signifikante Ergebnisse. Dabei liegen die Werte der Kontrollgruppe für Oxygenierung sowohl für die ROI rechts als auch die ROI links über den Werten der Patientengruppe. Analog dazu sind die Werte für Deoxygenierung bei den schizophrenen Patienten beidseits höher.

Tabelle 20: T-Test Gesamtstichprobe NIRS-Untersuchung

	Gruppe	Mittelwert (± SD)	T-Test (df)	Signifikanz
Alter (Jahre)	Kontrollen	41,7 (± 15)	0,251	0,802
	Patienten	40,9 (± 12)	(77)	
MWT-B	Kontrollen	32,0 (± 2,6)	4,43	0,001
	Patienten	27,8 (± 5,4)	(77)	
Korrekte 2-Back	Kontrollen	0,885 (± 0,12)	-1,647	0,104
	Patienten	0,842 (± 0,11)	(77)	
Reaktionszeit 2-Back (ms)	Kontrollen	500 (± 110)	- 5,85	0,001
	Patienten	691 (± 170)	(77)	
Oxy Links (mM/mm)	Kontrollen	0,0773 (± 0,087)	4,96	0,001
	Patienten	- 0,0011 (± 0,049)	(77)	
Oxy Rechts (mM/mm)	Kontrollen	0,0768 (± 0,094)	4,08	0,001
	Patienten	0,0063 (± 0,054)	(77)	
Deoxy Links (mM/mm)	Kontrollen	- 0,0240 (± 0,036)	- 2,80	0,006
	Patienten	- 0,0022 (± 0,033)	(77)	
Deoxy Rechts (mM/mm)	Kontrollen	- 0,0232 (± 0,036)	- 3,15	0,002
	Patienten	0,0019 (± 0,035)	(77)	

Ergebnisse

Tabelle 21: Geschlechterverteilung NIRS-Stichprobe und Chi²-Test

Geschlecht	Kontrollen	Patienten	χ^2 [df]	Signifikanz
Weiblich	20	15		
Männlich	19	25	1,52 [1]	0,218

Der Chi²-Test bezüglich der Geschlechterverteilung in der Gesamtstichprobe ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab. 21).

In den Abbildungen 21 und 22 werden die Ergebnisse der NIRS-Messung sowohl für Oxygenierung (Abb. 21) als auch für Deoxygenierung (Abb. 22) graphisch dargestellt. Dabei wird noch einmal ersichtlich, dass bei der Kontrollgruppe auf beiden Seiten des Gehirns deutlich höhere Oxygenierungs-Level als bei der Gruppe der Schizophrenen erreicht werden. Bei der Deoxygenierung finden sich bei den gesunden Probanden deutlich niedrigere Level als bei den Patienten.

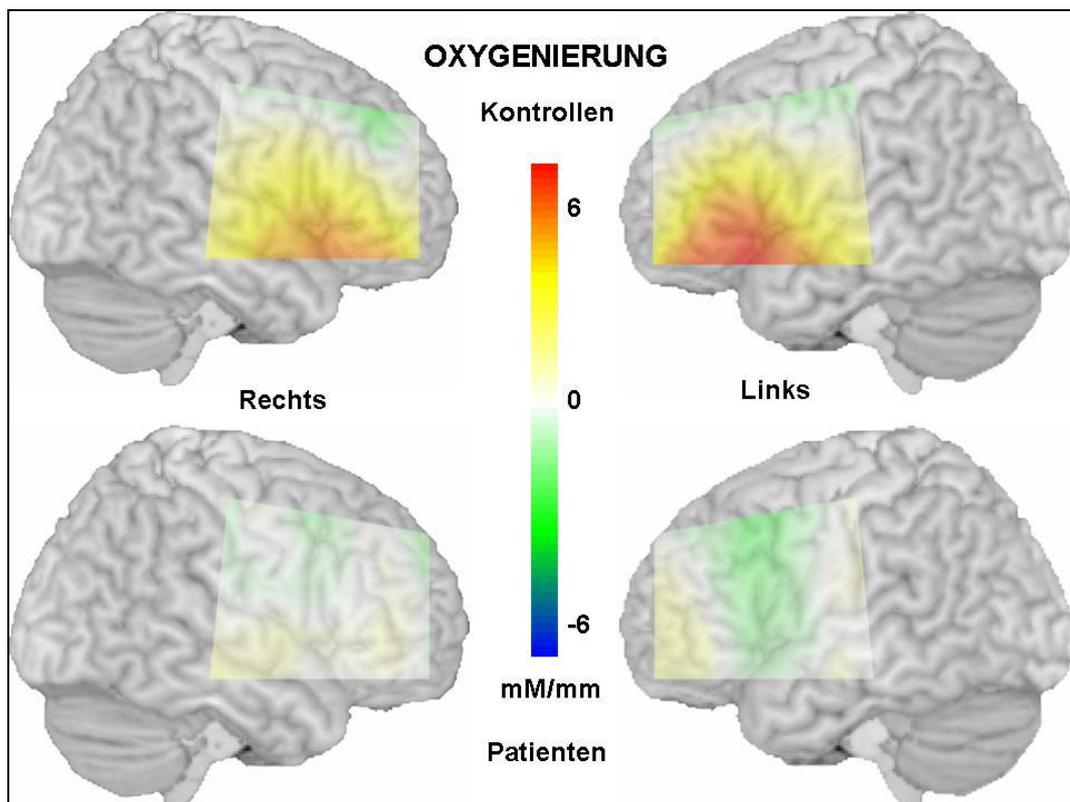


Abbildung 21: NIRS-Messung für Oxygenierung

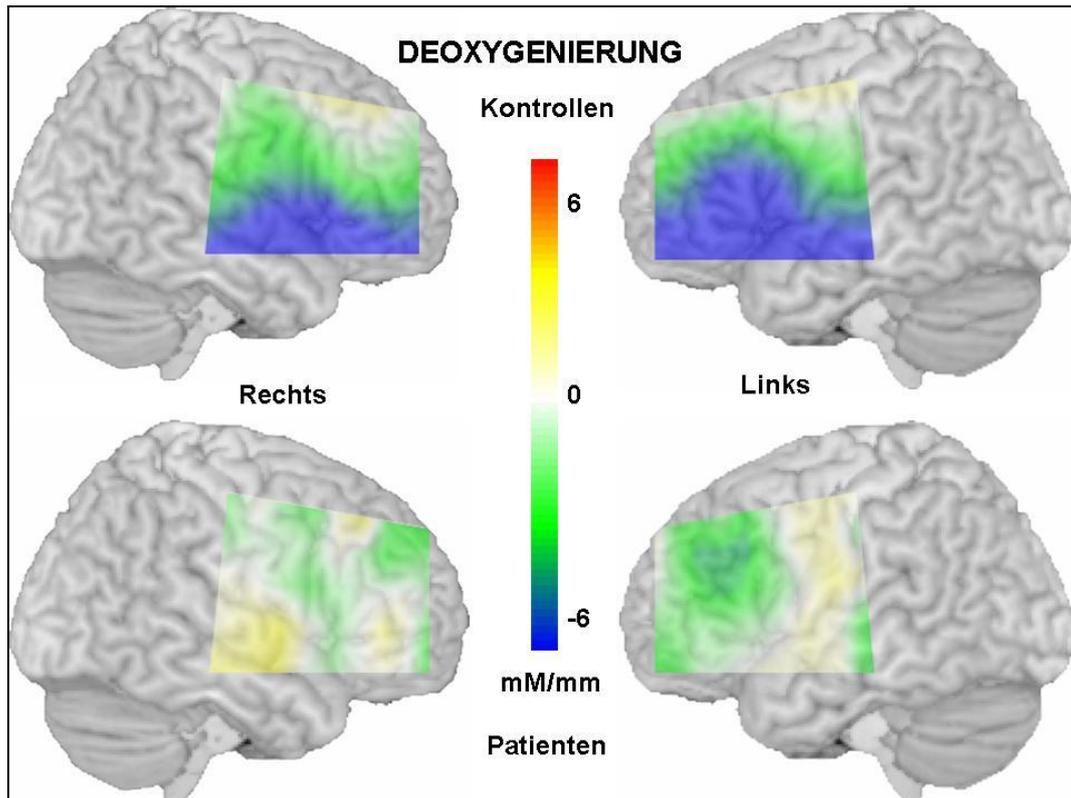


Abbildung 22: NIRS-Messung für Deoxygenierung

3.2.2 Ergebnisse für DRD2 TAQ1A (rs1800497)

Für die Auswertung wurden die Teilnehmer in Gruppen eingeteilt. Dabei wurden wiederum die Bezeichnungen A+ und A- gewählt. Die Gruppe mit A+ umfasst alle Probanden, die homo- oder heterozygote Träger des T-Allels sind. In Tabelle 22 wird ersichtlich, dass sich diese sowohl in der Patienten-, als auch in der Kontrollgruppe als die deutlich kleinere Gruppe darstellt. Signifikante Unterschiede in der Allelverteilung zwischen Patienten und Kontrollen bestehen hierbei nicht.

Tabelle 22: Allelverteilung DRD2 TAQ1A

Gruppe	Gesamtanzahl	Patienten	Kontrollen
A+ (T/T, C/T)	20 (25,3%)	10 (25%)	10 (25,6%)
A- (C/C)	59 (74,7%)	30 (75%)	29 (74,4%)

Die Gruppen wurden für die Auswertung jeweils so angepasst (*gematcht*), dass durch die Gruppierung nach Genotypen keine signifikanten Unterschiede

Ergebnisse

zwischen den Gruppen T+ und T- bezüglich Altersverteilung, MWT-B-Werten und Geschlecht entstehen.

Verhaltensdaten:

Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse des 1- und des 2-Back-Tasks, jeweils mit dem Anteil der richtigen Antworten für die Patienten- und die Kontrollgruppe. Naturgemäß ist der Anteil der richtigen Antworten beim etwas schwereren 2-Back-Task geringer. Nach der Varianzanalyse in Tabelle 24 ergeben sich allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, was auch Abbildung 23 verdeutlicht.

Tabelle 23: Verhaltensdaten N-Back DRD2 TAQ1A

Bedingung	Gruppe	Genotyp	Mittelwert	Standardabweichung
Anteil korrekter Antworten 2-Back	Kontrollen	A+	0,925	± 0,06
		A-	0,879	± 0,13
	Patienten	A+	0,900	± 0,07
		A-	0,822	± 0,12
Anteil korrekter Antworten 1-Back	Kontrollen	A+	0,992	± 0,03
		A-	0,997	± 0,02
	Patienten	A+	0,983	± 0,04
		A-	0,956	± 0,10

Tabelle 24: Varianzanalyse der Verhaltensdaten N-Back DRD2 TAQ1A

	F-Wert [Freiheitsgrade]	Signifikanz
<u>Faktoren:</u>		
Bedingung	61,3 [1,75]	0,001
Gruppe	2,76 [1,75]	0,101
Genotyp	3,37 [1,75]	0,070
<u>Interaktionen:</u>		
Bedingung * Genotyp	0,395 [1,75]	0,532
Bedingung * Gruppe	3,90 [1,75]	0,052
Gruppe * Genotyp	0,677 [1,75]	0,413
Bedingung * Gruppe * Genotyp	0,001 [1,75]	0,982

Ergebnisse

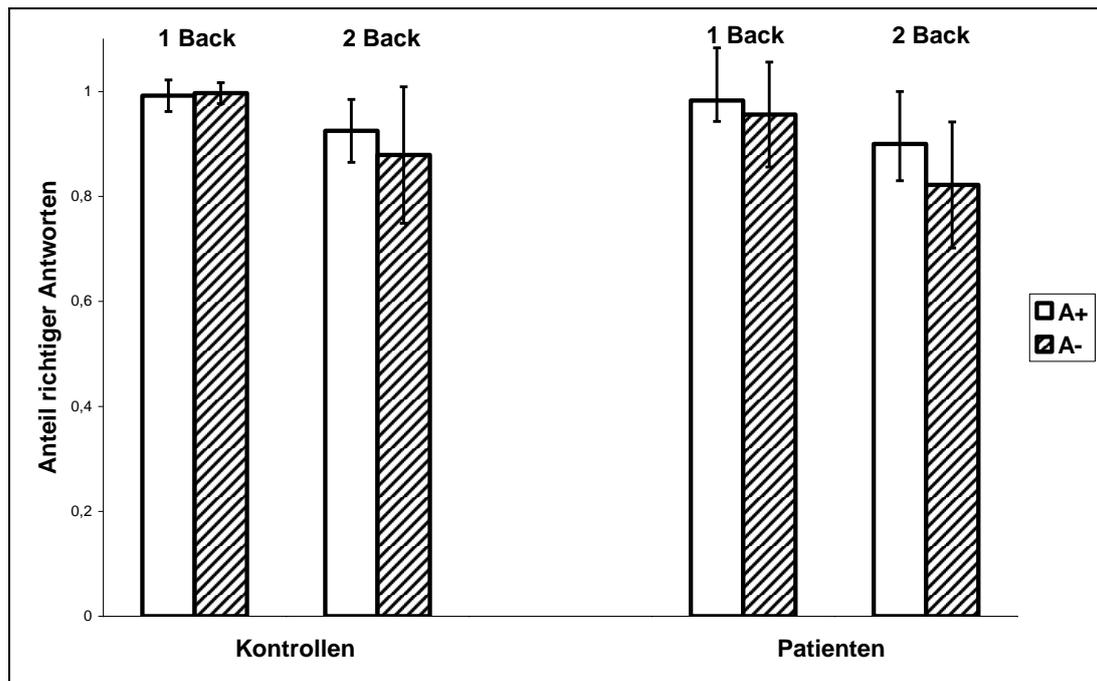


Abbildung 23: Verhaltensdaten N-Back DRD2 TAQ1A

Ergebnisse der NIRS-Messung für Oxygenierung:

In Tabelle 25 sind die Werte der NIRS-Messung für Oxygenierung zusammengestellt. Dabei werden die Werte der linken und rechten Hemisphäre verglichen. Tabelle 26 zeigt die Varianzanalyse der Daten. Danach kann von keinen statistischen Seitendifferenzen oder Auswirkungen des Genotyps ausgegangen werden. Die Patientengruppe zeigt wie bereits berichtet eine signifikant geringere Oxygenierung, was in Abbildung 24 noch einmal deutlich wird.

