

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

Direktor: Prof. Dr. J. Deckert

Genetische Modulation der neuronalen Aktivierung beim Fehlermonitoring

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Claudia Saathoff  
aus Hettstadt

Würzburg, August 2009

Referent: Prof. Dr. A. J. Fallgatter

Koreferent: Prof. Dr. A. Warnke

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung : 16. Februar 2010

Die Promovendin ist Ärztin.

## **Inhaltsverzeichnis**

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung .....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>Theoretische Einführung .....</b>                                | <b>3</b>  |
| 2.1      | Elektrophysiologie.....   | 3         |
| 2.1.1    | Grundlagen .....  | 3         |
| 2.1.2    | Die „Ne/ERN“ .....  | 3         |
| 2.1.3    | Die „Pe“ .....  | 7         |
| 2.1.4    | Der präfrontale Kortex/Das anteriore Cingulum.....                  | 8         |
| 2.2      | Das dopaminerge System .....  | 10        |
| 2.2.1    | Die Funktion von Dopamin im Gehirn.....                             | 10        |
| 2.2.2    | Die Rolle von Dopamin bei der Fehlerverarbeitung .....              | 11        |
| 2.2.3    | Der Dopamintransporter (DAT) und seine Polymorphismen.....          | 11        |
| 2.2.4    | Die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und ihre Polymorphismen ... | 13        |
| 2.3      | Das Phosphoprotein Stathmin .....                                   | 15        |
| 2.3.1    | Grundlagen .....  | 15        |
| 2.3.2    | Die Rolle von Stathmin im ACC.....                                  | 17        |
| <b>3</b> | <b>Zielsetzung der Arbeit.....</b>                                  | <b>18</b> |
| <b>4</b> | <b>Materialien und Methoden .....</b>                               | <b>19</b> |
| 4.1      | Probanden .....   | 19        |
| 4.2      | Fragebögen .....  | 19        |
| 4.3      | Genanalyse.....   | 20        |
| 4.4      | Untersuchungsablauf .....   | 24        |
| 4.5      | Auswertung der EEG-Daten.....                                       | 29        |
| 4.6      | Statistische Auswertung .....                                       | 30        |
| 4.6.1    | Fehleranzahl, Reaktionszeiten .....                                 | 31        |
| 4.6.2    | Elektrophysiologische Daten.....                                    | 31        |
| 4.6.3    | Korrelationen .....   | 32        |
| 4.6.4    | Genotypen.....  | 32        |
| <b>5</b> | <b>Ergebnisse .....</b>   | <b>33</b> |
| 5.1      | Verhaltensdaten .....   | 33        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 5.1.1    | Fehleranzahl.....                                       | 33        |
| 5.1.2    | Reaktionszeiten.....                                    | 34        |
| 5.2      | Elektrophysiologie.....                                 | 39        |
| 5.2.1    | Die „Ne/ERN“ .....                                      | 39        |
| 5.2.2    | Die „Pe“ .....  | 47        |
| 5.3      | Korrelationen.....                                      | 53        |
| <b>6</b> | <b>Diskussion.....</b>                                  | <b>56</b> |
| 6.1      | Diskussion der Verhaltensdaten .....                    | 56        |
| 6.2      | Diskussion der elektrophysiologischen Daten.....        | 57        |
| 6.2.1    | Ne/ERN-Ergebnisse .....                                 | 57        |
| 6.2.2    | Pe-Ergebnisse .....                                     | 60        |
| 6.3      | Diskussion des Einflusses der Genotypen.....            | 63        |
| 6.3.1    | Einfluss auf die Ne/ERN .....                           | 63        |
| 6.3.2    | Einfluss auf die Pe .....                               | 67        |
| 6.4      | Ausblick.....   | 69        |
| <b>7</b> | <b>Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse .....</b> | <b>71</b> |
|          | <b>Literaturverzeichnis .....</b>                       | <b>73</b> |