Tabelle 25: Ergebnisse der NIRS-Messung für Oxygenierung DRD2 TAQ1A

Seite	Gruppe	Genotyp	Mittelwert	Standard-abweichung
OXY ROI: Links (mM/mm)	Kontrollen	A+	0,0903	± 0,075
		A-	0,0696	± 0,089
	Patienten	A+	- 0,0250	± 0,062
		A-	0,0068	± 0,042
OXY ROI: Rechts (mM/mm)	Kontrollen	A+	0,0903	± 0,095
		A-	0,0659	± 0,094
	Patienten	A+	- 0,0084	± 0,059
		A-	0,0112	± 0,052

Ergebnisse

Tabelle 26: Varianzanalyse der Ergebnisse der NIRS-Messung für Oxygenierung DRD2 TAQ1A

	F-Wert [Freiheitsgrade]	Signifikanz
Faktoren:		
Seite	0,597 [1,75]	0,442
Gruppe	21,0 [1,75]	0,001
Genotyp	0,008 [1,75]	0,930
Interaktionen:		
Seite * Genotyp	0,497 [1,75]	0,483
Seite * Gruppe	1,19 [1,75]	0,278
Gruppe * Genotyp	1,78 [1,75]	0,186
Seite * Gruppe * Genotyp	0,145 [1,75]	0,704

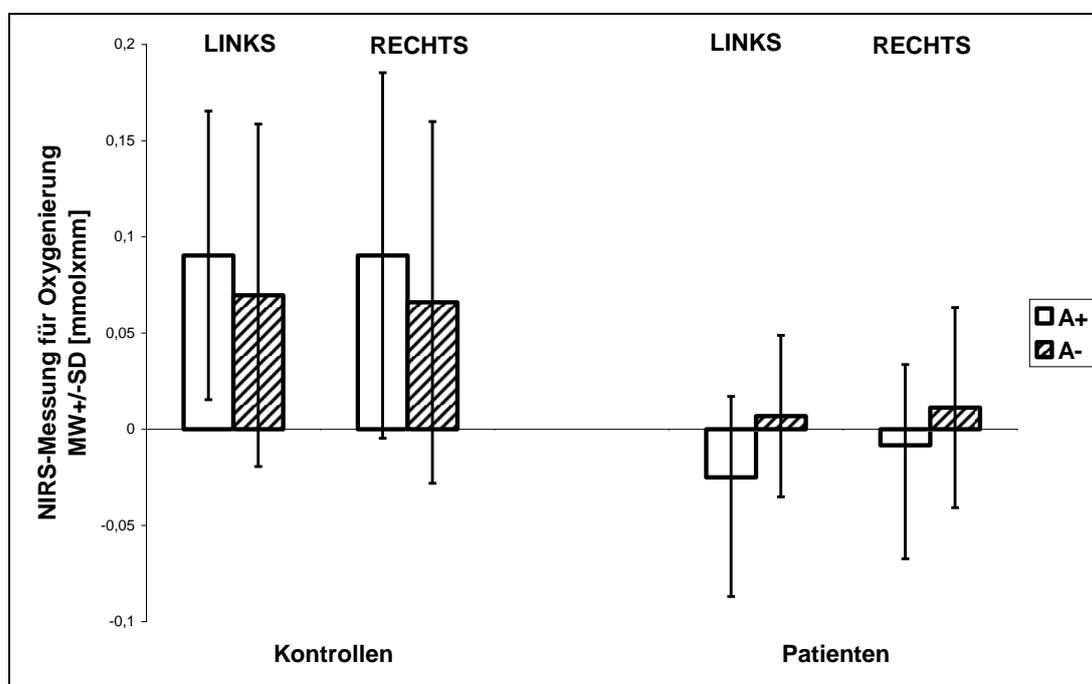


Abbildung 24: Ergebnisse der NIRS-Messung für Oxygenierung DRD2 TAQ1A

Ergebnisse der NIRS-Messung für Deoxygenierung:

In Tabelle 27 sind die NIRS-Resultate für Deoxygenierung zu sehen. Nach der statistischen Auswertung ergibt sich hierfür ein signifikanter Dreifachinteraktionseffekt zwischen Genotyp, Gruppe und Seite (Tab. 28). Nach Aufteilung in beide Genotypgruppen finden sich nur signifikante Effekte für die Patienten. Abbildung 25 zeigt also, dass sich für A+-Patienten eine

Ergebnisse

Deaktivierung ergibt, welche aber nur auf der rechten Seite signifikant ausgeprägt ist.

Tabelle 27: Ergebnisse der NIRS-Messung für Deoxygenierung DRD2 TAQ1A

Seite	Gruppe	Genotyp	Mittelwert	Standard- abweichung
DEOXY ROI: Links (mM/mm)	Kontrollen	A+	- 0,0217	± 0,054
		A-	- 0,0271	± 0,031
	Patienten	A+	0,0176	± 0,047
		A-	- 0,0088	± 0,025
DEOXY ROI: Rechts (mM/mm)	Kontrollen	A+	- 0,0280	± 0,037
		A-	- 0,0216	± 0,036
	Patienten	A+	0,0310	± 0,046
		A-	- 0,0078	± 0,025

Tabelle 28: Varianzanalyse der Ergebnisse der NIRS-Messung für Deoxygenierung DRD2 TAQ1A

	F-Wert [Freiheitsgrade]	Signifikanz
<u>Faktoren:</u>		
Seite	1,44 [1,75]	0,233
Gruppe	15,0 [1,75]	0,001
Genotyp	3,64 [1,75]	0,060
<u>Interaktionen:</u>		
Seite * Genotyp	0,002 [1,75]	0,968
Seite * Gruppe	1,82 [1,75]	0,181
Gruppe * Genotyp	3,88 [1,75]	0,053
Seite * Gruppe * Genotyp	4,60 [1,75]	0,035

Ergebnisse

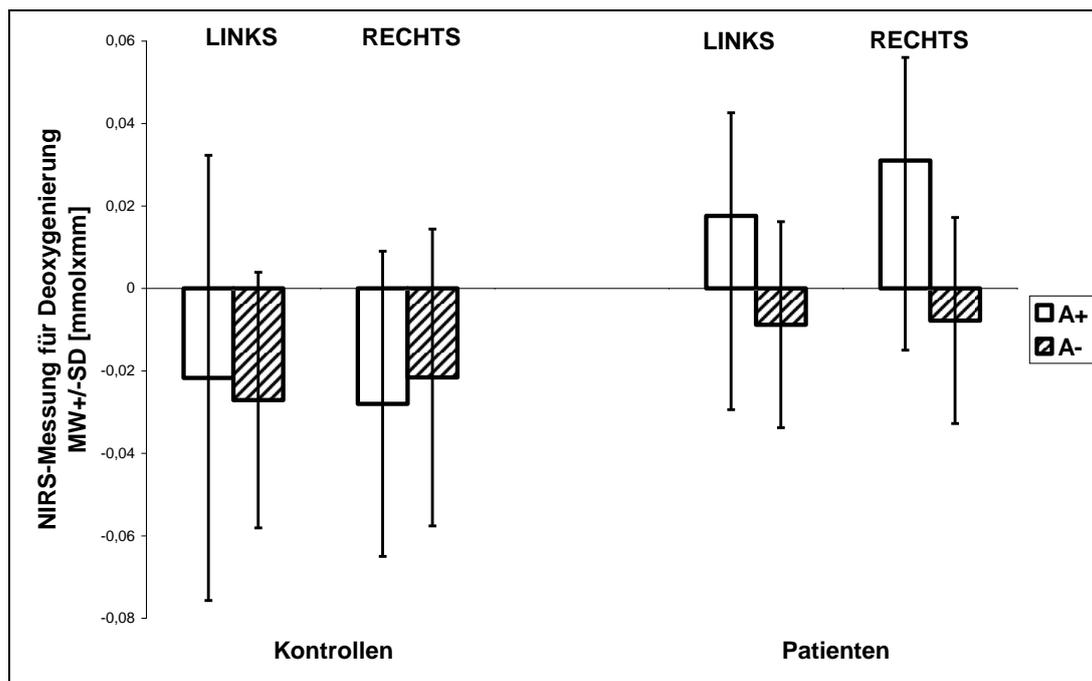


Abbildung 25: Ergebnisse der NIRS-Messung für Dexoxygenierung DRD2 TAQ1A

3.2.3 Ergebnisse für DRD2 -141C Ins/Del (rs1799732)

Tabelle 29: Allelverteilung DRD2 -141C Ins/Del

Gruppe	Gesamtanzahl	Patienten	Kontrollen
C/C	64 (82,1%)	34 (85%)	30 (78,9%)
-/C	14 (17,9%)	6 (15%)	8 (21,1%)

Aufgrund der geringen Größe vor allem der -/C-Gruppe bei den Patienten wurde auf eine weitere Auswertung aus statistischen Gründen verzichtet (Tab. 29).

3.2.4 Ergebnisse für DRD2 rs1076560

Die Auswertung erfolgt für die Gruppen T+ und T- mit den in Tabelle 30 dargestellten Genotypen. Dort wird auch ersichtlich, dass das Allel A sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe deutlich seltener ermittelt wurde. Zwischen Patienten und Kontrollen besteht hierbei jedoch kein signifikanter Unterschied.

Ergebnisse

Tabelle 30: Allelverteilung DRD2 rs1076560

Gruppe	Gesamtanzahl	Patienten	Kontrollen
T+ (A/A, A/C)	19 (24,1%)	10 (25%)	9 (23,1%)
T- (C/C)	60 (75,9%)	30 (75%)	30 (76,9%)

Auch hier wurden die Gruppen so *gematcht*, dass sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Altersverteilung, MWT-B-Werten und Geschlecht ergeben.

Verhaltensdaten:

Tabelle 31 zeigt die Verhaltensdaten der Gruppen im *N-Back-Task* für den DRD2 rs1076560. Nach der Varianzanalyse (Tab. 32) ergibt sich für richtige Antworten eine statistische Signifikanz hinsichtlich eines Interaktionseffekt zwischen Genotyp und Bedingung. Abbildung 26 verdeutlicht hierbei, dass die Gruppe T- bei der 2-Back Aufgabe schlechtere Ergebnisse als die Gruppe T+ erzielt. Zusätzlich sei erwähnt, dass die Kontrollgruppe signifikant bessere Ergebnisse erzielt als die Patientengruppe.

Tabelle 31: Verhaltensdaten N-Back DRD2 rs1076560

Bedingung	Gruppe	Genotyp	Mittelwert	Standard-abweichung
Anteil korrekter Antworten 2-Back	Kontrollen	T+	0,944	± 0,042
		T-	0,917	± 0,042
	Patienten	T+	0,880	± 0,061
		T-	0,806	± 0,13
Anteil korrekter Antworten 1-Back	Kontrollen	T+	0,991	± 0,028
		T-	1,000	± 0,0
	Patienten	T+	0,982	± 0,037
		T-	0,954	± 0,073

Ergebnisse

Tabelle 32: Varianzanalyse der Verhaltensdaten N-Back DRD2 rs1076560

	F-Wert [Freiheitsgrade]	Signifikanz
Faktoren:		
Bedingung	112 [1,32]	0,001
Gruppe	9,19 [1,32]	0,005
Genotyp	2,49 [1,32]	0,125
Interaktionen:		
Bedingung * Genotyp	5,40 [1,32]	0,027
Bedingung * Gruppe	11,3 [1,32]	0,002
Gruppe * Genotyp	1,19 [1,32]	0,283
Bedingung * Gruppe * Genotyp	0,067 [1,32]	0,798

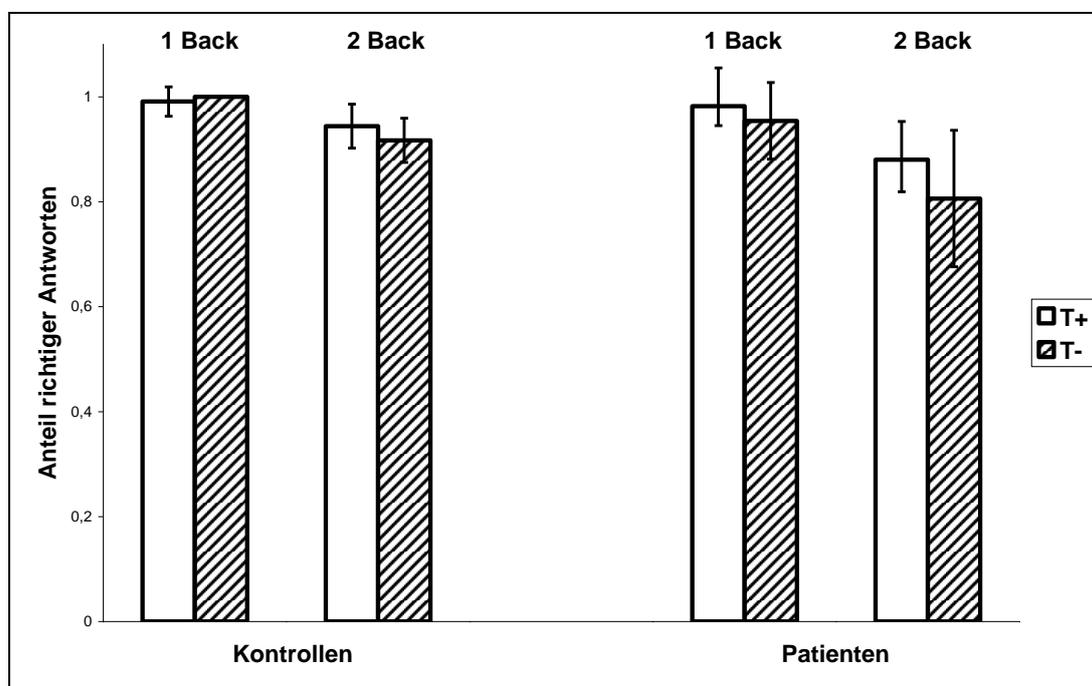


Abbildung 26: Verhaltensdaten N-Back DRD2 rs1076560

Auch nach dem Post-hoc-Test bleibt der signifikante Unterschied zwischen den Gruppen T+ und T- bestehen (Tab. 33).

Tabelle 33: Post-hoc-Test zu den Verhaltensdaten DRD2 rs1076560

	Standardfehler		T-Test	Signifikanz
	1-Back	2-Back		
T+	0,0143	0,0261	t (17) = - 5,58	p = 0,001
T-	0,0131	0,0261	t (17) = - 7,58	p = 0,001

Ergebnisse

Ergebnisse der NIRS-Messung für Oxygenierung:

Tabelle 34 zeigt die Werte der NIRS-Messung für Oxygenierung für den Genotyp DRD2 rs1076560. Neben der Tatsache, dass die Patientengruppe eine niedrigere Aktivierung zeigt als die Kontrollstichprobe, lassen sich nach der Varianzanalyse (Tab. 35) keine weiteren statistisch signifikanten Ergebnisse bei dieser Untersuchung zeigen. Abbildung 27 soll dies ebenfalls illustrieren.

Tabelle 34: Ergebnisse der NIRS-Messung für Oxygenierung DRD2 rs1076560

Seite	Gruppe	Genotyp	Mittelwert	Standard-abweichung
OXY ROI: Links (mM/mm)	Kontrollen	T+	0,0790	± 0,061
		T-	0,0633	± 0,050
	Patienten	T+	- 0,0134	± 0,052
		T-	0,0174	± 0,061
OXY ROI: Rechts (mM/mm)	Kontrollen	T+	0,0728	± 0,064
		T-	0,0471	± 0,073
	Patienten	T+	- 0,0161	± 0,058
		T-	0,0213	± 0,038

Tabelle 35: Varianzanalyse der Ergebnisse der NIRS-Messung für Oxygenierung DRD2 rs1076560

	F-Wert [Freiheitsgrade]	Signifikanz
<u>Faktoren:</u>		
Seite	0,533 [1,32]	0,471
Gruppe	12,5 [1,32]	0,001
Genotyp	0,141 [1,32]	0,710
<u>Interaktionen:</u>		
Seite * Genotyp	0,013 [1,32]	0,910
Seite * Gruppe	0,664 [1,32]	0,421
Gruppe * Genotyp	2,35 [1,32]	0,135
Seite * Gruppe * Genotyp	0,331 [1,32]	0,569

Ergebnisse

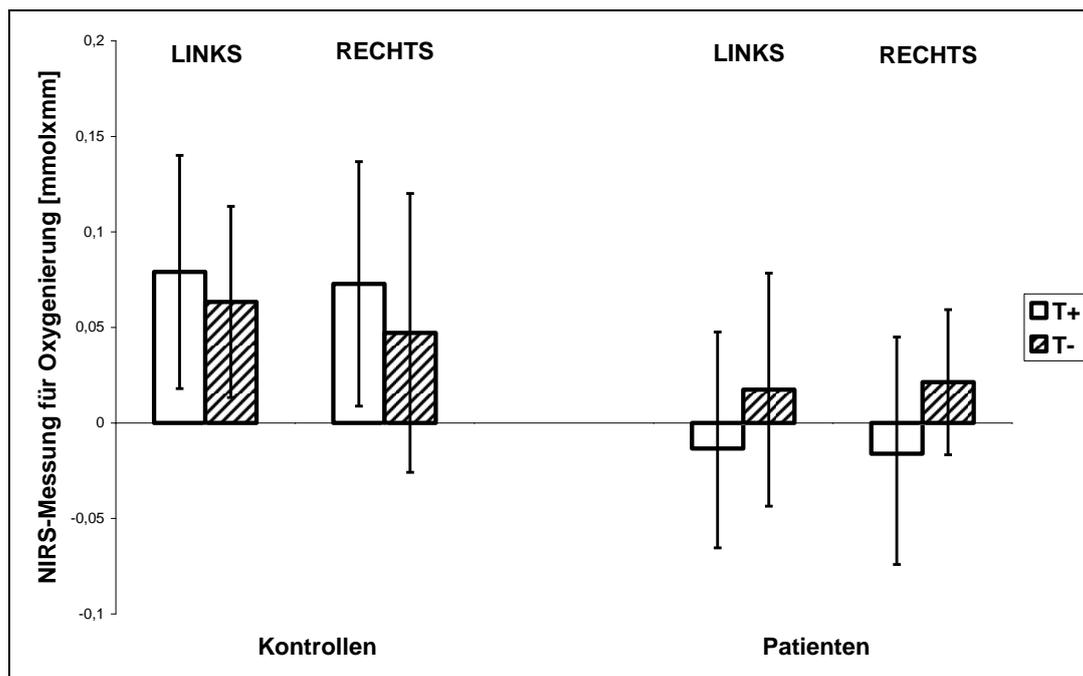


Abbildung 27: Ergebnisse der NIRS-Messung für Oxygenierung DRD2 rs1076560

Ergebnisse der NIRS-Messung für Deoxygenierung:

Tabelle 36 und Abbildung 28 geben Auskunft über die Ergebnisse der NIRS-Messung für Deoxygenierung. Nach der Varianzanalyse (Tab. 37) der Werte für dieses Korrelat lassen sich keinerlei statistisch signifikante Ergebnisse berichten.

Tabelle 36: Ergebnisse der NIRS-Messung für Deoxygenierung DRD2 Zhang

Seite	Gruppe	Genotyp	Mittelwert	Standard-abweichung
DEOXY ROI: Links (mM/mm)	Kontrollen	T+	- 0,0171	± 0,055
		T-	- 0,0243	± 0,021
	Patienten	T+	- 0,0001	± 0,029
		T-	- 0,0188	± 0,024
DEOXY ROI: Rechts (mM/mm)	Kontrollen	T+	- 0,0191	± 0,024
		T-	- 0,0201	± 0,022
	Patienten	T+	0,0200	± 0,034
		T-	- 0,0106	± 0,026

Ergebnisse

Tabelle 37: Varianzanalyse der Ergebnisse der NIRS-Messung für Deoxygenierung DRD2 Zhang

	F-Wert [Freiheitsgrade]	Signifikanz
Faktoren:		
Seite	4,15 [1,32]	0,050
Gruppe	3,38 [1,32]	0,075
Genotyp	2,20 [1,32]	0,148
Interaktionen:		
Seite * Genotyp	0,141 [1,32]	0,710
Seite * Gruppe	3,07 [1,32]	0,080
Gruppe * Genotyp	1,13 [1,32]	0,297
Seite * Gruppe * Genotyp	1,46 [1,32]	0,236

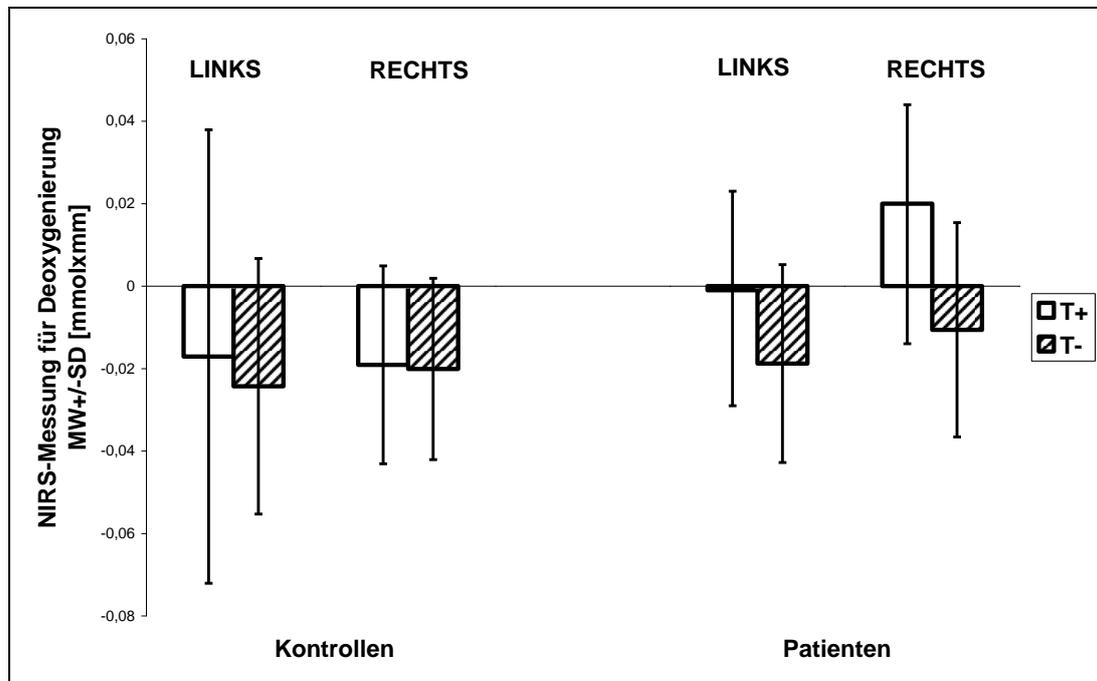


Abbildung 28: Ergebnisse der NIRS-Messung für Deoxygenierung DRD2 Zhang

4 Diskussion

4.1 Fehlermonitoring und Dopamin

Fehlermonitoringprozesse scheinen maßgeblich durch den Neurotransmitter Dopamin beeinflusst zu sein. Die im Wesentlichen beteiligten Hirnstrukturen, die Basalganglien und der cinguläre Kortex, sind ausgeprägt dopaminerg innerviert. Wie einleitend bereits bemerkt, ist die ERN als Korrelat für das Fehlermonitoring offenbar entscheidend von dopaminerner Neurotransmission zwischen diesen Arealen abhängig und kommt nach der Theorie des Verstärkungslernen durch Abfall des Dopaminlevels zustande [66]. Es konnte gezeigt werden, dass Probanden unter Einnahme des D2-Rezeptorantagonisten Haloperidol eine geringere ERN-Amplitude bei der EEG-Messung aufweisen, sowie eine höhere Fehleranzahl im Performance-Test zeigen [115]. Dagegen bewirken Amphetamine, die unspezifisch Katecholamine freisetzen, eine Erhöhung der ERN [116]. Bei Patienten, die am Parkinson-Syndrom leiden, einer Krankheit bei der eine Degeneration dopaminerner Neurone im Striatum als kausal zu betrachten ist, konnte nachgewiesen werden, dass Patienten niedrigere ERN-Amplituden und schlechtere Verhaltensdaten im *Eriksen-Flanker-Test* gezeigt haben [117]. Die kognitive Leistungsfähigkeit in Bezug auf Fehlererkennung scheint mit höheren Dopaminspiegeln direkt korreliert zu sein. Dopaminantagonismus und Erkrankungen mit vermindertem Dopamin könnten daher mit defizitärem *Performance-Monitoring* assoziiert werden.

4.2 Arbeitsgedächtnis und Dopamin

Auch bei den Prozessen des Arbeitsgedächtnisses scheint der Neurotransmitter Dopamin eine entscheidende Rolle zu spielen [118]. Einige Forschungsergebnisse stärken diese Theorie. So konnte im Tierexperiment

gezeigt werden, dass verminderte Dopaminspiegel im präfrontalen Cortex mit defizitären Leistungen bei kognitiven Aufgaben einhergehen [119]. Ein Anstieg von extrazellulärem Dopamin bei Arbeitsgedächtnisaufgaben im Tiermodell kann ebenfalls als Hinweis hierfür gewertet werden [120]. Beim Menschen verbessert die Gabe von Dopaminagonisten sogar die Leistungsfähigkeit bei kognitiven Tests zum Arbeitsgedächtnis [121]. Für die Abhängigkeit der Leistungsfähigkeit von der Dopaminaktivität wurde ein umgekehrt U-förmiger Zusammenhang postuliert, der die beste *Performance* bei Dopaminspiegeln im mittleren Dosisbereich beschreibt [122]. Daher scheint genetische Varianz im Gen der Dopamin abbauenden Catechol-O-methyltransferase eine Rolle spielen zu können. Das Val-Allel des Val158Met-Polymorphismus (rs4680) ist mit gesteigerter Enzymaktivität und damit einer Verringerung der Dopaminkonzentration an der Synapse assoziiert [123]. In einer *N-Back*-Untersuchung mit gesunden Probanden und schizophrenen Patienten konnte ein Genotyp-Effekt nachgewiesen werden. Unabhängig von der Erkrankung erzielten homozygote Träger des Val-Allels beim Test signifikant schlechtere Ergebnisse [124].

Die Betrachtung der Arbeitsgedächtnisleistung bei Schizophrenen erscheint besonders interessant, da diese erhöhte Dopaminaktivität aufweisen müssten, aber gleichzeitig antidopaminerg durch D2-Antagonisten therapiert werden. Tatsächlich liegt das, durch die NIRS-Messung ermittelte, Aktivierungslevel auf beiden Hemisphären bei den Schizophrenen signifikant unter dem der gesunden Kontrollgruppe. Die *Performance* bezogen auf die Verhaltensdaten beim *2-Back-Task* war allerdings bei beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, wobei der Testschwierigkeitsgrad allerdings absichtlich recht gering war um zwar Unterschiede in der Hirnaktivierung, nicht aber bei der *Test-Performance* der Patienten aufzuzeigen.

4.3 Genotypspezifische Überprüfung der Hypothesen

Es folgt nun eine genotypspezifische Überprüfung der Hypothesen auf der Basis der Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen und eine anschließende Diskussion der Resultate vor dem Hintergrund der bestehenden Literatur zu den einzelnen Polymorphismen.

4.3.1 DRD2 TAQ1A (rs1800497)

Für den TAQ-Polymorphismus können zu den Verhaltensdaten des *Eriksen-Flanker-* und des *N-Back-Tasks* keine signifikanten Ergebnisse bezüglich Unterschieden zwischen den Genotypen berichtet werden. Somit lassen sich die Hypothesen 1a und 1b nicht bestätigen, in welchen das A-Allel als Risikoallel für diese Arbeit definiert wurde und somit eigentlich eine schlechtere Performance bei den Allel-Trägern erwartet worden war.

Für die EEG-Untersuchung konnten leider ebenfalls keine signifikanten Resultate ermittelt werden. Die Amplitude der Probanden der Gruppe A+ war allerdings tendenziell sogar etwas höher als in der Vergleichsgruppe und damit eher gegenteilig zu dem, was in Hypothese 2 postuliert wurde.

Hypothese 3 bezog sich auf die NIRS-Untersuchung. Für das Risikoallel wurde hierbei von einer möglichen ungünstigen Konstellation für die Korrelate Oxygenierung und Deoxygenierung ausgegangen, jeweils im Sinne einer geringeren Aktivierung. Auch diese Aussage lässt sich nach Betrachtung unserer Untersuchungsergebnisse nicht vollständig bestätigen. Für Oxygenierung wurden keinerlei signifikanten Ergebnisse eruiert. Für die Deoxygenierung dagegen konnte aber tatsächlich eine niedrigere Aktivität der A-Allel-Träger festgestellt werden, allerdings nur in der Gruppe der schizophrenen Patienten und lediglich auf der rechten Hemisphäre. Ob dies also ein echter Befund oder eine falsch-positives Ergebnis ist – schließlich wurden in der vorliegenden Arbeit eine Vielzahl von statistischen Tests durchgeführt – bleibt fraglich.

4.3.1.1 Regulation der striatalen Rezeptordichte

Wie können nun diese Ergebnisse mit bekannten Literaturergebnissen in größeren Zusammenhang gebracht werden, wie hängt die unterschiedliche Hirnaktivierung mit der Genetik zusammen?

Der Polymorphismus scheint sich in einer Region zu befinden, die für eine Regulation der Expression des Dopaminrezeptors D2 verantwortlich ist. Das A-Allel ist, wie in mehreren Studien belegt [24, 25], mit einer niedrigeren striatalen Rezeptordichte assoziiert. Dies führt zu einer geringeren dopaminergen Aktivität in diesen Teilen des ZNS, was wiederum in Zusammenhang mit EEG-Veränderungen wie beispielsweise einer verlängerten Latenzzeit [125, 126] oder einer Amplitudenverringerng [127] der P300 stehen könnte. Die P300 ist wie die ERN ein Ereignis korreliertes Potenzial (ERP). Sie stellt sich etwa 250 bis 500 ms nach einem Stimulus mit einem positivem EEG-Signal dar [128] und ist maßgeblich vom dopaminergen System beeinflusst [129]. Zu den Befunden der geringen Rezeptordichte passt auch eine PET-Studie, die bei A-Allel-Trägern einen reduzierten Glucose-Umsatz im Striatum nachweisen konnte [130].

Diesen Daten zufolge hätte man einen einheitlichen Aktivierungsunterschied im Sinne einer niedrigeren Aktivierung beim A-Allel erwarten können. Allerdings gibt es auch gegenteilige Ergebnisse in der Literatur, welche das A-Allel nicht mit veränderter Rezeptorbesetzung im Striatum in Verbindung bringen konnten [131]. In einigen EEG-Untersuchungen mit ERPs konnte keine Verringerung der P300-Amplitude bei Probanden festgestellt werden, die Träger des A-Allels sind. Dabei wurden in unterschiedlichen Studien sowohl alkoholabhängige Patienten [132], als auch gesunde Probanden [133] untersucht. Auch in der vorliegenden Arbeit kann man nicht von einer erniedrigten EEG-Amplitude oder geringeren Aktivierungsleveln in der NIRS-Messung bei der A(+)-Gruppe sprechen.

4.3.1.2 Die Rolle von ANKK1

Einen Erklärungsansatz für diese uneinheitlichen Ergebnisse zeigen Neville et al auf [23]. Sie geben zu denken, dass sich der TAQ1A-SNP möglicherweise gar nicht unmittelbar in einem kodierenden oder regulierenden Bereich für das DRD2 Gen befindet. Sie gehen von anderen Zusammenhängen zwischen dem Polymorphismus und seiner regulatorischen Komponente im dopaminergen System aus. Der SNP befindet sich 10kb strangabwärts vom Gen, in einer Region, die für eine neu entdeckte Serin/Threonin-Kinase kodiert, der so genannten ANKK1 (ankyrin repeat and kinase domain containing 1).