# 1 Einleitung

Eine Weisheit aus dem Volksmund besagt: „Aus Schaden wird man klug“. Für jeden Menschen ist es demnach wichtig, aus einmal gemachten Fehlern zu lernen und entsprechende Konsequenzen zu ziehen, die in Zukunft vermeiden helfen, dass eben diese Fehler erneut auftreten. Man kann allerdings beobachten, dass große interindividuelle Unterschiede im Umgang mit Fehlern bestehen, der Lerneffekt demzufolge also nicht bei jedem Menschen gleich ausgeprägt ist. Diese Tatsache gab bereits in der Vergangenheit Anlass, die Basis dieser Unterschiede zu beforschen. So ist zum Beispiel bekannt, dass der Neurotransmitter Dopamin eine zentrale Rolle beim Lernen aus positivem und negativem Feedback spielt (Schultz et al., 1993). Klein et al. (2007) entdeckten in weiterführenden Studien, dass eine Reduktion des Dopamin-Rezeptors D2 mit einer verminderten Fähigkeit, aus negativem Feedback zu lernen, einhergeht. Es wird also deutlich, dass die große interindividuelle Bandbreite des unterschiedlichen Umgangs mit Fehlern durch die genetische Ebene maßgeblich beeinflusst wird.

Aktuelle Untersuchungen von Canli et al. (unveröffentlichte Daten, persönliche Kommunikation) beziehen sich auch auf den anterioren cingulären Cortex (ACC) als Ort der Entstehung der sogenannten „error related negativity“ (Ne/ERN) (Holroyd et al., 2003), eines EEG-Signals, welches bei Fehlern charakteristischerweise auftritt. Canli et al. konnten nachweisen, dass ein Polymorphismus im Gen des Phosphoproteins Stathmin, welches für Zellfunktion, -proliferation und -differenzierung verantwortlich ist (Sobel et al., 1989), die Aktivierung des ACC beeinflusst. Inwieweit dieses Phänomen Auswirkungen auf die Fehlerverarbeitung hat, soll unter anderem in dieser Doktorarbeit untersucht werden. Hier wird also deutlich, dass trotz der vielen Erkenntnisse auf dem Gebiet der Fehlerverarbeitung noch Potential für weitergehende Forschung vorhanden ist.

Die Motivation der vorliegenden Studie liegt deshalb darin, die Messung der hirnelektrischen Aktivität mittels EEG zum Zeitpunkt eines Fehlers in Form der Ne/ERN mit der genetischen Analyse von Polymorphismen des Phosphoproteins Stathmin und des dopaminergen Systems zu kombinieren, um weiterführende

Erkenntnisse zu gewinnen, inwieweit genetische Modulation die Ebene der Fehlerverarbeitung beeinflusst. Zu diesem Zweck absolvierten die Probanden eine Wahl-Reaktions-Aufgabe, während der die Ableitung eines EEGs zur Analyse der Reaktion auf Fehler erfolgte. Die Probanden unterzogen sich außerdem noch zwei weiteren Tests (Ableitung eines Ruhe-EEGs und Betrachten emotionaler Bilder), welche allerdings Gegenstand anderer Doktorarbeiten sind.

## 2 Theoretische Einführung

### 2.1 Elektrophysiologie

#### 2.1.1 Grundlagen

Beim EEG handelt es sich um eine Darstellungsform der Spannungsdifferenzen der elektrischen Hirnaktivität zwischen zwei verschiedenen zerebralen Lokalisationen (Olejniczak, 2006). Die EEG-Aufzeichnung ermöglicht die Messung und Darstellung der summierten elektrischen Aktivität im Gehirn, indem es elektrische Spannungsschwankungen der Großhirnrinde darstellt, die aus einer Folge von exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potentialen bestehen. Messbare Potentiale werden hauptsächlich von den großen, vertikal ausgerichteten Pyramidenzellen generiert, die in den Kortexschichten III, V and VI lokalisiert sind.