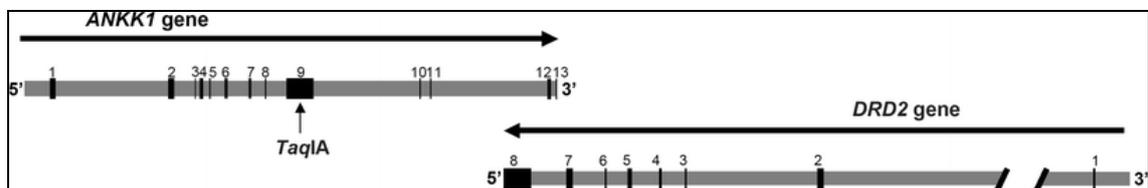


Abbildung 29: Das DRD2- und ANKK1-Gen [134]

Der Polymorphismus führt zu einem Aminosäureaustausch (Glu713Lys) im Substratbindungsbereich dieser Kinase. Gegebenenfalls kommt es dabei durch den Austausch einer negativen Aminosäure durch eine positiv geladene im elften Ankyrin *repeat* zu einer veränderten Substratspezifität des Proteins und damit möglicherweise zu einer Beeinflussung der Enzymfunktion [23]. Diese Beobachtungen sollten zusätzlich bei der Interpretation der verschiedenen Forschungsergebnisse über den TAQ1A-SNP als potentielles Erklärungsmodell in Betracht gezogen werden. Allerdings ist bisher nicht klar, inwieweit die Kinase tatsächlich bei Signaltransduktionsprozessen in Nervenzellen eine Rolle spielt. Zunächst konnte die Kinase direkt nur im Rückenmark und in der Plazenta nachgewiesen werden, nicht jedoch im Gehirn [23]. In neuesten Studien konnte nun das Protein direkt im cerebralen Kortex entdeckt werden, allerdings nur in Astrocyten [135]. Die Kinase selbst gehört in die Familie der *receptor interacting proteins* (RIP), welche wiederum eng mit der Gruppe der Interleukin-1 Rezeptor-assoziierten Kinasen (IRAKs) verwandt sind. Diese

Diskussion

Enzyme sind grundsätzlich an der Signaltransduktion beteiligt, wenn externe Reize wie Inflammation oder Infektion auf die Zelle wirken [136].

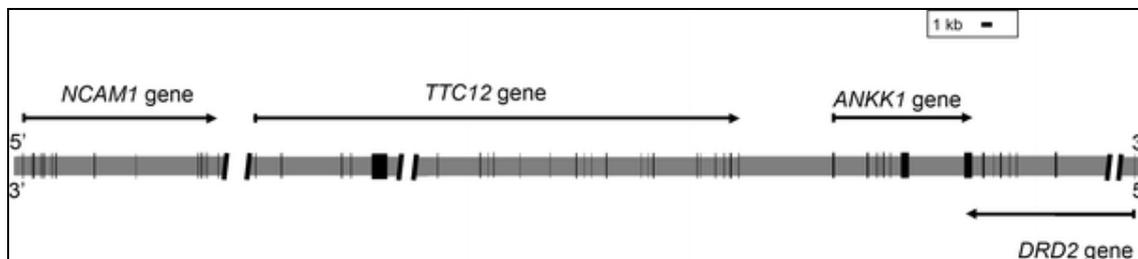


Abbildung 30: Gen-Cluster auf Chromosom 11q22-23 [134]

Noch etwas komplizierter wird der Sachverhalt, wenn man sich einen noch größeren Gen-Cluster auf Chromosom 11q betrachtet, auf dem innerhalb von nur 542 kb neben dem DRD2- und dem ANKK1-Gen zwei weitere hochrelevante Gene lokalisiert sind: das Gen für das *neural cell adhesion molecule 1* (NCAM) und das *tetratricopeptide repeat domain 12* Gen (TTC12). Haplotypenanalysen ergaben hier Risikovarianten für komorbide Alkohol- und Drogenabhängigkeit in allen vier Genen [137], darunter sowohl der TAQ1A, aber auch andere ANKK1-Polymorphismen, welche genau wie der mutmaßliche DRD2 Polymorphismus mit Substanzabusus assoziiert zu sein scheinen.

Über einen tatsächlichen Zusammenhang zwischen der ANKK1 und dem dopaminergen System kann zurzeit nur spekuliert werden. Es konnte bisher lediglich gezeigt werden, dass die Applikation des Dopaminagonisten Apomorphin zu einer vermehrten Expression der Kinase führt [135]. Neueste Erkenntnisse legen den Verdacht nahe, dass genetische Varianz im ANKK1-Gen regulierenden Einfluss auf die Signaltransduktion im NF- κ B-Pfad hat [138]. Die Promotorregion des DRD2-Gens wiederum weist Bindungsstellen für NF- κ B auf [139], somit könnte eine mögliche Assoziation zwischen Rezeptordichte und Kinaseaktivität erklärt werden.

Andere Überlegungen, die auf der Grundlage der Theorie einer reduzierten Rezeptordichte basieren, implizieren allerdings eine andere Konsequenz bezogen auf die damit assoziierte dopaminerge Aktivität. Danach führt die Blockade von D2-Rezeptoren zu einer Induktion der Dopaminsynthese und

somit zu vermehrter Aktivität der Enzyme Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) und Tyrosinhydroxylase im Striatum [140, 141]. Dabei zeigten PET-Untersuchungen mit [^{18}F]-Fluordopa ([^{18}F]-FDOPA) eine erhöhte Aktivität der striatalen AADC (erhöhter [^{18}F]-FDOPA-Uptake) bei den A-Allel-Trägern [142], was mit der oben beschriebenen geringeren Rezeptordichte in dieser Region und der damit verbundenen geringeren Autorezeptoraktivität erklärt werden könnte. A-Allel-Träger würden demnach also sogar höhere Dopaminspiegel aufweisen, da die Synthese des Neurotransmitters angeregt zu sein scheint. Allerdings könnte man wiederum auch höhere Dopaminspiegel mit einer niedrigeren ERN-Amplitude assoziieren, da sie durch einen Abfall dopaminerger Neurotransmission kodiert wird und bei Schizophrenen (hohe Dopaminspiegel) Fehlermonitoringprozesse ja eher defizitär erwartet würden.

Eine Möglichkeit, die unterschiedlichen Messwerte der vorliegenden Arbeit für die linke und rechte Hemisphäre zu deuten, könnte darin liegen, dass eine höhere Rezeptordichte im rechten Striatum bereits beschrieben wurde [143] und damit gegebenenfalls Aktivierungs- wie auch Deaktivierungsprozesse dort stärker zum Tragen kommen könnten. Einen Erklärungsansatz für die unerwarteten Ergebnisse zur Arbeitsgedächtnisleistung könnte eine Studie von Stelzel et al. liefern, welche eine Abhängigkeit der Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses nicht nur von der möglicherweise durch den TAQ1A-Polymorphismus regulierten Rezeptordichte, sondern zusätzlich auch vom Dopaminspiegel an sich vermuten lässt [144]. Dieser wird danach maßgeblich von der Catechol-O-methyltransferase (COMT) beeinflusst. Eine kombinierte Untersuchung von DRD2- und COMT-Polymorphismen könnte daher hier möglicherweise weitere Erkenntnisse liefern.

4.3.1.3 Suchterkrankungen und reward deficiency syndrome

Interessant ist die Studienlage besonders in Bezug zum tatsächlichen Krankheitswert der Genotypen. So gilt ja das A-Allel des TAQ1-Polymorphismus als Risikoallel für die Entwicklung von Alkoholismus und anderen Substanzabhängigkeiten. Beim Alkoholabusus ist die Studienlage, wie

bereits erwähnt, nicht eindeutig [26, 27]. Selbst diverse Metaanalysen konnten bisher kein einheitliches Ergebnis erbringen. Allerdings ergaben die meisten Studien doch eine Verbindung zwischen abhängigem Verhalten und dem Polymorphismus [145]. Allerdings zeigt auch hier eine Metaanalyse das gegenteilige Resultat [146]. Eine weitere Studie fand eine Verbindung des A-Allels mit dem Risiko für eine positive Familienanamnese für Alkoholismus [147]. Ebenso scheint die 10-Jahres-Mortalität bei Alkoholikern für die A-Allel-Träger erhöht zu sein [148]. Noch einmal erinnert sei an weitere Assoziationen des A-Allels beispielsweise mit Nikotinabusus [28] oder Opiatabhängigkeit [29] oder gar der Neigung zu Polysubstanzabusus [30] sowie Adipositas [31].

Dabei wird die Theorie der niedrigeren Rezeptordichte mitunter als kausal diskutiert, im Sinne einer Selbstmedikation der Patienten mit den Substanzen, aufgrund der fehlenden eigenen dopaminergen Stimulation [149]. Es gibt Studien, die belegen, dass eine deutlich reduzierte striatale Rezeptordichte bei Alkoholkranken selbst nach langjähriger Abstinenz noch nachzuweisen ist [150], was man als mögliche genetische Prädisposition für die Entwicklung von Suchterkrankungen interpretieren könnte [151].

Nicht ohne Berechtigung könnte man hieraus eine gewisse Neigung der A-Allelträger zu einer Art süchtigem Verhalten ableiten. Dazu passt auch die Assoziation des Allels mit der Neigung zu pathologischer Spielsucht [152]. Weiter untermauert wird das durch eine Studie, die das A-Allel nicht nur mit Adipositas, sondern auch mit anderen Essstörungen wie Anorexia nervosa, *Binge Eating* und Bulimia nervosa in Verbindung bringt [153]. Eine Assoziation zwischen dieser offensichtlichen Prädisposition zu selbstschädigendem Verhalten und einem genetisch bedingtem Defizit im „Lernen aus Fehlern“ leiteten Klein et al. 2007 aus einer fMRT-Studie ab, bei der sie eine funktionelle Insensitivität von Hirnstrukturen gegenüber negativem *Feedback* nachweisen konnten, die an der Fehlerverarbeitung beteiligt sind [154]. Dabei wurden geringere BOLD-Werte bei A-Allel-Trägern in den Basalganglien und dem postero-medio-frontalen Kortex (pmFC) gemessen. Bei positivem *Feedback* konnte im pmFC dagegen kein Unterschied zwischen den Genotypen beobachtet werden. In einer neuen Veröffentlichung dieser Arbeitsgruppe

konnten die Ergebnisse weitgehend repliziert werden [155]. Als pathophysiologisches Modell zur Erklärung der schlechteren *Performance* der A(+)-Gruppe werden fMRT-Daten heran gezogen, die zeigen, dass die Probanden eine verminderte Verarbeitung des *Feedbacks* in der rostralen Zone des anterioren cingulären Kortex (RCZ) aufweisen und das wiederum mit einer verminderten Aktivierung des Striatums und des frontalen Cortex einhergeht [155]. Beiden Strukturen wird eine wichtige Rolle bei *Feedback*-Lernprozessen zugeschrieben [156]. Während Klein et al. dabei diese Ergebnisse mit der geringeren Dichte von D2 Rezeptoren erklären, erinnern Lucht et al. an einen möglicherweise komplexeren Zusammenhang mit ANKK1 [157]. Ähnliche Ergebnisse bezogen auf die Verhaltensdaten konnten in einer etwas größeren Stichprobe erbracht werden [158]: Dabei konnte hier für die Träger des Allels A ebenfalls ein signifikant schlechteres negatives Lernverhalten (mit negativem *Feedback*) nachgewiesen werden. Allerdings führen die Autoren den Effekt weniger auf die Wirkung des TAQ1A-SNP selbst zurück, als auf seine Kopplung mit dem C957T-SNP [159]. Dieser Polymorphismus scheint ebenfalls die striatale Verfügbarkeit von DRD2-Rezeptoren zu beeinflussen [160]. Vergleichbar dazu gibt es auch Assoziationsstudien mit Suchterkrankungen, die nicht den TAQ1A-SNP selbst mit Alkoholismus in Verbindung bringen konnten, allerdings sehr wohl dagegen mit anderen, mit TAQ1A gekoppelten DRD2-Polymorphismen [161]. Es muss zum jetzigen Zeitpunkt offen bleiben, ob tatsächlich der TAQ1A-SNP die entscheidende Rolle spielt.

Zu etwas anderen Ergebnissen als Klein et al. kam man in den Niederlanden. Bei einer EEG-Studie mit Ereignis korrelierten Signalen (ERP) zeigten A-Allel tragende Kinder dagegen sogar eine größere Sensitivität gegenüber negativem *Feedback* und eine im Verlauf der Untersuchung abnehmende Empfindlichkeit bei positivem *Feedback* [162]. Zu gleichen Schlussfolgerungen wie Klein et al. kam man hier aber in Bezug auf eine reduzierte belohnungsabhängige Aktivität des Nucleus accumbens. Bereits andere Studien assoziierten das TAQ1A-Allel mit Störungen im Belohnungssystem und postulierten einen Zusammenhang mit dem so genannten *reward deficiency syndrome* (RDS) [163]. Das ist eine

Störung, die mit geringerer Sensitivität gegenüber Belohnung im Allgemeinen assoziiert ist.

Abschließend betrachtet, kann man feststellen, dass die bereits beschriebene häufige Assoziation von TAQ1A und Suchterkrankungen vor dem Hintergrund der Tatsache, dass das RDS ebenfalls als Prädisposition für die Entwicklung für Suchterkrankungen, wie beispielsweise Alkoholismus gesehen wird [164], durchaus plausibel erscheint.

Eine wirkliche Assoziation des A(+)-Allels mit Schizophrenie konnte dagegen nicht nachgewiesen werden [165], lediglich über eine mögliche Varianz des Phänotyps (höheres Erkrankungsalter und abhängiges Verhalten bei den Erkrankten) konnte berichtet werden [166]. Jedoch gibt es Studien, die das A(-)-Allel mit psychotischen Erkrankungen in Assoziation sehen [167-169]. Das A(-)-Allel scheint ebenfalls mit einem erhöhten Suizidversuchsrisiko assoziiert [170]. Vor diesem Hintergrund hätte man die Zuordnung des Begriffs Risikoallel sicherlich auch gegenteilig gestalten können. Allerdings konnten wir in unseren Erhebungen weder für A+ noch für A- eine signifikante Risikokonstellation nachweisen. Es konnte jedoch passend zu den Befunden, die A- in Assoziation mit Schizophrenie sehen, eine tendenziell geringere ERN-Amplitude in dieser Gruppe nachgewiesen werden. Weitere, womöglich noch spezifischere Untersuchungen sind also von Nöten, um einen Zusammenhang von DRD2 TAQ1A mit kognitiven Funktionen weiter zu klären. Dabei scheinen vor allem auch Analysen mit anderen Genotypen oder Haplotypanalysen, die ebenfalls das dopaminerge System beeinflussen, aussichtsreich.

4.3.2 DRD2 -141C Ins/Del (rs1799732)

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, wurde in Studien für das Insertionsallel ein gewisses Risikopotential sowohl für schizophrene Psychosen [33], als auch für Alkoholismus [34] postuliert, weswegen dieses Allel als Risikoallel in unseren Hypothesen bezeichnet wurde. Dies wird weiterhin dadurch

untermauert, dass in einer Studie über eine Verbindung des Ins-Allels mit einem erhöhten Risiko, einen Suizidversuch zu unternehmen, berichtet werden konnte [170].

Für den SNP konnte kein signifikantes Ergebnis, was die Verhaltensdaten bei den kognitiven Leistungstests betrifft, ermittelt werden. Damit lässt sich Hypothese 1 nicht bestätigen. Dabei muss angemerkt werden, dass wir für den *N-Back-Task* und die NIRS-Messung keine statistischen Berechnungen für den SNP wegen der geringen Zellbesetzung durchgeführt haben. Somit lässt sich also zu Hypothese 1b und Hypothese 3 keine Aussage treffen.

Dem gegenüber steht ein signifikantes Ergebnis für die EEG-Studie. Die Träger des Insertionsallels wiesen eine signifikant geringere ERN-Amplitude spezifisch für fehlerhafte Antworten auf. Hypothese 2 kann also bestätigt werden, da wir eine Verringerung der EEG-Amplitude als Risikokonstellation definiert haben. Dies gilt möglicherweise für Erkrankungen wie die Schizophrenie, für die eine kleine ERN als prädisponierend diskutiert wird [95, 96]. Allerdings würde man bei Zwangserkrankungen eher eine verstärkte Fehlerreaktion erwarten [74], weswegen man eine eindeutige Zuordnung des Begriffs Risiko kritisch bewerten sollte.

4.3.2.1 Zusammenhang von striataler Rezeptordichte und Schizophrenie

Den pathogenetischen Zusammenhang des mit der Insertion einhergehenden Risikos für schizophrene Erkrankungen versucht man wie folgt zu erklären: Die Deletion ist wie in der Einleitung bereits erwähnt mit einer geringeren Expression des Rezeptors im Striatum assoziiert [24]. Die Rezeptordichte im ZNS ist folglich geringer bei Deletionsallelträgern und im Umkehrschluss höher bei Menschen mit der Insertion. Da man nun eben gerade erhöhte dopaminerge Aktivität als einen wichtigen Faktor in der Pathogenese schizophrener Erkrankungen betrachtet [171, 172], erscheinen die Ergebnisse und die Schlussfolgerung sinnvoll, dass Insertionsallelträger ein höheres Risiko für die Entwicklung einer schizophrenen Psychose aufweisen.

Eine Metaanalyse von Studien zur Wirksamkeit von Antipsychotika bei schizophrenen Patienten zeigte, dass Träger des Deletionsallels ein signifikant schlechteres Ansprechen auf medikamentöse Therapie aufweisen [173]. Ein mögliches Erklärungsmodell hierfür könnte durchaus die verminderte Rezeptordichte bei der Del-Gruppe sein, da hier weniger Bindungsstellen für die antidopaminerg wirksamen Antipsychotika zur Verfügung stehen.

Allerdings konnte in anderen Studien kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus und Schizophrenie gefunden werden [35]. Darüber hinaus scheint auch die Assoziation zwischen der Deletion und der verminderten Rezeptordichte fraglich, da sie nicht immer repliziert werden konnte [174]. Des Weiteren wurde sogar über eine stärkere Ausprägung von Positivsymptomatik bei Deletionsallelträgern berichtet [175]. Somit bleibt weitere Forschung auf diesem Gebiet notwendig, um die Rolle des Polymorphismus bei der Pathogenese von Schizophrenien tatsächlich nachzuweisen.

4.3.2.2 Assoziationen mit Alkoholismus

Was bedeutet dann aber die niedrigere ERN bei den Insertionsallelträgern für die Assoziation mit Alkoholismus? In einer anderen EEG-Untersuchung bei Alkoholkranken konnte eine Verbindung in Bezug auf die ERN gefunden werden: Patienten mit einer ausgeprägten Familienanamnese für Alkoholismus hatten eine signifikant geringere ERN-Amplitude [176]. Theoretisch könnte man nun eine gewisse Verbindung zwischen niedriger ERN-Amplitude, positiver Familienanamnese für Alkoholismus und dem Insertionsallel vermuten. Eine weitere Befragung unserer Probanden zu diesem Thema könnte daher durchaus lohnenswert sein.

Testpsychologisch ließ sich feststellen, dass Alkoholkranken offensichtlich Probleme damit haben, Entscheidungen zu treffen und aus negativen Konsequenzen zu lernen [177]. Die geringere ERN-Amplitude spezifisch für Fehler könnte hierfür ein Beleg sein, da sie ja gerade als Korrelat gestörter Fehlerverarbeitung gilt. Sinnvoll erscheinen diese Assoziationen mit dem Dopaminrezeptor-Polymorphismus zusätzlich vor dem Hintergrund, dass

Dopamin sowohl bei der Pathogenese von Suchterkrankungen [178], als auch bei Zusammenhängen im Belohnungssystem des Gehirns [179] eine wesentliche Rolle spielt. Hier kommt der Freisetzung des Neurotransmitters aus dem Nucleus accumbens eine wesentliche Bedeutung zu, die durch die Einnahme der Substanzen maßgeblich getriggert wird. Das resultierende Hochgefühl erzeugt die eigentliche physische Abhängigkeit.

Was die Zusammenhänge mit Alkoholismus weiter betrifft, so muss angemerkt werden, dass die Verknüpfung in anderen Untersuchungen nicht immer repliziert und eben keine Risikokonstellation für die Insertion ausgemacht werden konnte [27, 36, 37, 180]. Dagegen konnte in der letzten Studie für das Deletionsallel ein höheres Suizidrisiko ermittelt werden und auch der Anteil an Patienten mit positiver Familienanamnese für Alkoholismus war deutlich höher [180]. Die Rolle des DRD2 -141 Ins/Del für die Suszeptibilität gegenüber der Alkoholabhängigkeit ist insgesamt also noch unklar.

4.3.2.3 Der Polymorphismus und Neurotizismus

Ein weiteres Ergebnis unserer Untersuchung zeigt, dass die Probanden der C/C-Gruppe einen signifikant höheren T-Wert für die Persönlichkeitseigenschaft Neurotizismus bei der Auswertung des NEO-PI-R-Fragenbogen erzielten. Hohe T-Werte entsprechen hohem Neurotizismus. Neurotizismus beschreibt eine Persönlichkeitseigenschaft die geprägt ist von Instabilität, geringer Toleranz gegenüber alltäglichen Stressoren und einer Neigung zu ängstlichem Verhalten. Neurotizismus hat dabei mit einem Wert von 40 bis 50 % eine Heritabilität, die in etwa vergleichbar ist mit der vieler psychischer Erkrankungen [181, 182]. Hoher Neurotizismus scheint eine Rolle bei der Entwicklung von affektiven Störungen zu spielen, so zum Beispiel Angsterkrankungen und Depression [183, 184]. Es gibt sogar Studien, die Neurotizismus als einen Risikofaktor für die Entwicklung von schizophrenen Erkrankungen bezeichnen [185]. Weitere Studien belegen interessanterweise, dass eine starke Ausprägung der Persönlichkeitseigenschaft Neurotizismus mit einem erhöhtem Risiko für Alkoholabhängigkeit einhergehen kann [186]. Des Weiteren scheint dann ebenfalls das Risiko für einen Rückfall während einer Entzugstherapie erhöht

[187]. Eine mögliche Verbindung des Insertionsallels mit hohen Werten für Neurotizismus, wie sie unsere Studie impliziert, könnte daher zusammen mit der Tatsache, dass Neurotizismus eine Rolle in der Pathogenese von Alkoholerkrankungen spielt, ein weiterer Erklärungsansatz für die in Vorstudien belegte Assoziation des Allels mit Alkoholismus sein.

In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass eine Gruppe von Probanden mit hohen Neurotizismus-Werten eine signifikant höhere striatale DRD2-Rezeptordichte aufwies als eine Kontrollgruppe mit niedrigeren Werten [188]. Wenn man sich nun noch einmal in Erinnerung ruft, dass das Deletionsallel mit niedrigerer striataler Rezeptorexpression [24] einhergehen soll, ließe sich für das Insertionsallel das Risikopotential folgendermaßen erklären: Die höhere Dopaminaktivität im Striatum ist mit einer Neigung zu stärkerer Ausprägung der Persönlichkeitseigenschaft Neurotizismus assoziiert, was für die Entwicklung von Suchterkrankungen, wie dem Alkoholismus, prädisponiert.

4.3.3 DRD2 rs1076560

Für die EEG-Studie und die damit verbundenen Hypothesen 1a und 2 lassen sich leider keine relevanten Genotyp-Effekte berichten. Die Gruppen T+ und T- erzielten keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse beim *Eriksen-Flanker-Task* und auch für die ERN lassen sich keine signifikanten Amplitudendifferenzen nachweisen.

Mehrere Studien implizieren einen Zusammenhang zwischen diesem Polymorphismus und kognitiver Leistungsfähigkeit. Vor allem das Arbeitsgedächtnis ist hier besonders in den Mittelpunkt des Interesses gelangt, weshalb das Hauptaugenmerk bei diesem SNP auf Hypothese 1b und 3 lag, die sich auf den *N-Back-Task* und die NIRS-Messung beziehen.

4.3.3.1 Einflüsse auf das Arbeitsgedächtnis

Die Allele scheinen mit unterschiedlichen *Performances* und Hirnaktivierungsniveaus bei Arbeitsgedächtnisprozessen einherzugehen. So zeigten beispielsweise Zhang et al., dass bei Probanden mit Genotyp G/T bei solchen Tests im Striatum beidseits und im präfrontalen und anterioren cingulären Cortex links eine erhöhte Aktivität bei fMRT-Untersuchungen nachgewiesen werden kann [40]. Darüber hinaus war die *Performance* der G/G-Probanden beim *N-Back-Task*, was die Verhaltensdaten angeht, tendenziell schlechter. Als Erklärungsansatz wurde vorgeschlagen, dass G/G-Genotyp-Träger sowohl größere Mengen an D2S-mRNA in der *Real-Time-PCR* aufweisen, als auch eine erhöhte präfrontale Expression dieser kurzen Splicevariante des DRD2-Gens [40]. Eine weitere Untersuchung konnte diese Ergebnisse weitgehend replizieren [41]. So ergaben sich hier vergleichbare Ergebnisse bezüglich der vermehrten kurzen Splicevarianten bei G/G-Genotyp-Trägern. Bei dieser Studie handelte es sich jedoch um eine Vergleichsstudie zwischen schizophrenen Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe. Dabei zeigte sich, dass bei einfachen Arbeitsgedächtnistests Patienten deutlich schlechter abschnitten. Allerdings konnte dabei kein Geneffekt nachgewiesen werden. Bei der gleichzeitigen Messung der Gehirnaktivität im präfrontalen Cortex und Striatum mittels fMRT-Untersuchung stellte sich heraus, dass gesunde Probanden, die G/T-Genotyp-Träger sind, höhere Werte erzielten. Bei den Patienten ergab sich dagegen ein inverses Bild, mit erniedrigter Aktivität bei der T(+)-Gruppe. Bei schwereren Aufgaben beobachtete man bei G/G-Genotypen sogar eine bessere Performance bezogen auf die Testergebnisse, was im Gegensatz zu den Ergebnissen von Zhang et al. steht.

4.3.3.2 Bedeutung der Splicevarianten D2S und D2L

Eine SPECT-Untersuchung mit zwei radioaktiv markierten Tracermolekülen mit vorwiegender Bindung an die D2S-Variante ergibt weitere Hinweise auf eine funktionelle Rolle des Polymorphismus auf das alternative *Splicing* [189]: Es zeigt sich eine deutlich geringere striatale Anreicherung der *Tracer* bei den T-

Allelträgern, was wiederum als Zeichen verminderter Expression von D2S interpretiert werden kann. Außerdem konnte in einer gekoppelten fMRT-Studie auch hier mehr präfrontale Aktivität bei Arbeitsgedächtnis-Tests bei homozygoten Trägern des G-Allels nachgewiesen werden.

Welche Auswirkungen könnte Varianz in der unterschiedlichen Expression der Rezeptorvarianten tatsächlich haben? Eine vermehrte Biosynthese der kurzen Splicevariante D2S, welche vorwiegend präsynaptisch liegt und dort vor allem eine den Dopaminspiegel regulierende Autorezeptor-Funktion besitzt, könnte einerseits zu besser ausbalancierten Dopaminspiegeln führen [158]. Andererseits könnte ein weiterer Erklärungsansatz für veränderte cerebrale Aktivität, beispielsweise des Striatums, zusätzlich in Zusammenhang mit dem Neurotransmitter Glutamat stehen: Dessen Ausschüttung wird primär über die kurze Splicevariante des D2-Rezeptor-Gens inhibiert [190, 191]. Vermehrte Expression von D2S, wie sie bei homozygoten Trägern des G-Allels nachgewiesen wurde, könnte so nun also bei dieser Gruppe zu verminderter Erregung des Striatums führen, da weniger aktivierendes Glutamat freigesetzt werden kann. Weitere Studien zeigten eine solche vermehrte Aktivierung bei T-Allel-Trägern in striatalen, aber auch in präfrontalen Cortexarealen im fMRT [42]. Dies ist vor allem bei Aufgaben der Fall, die das Arbeits- und das Wiedererkennungsgedächtnis betreffen. Hierbei scheint es eine relevante Interaktion mit DAT-Polymorphismen zu geben, was ein Zusammenspiel zwischen den Dopaminrezeptoren und dem Dopamintransporter bei der Regulierung der Aktivität impliziert.

4.3.3.3 Mögliche Implikationen für die Prädisposition zu Alkoholismus

Für diese Arbeit wurde das T-Allel als das Risikoallel definiert. Dies resultierte vorwiegend aus pathogenetischen Überlegungen. Deshalb sei nochmals an die Assoziation des T-Allels mit Alkoholismus erinnert [39]. Alkoholismus und das Arbeitsgedächtnis lassen sich insofern miteinander in Verbindung bringen, wenn man Theorien betrachtet, die Defizite beim Arbeitsgedächtnis als einen von vielen möglichen Vulnerabilitätsfaktoren für die Entwicklung von Alkoholismus beschreiben [192]. Andererseits gehören gerade auch striatale

Diskussion

Gehirnbereiche und Leistungen des Arbeitsgedächtnisses zu den durch chronischen Alkoholabusus geschädigten cerebralen Elementen [193].

Nach einer Untersuchung von Blasi et al. lässt sich für die T-Allel-Träger in Fragebögen eine bessere Fähigkeit zur Emotionskontrolle nachweisen [194]. In Bezug auf eine mögliche Prädisposition für Suchterkrankungen hätte man sicher eher einen inversen Zusammenhang erwartet.

Eine weitere interessante Studie zu diesem SNP, die sich mit Alkoholismus in Verbindung setzen lässt, befasste sich mit Lernverhalten: T-Allel-Träger zeigten zwar bessere Leistungen bei positivem Lernen, dafür aber eine schlechtere *Performance* bei negativem Lernen [158]. Darüber hinaus war die Reaktionszeit bei den T-Allel-Trägern dabei signifikant langsamer. Die Tatsache, dass in der T(+)-Gruppe eine Verbesserung der Lernleistung eher durch Belohnung als durch Bestrafung zu erzielen war, könnte wiederum mit einer Prädisposition für Alkoholismus in Einklang gebracht werden. Die Risiko-Allel-Träger könnten eine Schwäche beim Lernen aus negativen Konsequenzen aufweisen, was bei der Entwicklung von Suchterkrankungen ja schon beim TAQ1A-SNP als prädisponierend diskutiert wurde.

In der vorliegenden Arbeit erzielten die Träger des T-Allels im N-Back-Task signifikant bessere Resultate als die Vergleichsgruppe mit dem Genotyp G/G. Somit kann unsere Hypothese 1b nicht bestätigt werden. Jedoch können so teilweise Literaturergebnisse repliziert werden, die sich auf die Verhaltensdaten beziehen. Von Zhang et al. wurden hier ähnliche Befunde gezeigt [40], die ebenfalls signifikant bessere Ergebnisse der G/T-Gruppe im *N-Back-Task* nahe legten, während dagegen bei Bertolino et al. die *Performance* der T(-)-Gruppe bei schwereren Tests sogar besser war [41]. Bei Frank und Hutchison [158] schien die *Performance* dagegen von positivem oder negativem *Feedback* abhängig zu sein

Leider konnten wir bei der Auswertung der NIRS-Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Genotyp-Gruppen in Bezug auf Oxygenierung und Deoxygenierung ermitteln und damit keine der beschriebenen

Diskussion

Literaturergebnisse replizieren. Hypothese 3 kann damit also auch nicht bestätigt werden. Betrachtet man allerdings publizierte Daten, wäre eine andere Formulierung der Hypothesen sicherlich auch möglich gewesen, da bei Zhang et al. ja eher die T(+)-Gruppe eine höhere Aktivierung zeigte [40]. Dagegen können wir die These von Bertolino et al. nachvollziehen, dass es unterschiedliche Risikoallele für gesunde und schizophrene Probanden zu geben scheint. Auch in unserer Untersuchung fanden sich hinsichtlich der Oxygenierung höhere Level bei den T-Trägern unter den Probanden und niedrigere Level für dieses Allel bei den Patienten. Die Ergebnisse werden folgendermaßen interpretiert [41]: Die G/G-Genotyp-Träger erzielten grundsätzlich bessere Ergebnisse als die T-Gruppe. Allerdings wiesen dabei die gesunden T-Allel-Träger höhere Aktivität auf, was man als Ineffizienz bezeichnen könnte. Bei den Patienten der Gruppe lagen dagegen höhere Aktivierungslevel vor, d. h. sie konnten ihre Ressourcen nicht nutzen.

Generell wird höhere Aktivität als positives Korrelat für die kognitive Leistungsfähigkeit bewertet. Allerdings gibt es durchaus auch eine andere Interpretationsmöglichkeit. Manche Autoren deuten höhere Aktivierungslevel auch als Korrelat größerer Anstrengung, beispielsweise steigt die Aktivierung mit der Schwierigkeit und Menge der Aufgaben [195]. Matsuo et al. verstehen höhere Aktivierungslevel beim N-Back-Task bei depressiven Patienten als kompensatorisch, da sich keine Unterschiede bei den Performance-Daten ergaben [196]. Herrmann et al. interpretieren einen Anstieg des O₂Hb in einer Allelgruppe ohne gleichzeitige Verbesserung bei den Verhaltensdaten gar als unspezifische Aktivierung oder „präfrontalen Lärm“ [53, 197]. Vor diesem Hintergrund kann vermehrte Aktivierung bei ähnlichen Aufgaben und vergleichbarer Testleistung also durchaus auch als negative Eigenschaft bezeichnet werden. Dem widerspricht natürlich die Tatsache, dass schizophrene Patienten bei der NIRS-Untersuchung signifikant niedrigere Aktivierungslevel zeigten und auch bei den Verhaltensdaten schlechter abschnitten.

4.4 Einschränkungen und Ausblick

An dieser Stelle verbleibt schließlich noch die Diskussion der Schwächen der durchgeführten Untersuchungen. Die Hypothesen konnten größtenteils nicht bestätigt werden. Methodische und systematische Defizite könnten hierbei ursächlich sein und sollen im Folgenden erwähnt werden. So war es aus ethischen Gründen natürlich nicht vertretbar, die Therapie der schizophrenen Patienten für die Studie zu unterbrechen, weswegen die Patienten in der Studie unter dem Einfluss von antidopaminerg wirksamen Substanzen standen. Der Einfluss dieser Pharmaka auf den Dopaminspiegel könnte sicherlich zu verfälschten Ergebnissen bei der Arbeitsgedächtnisleistung und cerebralen Aktivierungsmessungen geführt haben.

Sicherlich war auch die Größe der Stichprobe, vor allem bei der NIRS-Untersuchung, eher klein, was sich nicht zuletzt dadurch äußerte, dass für den Deletions-SNP keine ausreichende Zellbesetzung für eine statistisch valide Berechnung erreicht werden konnte. Zusätzlich wurden in beiden Studienarmen (EEG- und NIRS-Studie) verschiedene Populationen untersucht. Idealerweise hätte man sich natürlich ein gemeinsames Studienkollektiv gewünscht.

Die tatsächliche Verknüpfung einer direkten (EEG) und einer indirekten (NIRS, fMRT) Messmethode für neuronale Aktivität wäre erstrebenswert, um weiter zum Verständnis der Auswirkung von genetischer Varianz im DRD2-Gen auf pathogenetische Zusammenhänge in der Psychiatrie beizutragen. Dadurch ließe sich das Korrelat der neurovaskulären Kopplung noch weiter untersuchen und Aktivität in den bestimmten Hirnregionen noch besser objektivieren und lokalisieren.

Einen Direktnachweis der Genprodukte könnte man mittels Real-Time-PCR-Verfahren anstreben. Das könnte zu einer weiteren Klärung der Zusammenhänge mit der striatalen Rezeptordichte und der unterschiedlichen Expression der Splicevarianten beizutragen. Allerdings ist dies bisher nur post mortem möglich.

Diskussion

Es wurden lediglich drei exemplarisch ausgewählte DRD2-Genotypen untersucht. Möglicherweise wäre die Auswertung für andere Genotypen des Rezeptorgens zielführender gewesen. Eine Untersuchung weiterer Komponenten der dopaminergen Synapse erscheint sinnvoll, da der D2-Rezeptor nicht die dominierende Rolle zu spielen scheint. Dabei sei hier noch einmal explizit an DAT-, DRD4-, COMT- und MAOA-Polymorphismen erinnert.

Nach der genotypspezifischen Betrachtung der Literaturergebnisse fällt auf, dass jeder der Polymorphismen mit Erkrankungen aus dem Spektrum der Abhängigkeitserkrankungen assoziiert zu sein scheint. Ein klarer Forschungsansatz zum Thema Suchterkrankungen wäre also, dass man eine Patientengruppe akquiriert und diese mit einer gesunden Kontrollgruppe vergleicht, sowohl in Bezug auf die Häufigkeit der Risikoallele in den Gruppen, als auch in Bezug auf die *Performances* in den Leistungstests.

5 Zusammenfassung

In dieser Studie sollte die Bedeutung von genetischer Varianz im Gen des Dopaminrezeptors D2 (DRD2) insbesondere für Fehlermonitoring- und Arbeitsgedächtnisprozesse untersucht werden. Vorstudien implizieren die Relevanz der dopaminergen Neurotransmission für diese Systeme und geben Hinweise, dass Defizite in entsprechenden kognitiven Prozessen für psychiatrische Erkrankungen prädisponieren. Daher wurden die Verhaltensdaten in zwei verschiedenen kognitiven Leistungstests, als auch parallel dazu erhobene Messergebnisse von zwei unterschiedlichen bildgebenden Verfahren für drei ausgewählte, vermutlich funktionale Polymorphismen im DRD2-Gen bei 210 gesunden Kontrollprobanden und 39 schizophrenen Patienten untersucht. Auf der Basis der vorhandenen Literatur hypothetisierten wir Risikoallele für die jeweiligen Polymorphismen: Das A-Allel von DRD2 TAQ1A scheint mit einer verminderten striatalen Rezeptordichte verknüpft zu sein. Das Insertionsallel des DRD2 -141C Ins/Del wird mit Schizophrenie in Verbindung gebracht, wogegen allerdings das Deletionsallel wiederholt mit niedrigerer striataler Rezeptordichte assoziiert wurde. Bei DRD2 rs1076560 scheint das T-Allel für defizitäre *Performance* bei Arbeitsgedächtnis-Tests verantwortlich zu sein. Zudem wurde hier eine geringere Expression der kurzen Splicevariante D2S des Rezeptors nachgewiesen und dies mit verminderter präfrontaler Aktivität assoziiert. Gemeinsam ist allen Risikoallelen eine Prädisposition für Suchterkrankungen. Unser Ziel war es, diese Risikokonstellationen in unseren Untersuchungen zu replizieren.

Das Fehlermonitoring und seine Korrelate *Error-related negativity* (ERN) und *Error-related positivity* (PE) wurden in einer EEG-Studie untersucht, in der sich 170 Probanden einem sog. *Eriksen-Flanker-Task* unterzogen. Eine Stichprobe von 39 Patienten mit schizophrenen Psychosen und eine gesunde Kontrollgruppe (n=40) unterzogen sich dem *N-Back-Task* zur Testung des Arbeitsgedächtnisses. Zusätzlich wurden dabei in einer funktionellen NIRS-Untersuchung Messwerte für oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin zur Erfassung der cerebralen Aktivität ermittelt. Wir gingen von der Hypothese aus,

Zusammenfassung

dass die Träger der Risikoallele Defizite bei den kognitiven Aufgaben zeigen und sich zusätzlich Veränderungen der Gehirnaktivität nachweisen lassen, die auf Basis der Theorie der neurovaskulären Kopplung als reduzierte Aktivierung interpretiert werden können.

Leider konnten die meisten der Hypothesen nicht bestätigt werden. Für DRD2 TAQ1A konnte in der NIRS-Messung lediglich für die Deoxygenierung eine geringere cerebrale Aktivität bei Vorliegen des Risikoallels festgestellt werden, dies allerdings nur rechtsseitig und in der Patientengruppe. Für das Fehlermonitoring konnten keine signifikanten Ergebnisse ermittelt werden. Beim Insertionsallel des DRD2 -141C Ins/Del (rs1799732) fanden wir eine Verringerung der ERN spezifisch bei fehlerhaften Antworten, sowie zusätzlich stärkere Ausprägungen der Persönlichkeitseigenschaft Neurotizismus bei den Risikoallelträgern. Wir werteten vor allem Erstes als möglicherweise prädisponierend für schizophrene Psychosen bzw. Alkoholabhängigkeit und konnten hier also teilweise unsere Hypothesen bestätigen. Die Auswertung der Daten der NIRS-Messung für den rs1799732 erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. Bei DRD2 rs1076560 erreichte die Risikogruppe im *N-Back-Test* entgegen unserer Erwartung sogar ein besseres Leistungsniveau. Mittels bildgebenden Verfahren zeigten sich keine Gruppenunterschiede. Auch die EEG-Studie erbrachte keine signifikanten Ergebnisse.

Die Ergebnisse werden auch unter dem Aspekt der Prädisposition zu Abhängigkeitserkrankungen diskutiert, die für alle drei Polymorphismen zu bestehen scheint. Die von uns gewählte Zuordnung der Risikoallele wurde kritisch bewertet. Für die Inkonsistenz der Befunde wurde eine direkte regulatorische Verknüpfung von TAQ1A mit der striatalen Rezeptordichte diskutiert. Zusätzlich wurde mit dem Hinweis auf eine Assoziation mit ANKK1 und ihrem regulatorischem Einfluss auf den NF- κ B-Signalweg ein mögliches zukünftiges Erklärungsmodell aufgezeigt. Auch ein durch rs1076560 vermittelter Zusammenhang einer gesteigerten Expression der kurzen Splicevariante D2S mit höherer striataler Aktivität wurde in Frage gestellt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Bedeutung des dopaminergen Systems und insbesondere des Dopaminrezeptors D2 für die kognitive Leistungsfähigkeit des

Zusammenfassung

menschlichen Gehirns und damit auch die Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen unzweifelhaft bleibt. Jedoch implizieren einige der Ergebnisse komplexere Zusammenhänge zwischen Genotyp und Phänotyp. Anscheinend sind die untersuchten Polymorphismen im DRD2-Gen nicht ausreichend, um Defizite im Fehlermonitoring und Arbeitsgedächtnis zu erklären. Die kombinierte Untersuchung mit anderen Risikogenvarianten im dopaminergen System scheint daher vielversprechender zu sein als eine isolierte Betrachtung von DRD2.

Literaturverzeichnis

1. MacKinnon, D.F., K.R. Jamison, and J.R. DePaulo, *Genetics of manic depressive illness*. Annu Rev Neurosci, 1997. **20**: p. 355-73.
2. Pfulmann, B., et al., *Cycloid psychoses are not part of a bipolar affective spectrum: results of a controlled family study*. J Affect Disord, 2004. **83**(1): p. 11-9.
3. Lesch, K.P., et al., *Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies*. J Neural Transm, 2008. **115**(11): p. 1573-85.
4. Lesch, K.P., et al., *Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region*. Science, 1996. **274**(5292): p. 1527-31.
5. Jacob, C.P., et al., *Cluster B personality disorders are associated with allelic variation of monoamine oxidase A activity*. Neuropsychopharmacology, 2005. **30**(9): p. 1711-8.
6. Reif, A., et al., *A neuronal nitric oxide synthase (NOS-I) haplotype associated with schizophrenia modifies prefrontal cortex function*. Mol Psychiatry, 2006. **11**(3): p. 286-300.
7. Lesch, K.P., *Alcohol dependence and gene x environment interaction in emotion regulation: Is serotonin the link?* Eur J Pharmacol, 2005. **526**(1-3): p. 113-24.
8. Weinberger, D.R., *Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry, 1987. **44**(7): p. 660-9.
9. Marie, R.M. and G.L. Defer, *Working memory and dopamine: clinical and experimental clues*. Curr Opin Neurol, 2003. **16 Suppl 2**: p. S29-35.
10. Holroyd, C.B. and M.G. Coles, *The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity*. Psychol Rev, 2002. **109**(4): p. 679-709.
11. Forbes, N.F., et al., *Working memory in schizophrenia: a meta-analysis*. Psychol Med, 2008: p. 1-17.
12. Endrass, T., et al., *Overactive performance monitoring in obsessive-compulsive disorder: ERP evidence from correct and erroneous reactions*. Neuropsychologia, 2008. **46**(7): p. 1877-87.

Literaturverzeichnis

13. Hariri, A.R. and D.R. Weinberger, *Imaging genomics*. Br Med Bull, 2003. **65**: p. 259-70.
14. Baik, J.H., et al., *Parkinsonian-like locomotor impairment in mice lacking dopamine D2 receptors*. Nature, 1995. **377**(6548): p. 424-8.
15. Kelly, M.A., et al., *Pituitary lactotroph hyperplasia and chronic hyperprolactinemia in dopamine D2 receptor-deficient mice*. Neuron, 1997. **19**(1): p. 103-13.
16. Reif, A. and K.P. Lesch, *Toward a molecular architecture of personality*. Behav Brain Res, 2003. **139**(1-2): p. 1-20.
17. Jackson, D.M. and A. Westlind-Danielsson, *Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioural aspects*. Pharmacol Ther, 1994. **64**(2): p. 291-370.
18. Grandy, D.K., et al., *The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP*. Am J Hum Genet, 1989. **45**(5): p. 778-85.
19. Eubanks, J.H., et al., *Structure and linkage of the D2 dopamine receptor and neural cell adhesion molecule genes on human chromosome 11q23*. Genomics, 1992. **14**(4): p. 1010-8.
20. Usiello, A., et al., *Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors*. Nature, 2000. **408**(6809): p. 199-203.
21. Gandelman, K.Y., et al., *Analysis of the structure and expression of the human dopamine D2A receptor gene*. J Neurochem, 1991. **56**(3): p. 1024-9.
22. Johnson, K., *The dopamine D2 receptor as a candidate gene for alcoholism*. <http://javelin.commed.unsw.edu.au/karen/thesis/title.htm>, 1996, aufgerufen am 14.05.2009.
23. Neville, M.J., E.C. Johnstone, and R.T. Walton, *Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1*. Hum Mutat, 2004. **23**(6): p. 540-5.
24. Jonsson, E.G., et al., *Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers*. Mol Psychiatry, 1999. **4**(3): p. 290-6.
25. Thompson, J., et al., *D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele*. Pharmacogenetics, 1997. **7**(6): p. 479-84.

Literaturverzeichnis

26. Lawford, B.R., et al., *Association of the D2 dopamine receptor A1 allele with alcoholism: medical severity of alcoholism and type of controls*. Biol Psychiatry, 1997. **41**(4): p. 386-93.
27. Sander, T., et al., *Lack of an allelic association between polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene and alcohol dependence in the German population*. Alcohol Clin Exp Res, 1999. **23**(4): p. 578-81.
28. Comings, D.E., et al., *The dopamine D2 receptor (DRD2) gene: a genetic risk factor in smoking*. Pharmacogenetics, 1996. **6**(1): p. 73-9.
29. Lawford, B.R., et al., *The D(2) dopamine receptor A(1) allele and opioid dependence: association with heroin use and response to methadone treatment*. Am J Med Genet, 2000. **96**(5): p. 592-8.
30. Persico, A.M., et al., *D2 dopamine receptor gene TaqI A1 and B1 restriction fragment length polymorphisms: enhanced frequencies in psychostimulant-preferring polysubstance abusers*. Biol Psychiatry, 1996. **40**(8): p. 776-84.
31. Comings, D.E., et al., *Genetic variants of the human obesity (OB) gene: association with body mass index in young women, psychiatric symptoms, and interaction with the dopamine D2 receptor (DRD2) gene*. Mol Psychiatry, 1996. **1**(4): p. 325-35.
32. Arinami, T., et al., *A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia*. Hum Mol Genet, 1997. **6**(4): p. 577-82.
33. Lafuente, A., et al., *-141C Ins/Del polymorphism of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia in a Spanish population*. Psychiatr Genet, 2008. **18**(3): p. 122-7.
34. Ishiguro, H., et al., *Association study between the -141C Ins/Del and TaqI A polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene and alcoholism*. Alcohol Clin Exp Res, 1998. **22**(4): p. 845-8.
35. Stober, G., et al., *Insertion/deletion variant (-141C Ins/Del) in the 5' regulatory region of the dopamine D2 receptor gene: lack of association with schizophrenia and bipolar affective disorder. Short communication*. J Neural Transm, 1998. **105**(1): p. 101-9.
36. Chen, W.J., et al., *Genetic polymorphisms of the promoter region of dopamine D2 receptor and dopamine transporter genes and alcoholism among four aboriginal groups and Han Chinese in Taiwan*. Psychiatr Genet, 2001. **11**(4): p. 187-95.
37. Parsian, A., C.R. Cloninger, and Z.H. Zhang, *Functional variant in the DRD2 receptor promoter region and subtypes of alcoholism*. Am J Med Genet, 2000. **96**(3): p. 407-11.

38. Mercado, P.A., et al., *Depletion of TDP 43 overrides the need for exonic and intronic splicing enhancers in the human apoA-II gene*. Nucleic Acids Res, 2005. **33**(18): p. 6000-10.
39. Sasabe, T., et al., *Association analysis of the dopamine receptor D2 (DRD2) SNP rs1076560 in alcoholic patients*. Neurosci Lett, 2007. **412**(2): p. 139-42.
40. Zhang, Y., et al., *Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(51): p. 20552-7.
41. Bertolino, A., et al., *Functional variants of the dopamine receptor D2 gene modulate prefronto-striatal phenotypes in schizophrenia*. Brain, 2009. **132**(Pt 2): p. 417-25.
42. Bertolino, A., et al., *Genetically determined interaction between the dopamine transporter and the D2 receptor on prefronto-striatal activity and volume in humans*. J Neurosci, 2009. **29**(4): p. 1224-34.
43. Roy, C. and C. Sherrington, *On the regulation of the Blood Supply of the Brain*. J Physiol, 1890. **11**: p. 85-108.
44. Jueptner, M. and C. Weiller, *Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI*. Neuroimage, 1995. **2**(2): p. 148-56.
45. Ogawa, S., et al., *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(24): p. 9868-72.
46. Forster, B.B., et al., *Functional magnetic resonance imaging: the basics of blood-oxygen-level dependent (BOLD) imaging*. Can Assoc Radiol J, 1998. **49**(5): p. 320-9.
47. Jibiki, I., *[Effects of anti-psychotic agents on brain glucose metabolism and regional cerebral circulation in patients with schizophrenia-- study by functional brain imaging of SPECT and PET]*. Seishin Shinkeigaku Zasshi, 2002. **104**(2): p. 144-51.
48. Talbot, J.N., et al., *[Basics of PET and PET/CT imaging: instrumentation and radiopharmaceuticals for clinical diagnosis]*. Presse Med, 2006. **35**(9 Pt 2): p. 1331-7.
49. Dirnagl, U., et al., *Continuous measurement of cerebral cortical blood flow by laser-Doppler flowmetry in a rat stroke model*. J Cereb Blood Flow Metab, 1989. **9**(5): p. 589-96.
50. Berger, H., *Über das Elektrenkephalogramm des Menschen*. Arch f Psychiatr, 1929. **87**: p. 527-570.

51. Fallgatter, A.J., et al., *Loss of functional hemispheric asymmetry in Alzheimer's dementia assessed with near-infrared spectroscopy*. Brain Res Cogn Brain Res, 1997. **6**(1): p. 67-72.
52. Schecklmann, M., et al., *Altered frontal brain oxygenation in detoxified alcohol dependent patients with unaffected verbal fluency performance*. Psychiatry Res, 2007. **156**(2): p. 129-38.
53. Herrmann, M.J., et al., *D4 receptor gene variation modulates activation of prefrontal cortex during working memory*. Eur J Neurosci, 2007. **26**(10): p. 2713-8.
54. Roche-Labarbe, N., et al., *NIRS-measured oxy- and deoxyhemoglobin changes associated with EEG spike-and-wave discharges in children*. Epilepsia, 2008. **49**(11): p. 1871-80.
55. Mulert, C., O. Pogarell, and U. Hegerl, *Simultaneous EEG-fMRI: perspectives in psychiatry*. Clin EEG Neurosci, 2008. **39**(2): p. 61-4.
56. Mulert, C., et al., *Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection*. Neuroimage, 2004. **22**(1): p. 83-94.
57. Falkenstein, M., et al., *Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1991. **78**(6): p. 447-55.
58. Falkenstein, M., et al., *ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial*. Biol Psychol, 2000. **51**(2-3): p. 87-107.
59. Gehring, W.J., et al., *A Neural System for Error Detection and Compensation*. Psychol Sci, 1993. **4**(6): p. 385-390.
60. Nieuwenhuis, S., et al., *Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: evidence from an antisaccade task*. Psychophysiology, 2001. **38**(5): p. 752-60.
61. Bernstein, P.S., M.K. Scheffers, and M.G. Coles, *"Where did I go wrong?" A psychophysiological analysis of error detection*. J Exp Psychol Hum Percept Perform, 1995. **21**(6): p. 1312-22.
62. Kiehl, K.A., P.F. Liddle, and J.B. Hopfinger, *Error processing and the rostral anterior cingulate: an event-related fMRI study*. Psychophysiology, 2000. **37**(2): p. 216-23.
63. Posner, M.I. and S. Dehaene, *Attentional networks*. Trends Neurosci, 1994. **17**(2): p. 75-9.
64. Bush, G., P. Luu, and M.I. Posner, *Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex*. Trends Cogn Sci, 2000. **4**(6): p. 215-222.

65. Ullsperger, M. and D.Y. von Cramon, *Subprocesses of performance monitoring: a dissociation of error processing and response competition revealed by event-related fMRI and ERPs*. Neuroimage, 2001. **14**(6): p. 1387-401.
66. Jocham, G. and M. Ullsperger, *Neuropharmacology of performance monitoring*. Neurosci Biobehav Rev, 2009. **33**(1): p. 48-60.
67. Schultz, W., *Getting formal with dopamine and reward*. Neuron, 2002. **36**(2): p. 241-63.
68. Vidal, F., et al., *Is the 'error negativity' specific to errors?* Biol Psychol, 2000. **51**(2-3): p. 109-28.
69. Carter, C.S., et al., *Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance*. Science, 1998. **280**(5364): p. 747-9.
70. Botvinick, M.M., et al., *Conflict monitoring and cognitive control*. Psychol Rev, 2001. **108**(3): p. 624-52.
71. Holroyd, C.B. and N. Yeung, *Alcohol and error processing*. Trends Neurosci, 2003. **26**(8): p. 402-4.
72. Ridderinkhof, K.R., et al., *Alcohol consumption impairs detection of performance errors in medial frontal cortex*. Science, 2002. **298**(5601): p. 2209-11.
73. Dikman, Z.V. and J.J. Allen, *Error monitoring during reward and avoidance learning in high- and low-socialized individuals*. Psychophysiology, 2000. **37**(1): p. 43-54.
74. Gehring, W.J., J. Himle, and L.G. Nisenson, *Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder*. Psychol Sci, 2000. **11**(1): p. 1-6.
75. Vogt, B.A., D.M. Finch, and C.R. Olson, *Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions*. Cereb Cortex, 1992. **2**(6): p. 435-43.
76. Devinsky, O., M.J. Morrell, and B.A. Vogt, *Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour*. Brain, 1995. **118 (Pt 1)**: p. 279-306.
77. Ridderinkhof, K.R., et al., *The role of the medial frontal cortex in cognitive control*. Science, 2004. **306**(5695): p. 443-7.
78. Tow, P.M. and C.W. Whitty, *Personality changes after operations on the cingulate gyrus in man*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1953. **16**(3): p. 186-93.

79. Cohen, R.A., et al., *Impairments of attention after cingulotomy*. *Neurology*, 1999. **53**(4): p. 819-24.
80. Carter, C.S., et al., *Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [15O]H₂O PET study during single-trial Stroop task performance*. *Am J Psychiatry*, 1997. **154**(12): p. 1670-5.
81. Baddeley, A., *Recent developments in working memory*. *Curr Opin Neurobiol*, 1998. **8**(2): p. 234-8.
82. Baddeley, A.D. and G.J. Hitch, *Working Memory*. GA Bower, Editor, *The Psychology of Learning and Motivation*, Academic Press, New York, 1974: p. 47–89.
83. Baddeley, A., *The fractionation of working memory*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. **93**(24): p. 13468-72.
84. Baddeley, A., *The episodic buffer: a new component of working memory?* *Trends Cogn Sci*, 2000. **4**(11): p. 417-423.
85. Baddeley, A., *Working memory: looking back and looking forward*. *Nat Rev Neurosci*, 2003. **4**(10): p. 829-39.
86. Goldman-Rakic, P., *Circuitry of the prefrontal cortex and the regulation of behaviour by representational knowledge*. *Handbook of Physiology*, 1987. **5**: p. 373-417.
87. Selemon, L.D. and P.S. Goldman-Rakic, *Common cortical and subcortical targets of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices in the rhesus monkey: evidence for a distributed neural network subserving spatially guided behavior*. *J Neurosci*, 1988. **8**(11): p. 4049-68.
88. Funahashi, S., C.J. Bruce, and P.S. Goldman-Rakic, *Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex*. *J Neurophysiol*, 1989. **61**(2): p. 331-49.
89. Fiez, J.A., et al., *A positron emission tomography study of the short-term maintenance of verbal information*. *J Neurosci*, 1996. **16**(2): p. 808-22.
90. Demb, J.B., et al., *Semantic encoding and retrieval in the left inferior prefrontal cortex: a functional MRI study of task difficulty and process specificity*. *J Neurosci*, 1995. **15**(9): p. 5870-8.
91. Ehlis, A.C., et al., *Reduced lateral prefrontal activation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during a working memory task: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study*. *J Psychiatr Res*, 2008. **42**(13): p. 1060-7.

92. Goldman-Rakic, P.S. and L.D. Selemon, *Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia*. Schizophr Bull, 1997. **23**(3): p. 437-58.
93. Goldman-Rakic, P.S., *Working memory dysfunction in schizophrenia*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1994. **6**(4): p. 348-57.
94. Kebir, O. and K. Tabbane, [*Working memory in schizophrenia: a review*]. Encephale, 2008. **34**(3): p. 289-98.
95. Kopp, B. and F. Rist, *An event-related brain potential substrate of disturbed response monitoring in paranoid schizophrenic patients*. J Abnorm Psychol, 1999. **108**(2): p. 337-46.
96. Mathalon, D.H., et al., *Error detection failures in schizophrenia: ERPs and fMRI*. Int J Psychophysiol, 2009. **73**(2): p. 109-17.
97. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry, 1961. **4**: p. 561-71.
98. Kessler, R.C., et al., *The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population*. Psychol Med, 2005. **35**(2): p. 245-56.
99. Costa, P.T., Jr., and R.R. McCrae, *The NEO Personality Inventory manual*. Psychological Assessment Resources, 1985.
100. Jasper, H.H., *Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography*. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1958. **10**: p. 370-375.
101. Gratton, G., M.G. Coles, and E. Donchin, *A new method for off-line removal of ocular artifact*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1983. **55**(4): p. 468-84.
102. Eriksen, B.A. and C.W. Eriksen, *Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task*. Percept. Psychophys., 1974. **16**: p. 143-149.
103. Botvinick, M., et al., *Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex*. Nature, 1999. **402**(6758): p. 179-81.
104. Villringer, A., et al., *Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults*. Neurosci Lett, 1993. **154**(1-2): p. 101-4.
105. Obrig, H., et al., *Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain?* Int J Psychophysiol, 2000. **35**(2-3): p. 125-42.

106. Fallgatter, A.J. and W.K. Strik, *Right frontal activation during the continuous performance test assessed with near-infrared spectroscopy in healthy subjects*. *Neurosci Lett*, 1997. **223**(2): p. 89-92.
107. Herrmann, M.J., A.C. Ehlis, and A.J. Fallgatter, *Prefrontal activation through task requirements of emotional induction measured with NIRS*. *Biol Psychol*, 2003. **64**(3): p. 255-63.
108. Owen, A.M., McMillan, K.M., Laird, A.R., Bullmore, E. , *N-back working memory paradigm: a meta analysis of normative functional neuroimaging studies*. *Human Brain Mapping*, 2005. **25**: p. 46-59.
109. Okamoto, M., et al., *Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping*. *Neuroimage*, 2004. **21**(1): p. 99-111.
110. Schecklmann, M., et al., *Functional near-infrared spectroscopy: a long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency*. *Neuroimage*, 2008. **43**(1): p. 147-55.
111. Ehlis, A.C., et al., *Cortical correlates of auditory sensory gating: a simultaneous near-infrared spectroscopy event-related potential study*. *Neuroscience*, 2009. **159**(3): p. 1032-43.
112. Singh, A.K. and I. Dan, *Exploring the false discovery rate in multichannel NIRS*. *Neuroimage*, 2006. **33**(2): p. 542-9.
113. Miller, D.N., et al., *Evaluation and optimization of DNA extraction and purification procedures for soil and sediment samples*. *Appl Environ Microbiol*, 1999. **65**(11): p. 4715-24.
114. Mullis, K., et al., *Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction*. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 1986. **51 Pt 1**: p. 263-73.
115. Zirnheld, P.J., et al., *Haloperidol impairs learning and error-related negativity in humans*. *J Cogn Neurosci*, 2004. **16**(6): p. 1098-112.
116. de Bruijn, E.R., et al., *Drug-induced stimulation and suppression of action monitoring in healthy volunteers*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004. **177**(1-2): p. 151-60.
117. Stemmer, B., et al., *The error negativity in nonmedicated and medicated patients with Parkinson's disease*. *Clin Neurophysiol*, 2007. **118**(6): p. 1223-9.
118. Seamans, J.K. and C.R. Yang, *The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex*. *Prog Neurobiol*, 2004. **74**(1): p. 1-58.

119. Brozoski, T.J., Brown, R. M., Rosvold H. E., Goldman P.C. , *Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey*. Science, 1979. **205**: p. 929-932.
120. Watanabe, M., T. Kodama, and K. Hikosaka, *Increase of extracellular dopamine in primate prefrontal cortex during a working memory task*. J Neurophysiol, 1997. **78**(5): p. 2795-8.
121. Arnsten, A.F., et al., *Dopamine D1 receptor mechanisms in the cognitive performance of young adult and aged monkeys*. Psychopharmacology (Berl), 1994. **116**(2): p. 143-51.
122. Williams, G.V. and S.A. Castner, *Under the curve: critical issues for elucidating D1 receptor function in working memory*. Neuroscience, 2006. **139**(1): p. 263-76.
123. Chen, J., et al., *Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain*. Am J Hum Genet, 2004. **75**(5): p. 807-21.
124. Diaz-Asper, C.M., et al., *Genetic variation in catechol-O-methyltransferase: effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls*. Biol Psychiatry, 2008. **63**(1): p. 72-9.
125. Noble, E.P., et al., *Prolonged P300 latency in children with the D2 dopamine receptor A1 allele*. Am J Hum Genet, 1994. **54**(4): p. 658-68.
126. Stanzione, P., et al., *Dopaminergic pharmacological manipulations in normal humans confirm the specificity of the visual (PERG-VEP) and cognitive (P300) electrophysiological alterations in Parkinson's disease*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl, 1990. **41**: p. 216-20.
127. Hill, S.Y., et al., *Genetic association between reduced P300 amplitude and the DRD2 dopamine receptor A1 allele in children at high risk for alcoholism*. Biol Psychiatry, 1998. **43**(1): p. 40-51.
128. Sutton, S., et al., *Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty*. Science, 1965. **150**(700): p. 1187-8.
129. Takeshita, S. and C. Ogura, *Effect of the dopamine D2 antagonist sulpiride on event-related potentials and its relation to the law of initial value*. Int J Psychophysiol, 1994. **16**(1): p. 99-106.
130. Noble, E.P., et al., *D2 dopamine receptor polymorphism and brain regional glucose metabolism*. Am J Med Genet, 1997. **74**(2): p. 162-6.
131. Laruelle, M., J. Gelernter, and R.B. Innis, *D2 receptors binding potential is not affected by Taq1 polymorphism at the D2 receptor gene*. Mol Psychiatry, 1998. **3**(3): p. 261-5.

132. Ratsma, J.E., et al., *P3 event-related potential, dopamine D2 receptor A1 allele, and sensation-seeking in adult children of alcoholics*. Alcohol Clin Exp Res, 2001. **25**(7): p. 960-7.
133. Lin, C.H., et al., *Association analysis for dopamine D2 receptor Taq1 polymorphism with P300 event-related potential for normal young females*. Psychiatr Genet, 2001. **11**(3): p. 165-8.
134. Ponce, G., et al., *The ANKK1 Kinase Gene and Psychiatric Disorders*. Neurotox Res, 2009. **16**(1): p. 50-9.
135. Hoenicka, J., et al., *The ANKK1 gene associated with addictions is expressed in astroglial cells and upregulated by apomorphine*. Biol Psychiatry. **67**(1): p. 3-11.
136. Meylan, E. and J. Tschopp, *The RIP kinases: crucial integrators of cellular stress*. Trends Biochem Sci, 2005. **30**(3): p. 151-9.
137. Yang, B.Z., et al., *Haplotypic variants in DRD2, ANKK1, TTC12, and NCAM1 are associated with comorbid alcohol and drug dependence*. Alcohol Clin Exp Res, 2008. **32**(12): p. 2117-27.
138. Huang, W., et al., *Significant association of ANKK1 and detection of a functional polymorphism with nicotine dependence in an African-American sample*. Neuropsychopharmacology, 2009. **34**(2): p. 319-30.
139. Bontempi, S., et al., *Identification and characterization of two nuclear factor-kappaB sites in the regulatory region of the dopamine D2 receptor*. Endocrinology, 2007. **148**(5): p. 2563-70.
140. Cho, S., et al., *Tyrosine hydroxylase, aromatic L-amino acid decarboxylase and dopamine metabolism after chronic treatment with dopaminergic drugs*. Brain Res, 1999. **830**(2): p. 237-45.
141. Zhu, M.Y., et al., *Regulation of aromatic L-amino acid decarboxylase by dopamine receptors in the rat brain*. J Neurochem, 1992. **58**(2): p. 636-41.
142. Laakso, A., et al., *The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects*. Pharmacogenet Genomics, 2005. **15**(6): p. 387-91.
143. Larisch, R., et al., *Left-right asymmetry of striatal dopamine D2 receptors*. Nucl Med Commun, 1998. **19**(8): p. 781-7.
144. Stelzel, C., et al., *Effects of dopamine-related gene-gene interactions on working memory component processes*. Eur J Neurosci, 2009. **29**(5): p. 1056-63.

Literaturverzeichnis

145. Noble, E.P. and K. Blum, *Alcoholism and the D2 dopamine receptor gene*. JAMA, 1993. **270**(13): p. 1547-8.
146. Gelernter, J., D. Goldman, and N. Risch, *The A1 allele at the D2 dopamine receptor gene and alcoholism. A reappraisal*. JAMA, 1993. **269**(13): p. 1673-7.
147. Pinto, E., et al., *The TaqI A DRD2 polymorphism in type II alcohol dependence: a marker of age at onset or of a familial disease?* Alcohol, 2009.
148. Berggren, U., et al., *Dopamine D2 receptor genotype is associated with increased mortality at a 10-year follow-up of alcohol-dependent individuals*. Alcohol Alcohol. **45**(1): p. 1-5.
149. Ridge, J.P. and P.R. Dodd, *Cortical NMDA Receptor Expression in Human Chronic Alcoholism: Influence of the TaqIA Allele of ANKK1*. Neurochem Res, 2009.
150. Volkow, N.D., et al., *Effects of alcohol detoxification on dopamine D2 receptors in alcoholics: a preliminary study*. Psychiatry Res, 2002. **116**(3): p. 163-72.
151. Volkow, N.D., J.S. Fowler, and G.J. Wang, *Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies*. Behav Pharmacol, 2002. **13**(5-6): p. 355-66.
152. Comings, D.E., et al., *A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling*. Pharmacogenetics, 1996. **6**(3): p. 223-34.
153. Nisoli, E., et al., *D2 dopamine receptor (DRD2) gene Taq1A polymorphism and the eating-related psychological traits in eating disorders (anorexia nervosa and bulimia) and obesity*. Eat Weight Disord, 2007. **12**(2): p. 91-6.
154. Klein, T.A., et al., *Genetically determined differences in learning from errors*. Science, 2007. **318**(5856): p. 1642-5.
155. Jocham, G., et al., *Dopamine DRD2 polymorphism alters reversal learning and associated neural activity*. J Neurosci, 2009. **29**(12): p. 3695-704.
156. Clarke, H.F., T.W. Robbins, and A.C. Roberts, *Lesions of the medial striatum in monkeys produce perseverative impairments during reversal learning similar to those produced by lesions of the orbitofrontal cortex*. J Neurosci, 2008. **28**(43): p. 10972-82.
157. Lucht, M. and D. Roskopf, *Comment on "Genetically determined differences in learning from errors"*. Science, 2008. **321**(5886): p. 200; author reply 200.

158. Frank, M.J. and K. Hutchison, *Genetic contributions to avoidance-based decisions: striatal D2 receptor polymorphisms*. Neuroscience, 2009.
159. Frank, M.J., et al., *Genetic triple dissociation reveals multiple roles for dopamine in reinforcement learning*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(41): p. 16311-6.
160. Hirvonen, M., et al., *C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects striatal DRD2 availability in vivo*. Mol Psychiatry, 2004. **9**(12): p. 1060-1.
161. Finckh, U., et al., *Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) genotype on neuroadaptive effects of alcohol and the clinical outcome of alcoholism*. Pharmacogenetics, 1997. **7**(4): p. 271-81.
162. Althaus, M., et al., *Differential effects of 5-HTTLPR and DRD2/ANKK1 polymorphisms on electrocortical measures of error and feedback processing in children*. Clin Neurophysiol, 2009. **120**(1): p. 93-107.
163. Balleine, B.W., M.R. Delgado, and O. Hikosaka, *The role of the dorsal striatum in reward and decision-making*. J Neurosci, 2007. **27**(31): p. 8161-5.
164. Bowirrat, A. and M. Oscar-Berman, *Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and Reward Deficiency syndrome*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2005. **132B**(1): p. 29-37.
165. Behravan, J., et al., *Linkage and association of DRD2 gene TaqI polymorphism with schizophrenia in an Iranian population*. Arch Iran Med, 2008. **11**(3): p. 252-6.
166. Dubertret, C., et al., *A genetic schizophrenia-susceptibility region located between the ANKK1 and DRD2 genes*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. **34**(3): p. 492-9.
167. Dubertret, C., et al., *Association and excess of transmission of a DRD2 haplotype in a sample of French schizophrenic patients*. Schizophr Res, 2001. **49**(1-2): p. 203-12.
168. Golimbet, V.E., et al., *[Association of allele polymorphism of dopamine d2 receptors with schizophrenic and affective disorders]*. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 1998. **98**(12): p. 32-5.
169. Vijayan, N.N., et al., *Association of dopamine receptor polymorphisms with schizophrenia and antipsychotic response in a South Indian population*. Behav Brain Funct, 2007. **3**: p. 34.
170. Suda, A., et al., *Dopamine D2 receptor gene polymorphisms are associated with suicide attempt in the Japanese population*. Neuropsychobiology, 2009. **59**(2): p. 130-4.

Literaturverzeichnis

171. Carlsson, A., *The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia*. Neuropsychopharmacology, 1988. **1**(3): p. 179-86.
172. Kapur, S. and D. Mamo, *Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2003. **27**(7): p. 1081-90.
173. Zhang, J.P., T. Lencz, and A.K. Malhotra, *D2 Receptor Genetic Variation and Clinical Response to Antipsychotic Drug Treatment: A Meta-Analysis*. Am J Psychiatry.
174. Pohjalainen, T., et al., *The dopamine D2 receptor 5'-flanking variant, -141C Ins/Del, is not associated with reduced dopamine D2 receptor density in vivo*. Pharmacogenetics, 1999. **9**(4): p. 505-9.
175. Himei, A., et al., *The influence on the schizophrenic symptoms by the DRD2Ser/Cys311 and -141C Ins/Del polymorphisms*. Psychiatry Clin Neurosci, 2002. **56**(1): p. 97-102.
176. Fein, G. and M. Chang, *Smaller feedback ERN amplitudes during the BART are associated with a greater family history density of alcohol problems in treatment-naive alcoholics*. Drug Alcohol Depend, 2008. **92**(1-3): p. 141-8.
177. Rahman, S., et al., *Decision making and neuropsychiatry*. Trends Cogn Sci, 2001. **5**(6): p. 271-277.
178. Boileau, I., et al., *Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens*. Synapse, 2003. **49**(4): p. 226-31.
179. Koob, G.F., *Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways*. Trends Pharmacol Sci, 1992. **13**(5): p. 177-84.
180. Johann, M., et al., *Association of the -141C Del variant of the dopamine D2 receptor (DRD2) with positive family history and suicidality in German alcoholics*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2005. **132B**(1): p. 46-9.
181. Bouchard, T.J., Jr. and J.C. Loehlin, *Genes, evolution, and personality*. Behav Genet, 2001. **31**(3): p. 243-73.
182. Kuo, P.H., et al., *A genome-wide linkage analysis for the personality trait neuroticism in the Irish affected sib-pair study of alcohol dependence*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2007. **144B**(4): p. 463-8.
183. Clark, L.A., D. Watson, and S. Mineka, *Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders*. J Abnorm Psychol, 1994. **103**(1): p. 103-16.

184. Fanous, A., et al., *Neuroticism, major depression and gender: a population-based twin study*. Psychol Med, 2002. **32**(4): p. 719-28.
185. Van Os, J. and P.B. Jones, *Neuroticism as a risk factor for schizophrenia*. Psychol Med, 2001. **31**(6): p. 1129-34.
186. Prescott, C.A., et al., *Predictors of problem drinking and alcohol dependence in a population-based sample of female twins*. J Stud Alcohol, 1997. **58**(2): p. 167-81.
187. Fisher, L.A., J.W. Elias, and K. Ritz, *Predicting relapse to substance abuse as a function of personality dimensions*. Alcohol Clin Exp Res, 1998. **22**(5): p. 1041-7.
188. Lee, I.H., et al., *Correlation between striatal dopamine D2 receptor density and neuroticism in community volunteers*. Psychiatry Res, 2005. **138**(3): p. 259-64.
189. Bertolino, A., et al., *Genetically determined measures of striatal D2 signaling predict prefrontal activity during working memory performance*. PLoS One. **5**(2): p. e9348.
190. Centonze, D., et al., *Receptor subtypes involved in the presynaptic and postsynaptic actions of dopamine on striatal interneurons*. J Neurosci, 2003. **23**(15): p. 6245-54.
191. Centonze, D., et al., *Differential contribution of dopamine D2S and D2L receptors in the modulation of glutamate and GABA transmission in the striatum*. Neuroscience, 2004. **129**(1): p. 157-66.
192. Finn, P.R., *Motivation, working memory, and decision making: a cognitive-motivational theory of personality vulnerability to alcoholism*. Behav Cogn Neurosci Rev, 2002. **1**(3): p. 183-205.
193. Sullivan, E.V., et al., *Striatal and forebrain nuclei volumes: contribution to motor function and working memory deficits in alcoholism*. Biol Psychiatry, 2005. **57**(7): p. 768-76.
194. Blasi, G., et al., *Functional variation of the dopamine D2 receptor gene is associated with emotional control as well as brain activity and connectivity during emotion processing in humans*. J Neurosci, 2009. **29**(47): p. 14812-9.
195. Molteni, E., et al., *Activation of the prefrontal cortex during a visual n-back working memory task with varying memory load: a near infrared spectroscopy study*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2008. **2008**: p. 4024-7.

Literaturverzeichnis

196. Matsuo, K., et al., *Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder*. Mol Psychiatry, 2007. **12**(2): p. 158-66.
197. Winterer, G., et al., *Prefrontal electrophysiologic "noise" and catechol-O-methyltransferase genotype in schizophrenia*. Biol Psychiatry, 2006. **60**(6): p. 578-84.

Danksagung

Mein Dank geht zuerst an Prof. Dr. J. Deckert, Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Würzburg, für die Möglichkeit zur Promotion an Ihrer Klinik.

Ich danke Prof. Dr. Andreas Reif für die spontane Bereitschaft zur Vergabe der Arbeit, die unkomplizierte Betreuung und die stets freundschaftliche Begleitung.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. E. Wischmeyer für die Übernahme des Korreferats.

Vielen Dank an Prof. Dr. K.-P. Lesch für die Möglichkeit in Ihrem Labor für Klinische Psychobiologie molekulargenetische Untersuchungen durchzuführen. Dabei natürlich auch Herzlichen Dank an alle Mitarbeiter des Labors für Ihre Unterstützung bei der Durchführung der Experimente. Ein besonderer Dank dabei an Terri Töpner, du hattest immer ein offenes Ohr für meine Probleme und meistens eine schnelle Lösung parat.

Ebenfalls Dankeschön an Prof. Dr. A.-J. Fallgatter für die gute Zusammenarbeit mit Ihrem Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung.

Ich danke PD Dr. Martin Herrmann für die Betreuung der EEG-Studie und besonders für das große Engagement mathematisch unbedarften Medizindoktoranden ein Grundwissen in Statistik beizubringen. Vielen Dank dafür!

Vielen Dank an Elisa Eirich für die Durchführung der NIRS-Untersuchung und an Dr. Martin Schecklmann für deine Hilfe bei der statistischen Auswertung meiner genetischen Daten.

Ich bedanke mich bei allen Probanden für ihre freiwillige und geduldige Teilnahme an den Versuchen.

Der größte Dank soll an meine Eltern gehen, ohne euch hätte ich nicht die Möglichkeit gehabt so sorgenfrei zu studieren um mich so quasi ständig um meine Doktorarbeit kümmern zu können.

Zum Schluss danke ich natürlich dir, Rike. Du hattest sicherlich mit all deiner geduldigen moralischen Unterstützung, die du aufbringen musstest, nicht gerade die leichteste Aufgabe. Danke.

Lebenslauf

Persönliche Daten: **Thorsten Michael Odorfer**

Geboren am 06.12.1983 in Nürnberg

Ledig

Schulbildung:

09/1990 bis 07/1994 Grundschule Heng

09/1994 bis 05/2003 Willibald-Gluck-Gymnasium Neumarkt/OPf.

06/2003 Ablegen der Allgemeinen Hochschulreife

Zivildienst:

08/2003 bis 05/2004 Krankenhaus Rummelsberg

Hochschulbildung:

10/2004 bis 10/2010 Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg

09/2006 Ablegen des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung

11/2010 Ablegen des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung

Würzburg im November 2010

Thorsten M. Odorfer