Im Gehirn ablaufende Prozesse lassen sich unterscheiden in spontane und ereignisbezogene Aktivität. Jedes psychische Ereignis hat ein hirnelektrisches Korrelat, welches durch die Methode der Ereigniskorrelierten Potentiale (EKP) erforscht werden kann. Um diese EKPs darzustellen, werden viele unmittelbar nach einem Ereignis gemessene EEG-Abschnitte gemittelt, so dass sich der von der Reizantwort unabhängige Anteil verringert und nur die reizspezifische Hirnaktivität herausgefiltert wird. Die Potentialschwankungen der EKPs über die Zeit reflektieren sensorische, motorische und kognitive Prozesse (Liotti et al., 2005).

#### 2.1.2 Die „Ne/ERN“

Bei der sogenannten „error related negativity“ (Ne/ERN) handelt es sich um eine negative Welle im EEG, die auftritt, wenn eine Versuchsperson bei einer Wahlreaktionsaufgabe einen Fehler macht. Der Beginn der ERN deckt sich mit dem Beginn der motorischen Antwort, welcher durch die EMG-Messung bestimmt werden kann. Das Maximum der Negativität zeigt sich bei ca. 80 ms. Topographisch findet man die ERN vor allem über fronto-zentralen Bereichen der Kopfoberfläche mit einem Maximum über supplementär-motorischen Arealen (Holroyd & Coles, 2002), welches bis zu  $10\mu\text{V}$  erreichen kann (Gehring et al., 1993). Die ERN wird ausgelöst, wenn eine

falsche Antwort gegeben wird, wobei der Fehler durch Hand- und Fußbewegungen (Holroyd et al., 1998), aber auch durch Augenbewegungen (Nieuwenhuis et al., 2001) verursacht werden kann. Auch die Präsentation eines negativen Feedbacks kann eine ERN auslösen, diese zeigt sich zwischen 230 und 330 ms nach dem Feedback und dauert ca. 260 ms (Miltner et al., 1997).

Eine Negativierung im EEG (Ne) mit einer nachfolgenden Positivierung (Pe) wurde erstmals von Falkenstein in fehlerhaften Durchgängen bei Wahlreaktionsaufgaben beschrieben (Falkenstein et al., 1991). Falkenstein et al. nahmen an, dass bei einer Wahlreaktionsaufgabe ein Prozess im Gehirn abläuft, bei dem die richtige Antwort entsprechend dem präsentierten Stimulus ausgewählt wird. Wenn das Ergebnis der Antwortauswahl und die tatsächlich gegebene Antwort nicht übereinstimmen, also ein Fehler gemacht wird, tritt laut Falkenstein et al. eine Negativierung im EEG auf, die dem Ende des Antwort-Auswahl-Prozesses entspricht.

Kurze Zeit später beschrieben auch Gehring et al. (1993) eine „error related negativity“ (Ne/ERN) bei falschen Antworten in einem Eriksen-flanker-task. Unterstützt durch eine EMG-Messung ließ sich der Beginn der Antwort definieren als Zeitpunkt der ersten messbaren EMG-Aktivität. Die ERN begann ungefähr mit dem Zeitpunkt der falschen Antwort und hatte ihr Maximum ca. 100 ms später (Gehring et al., 1993). Es zeigte sich, dass die ERN abhängig davon war, ob die Versuchspersonen besonders auf Fehlerfreiheit oder auf Geschwindigkeit bei der Testdurchführung achten sollten. War die Geschwindigkeit die maßgebliche Bedingung, so zeigte sich eine kleinere ERN als bei der Genauigkeitsbedingung. Die ERN hat also auch eine affektiv-motivationale Komponente. Ein ähnlicher Effekt zeigte sich auch bei Pailing und Segalowitz (2004), die nachweisen konnten, dass Versuchspersonen, die gewissenhafter arbeiten, auch eine höhere ERN zeigen. Bei korrekten Antworten konnten Gehring et al. die ERN jedoch nicht nachweisen. Die erhobenen Daten ließen vermuten, dass die ERN im Rahmen eines Systems für Fehlererkennung und -kompensation auftritt. Desweiteren nahmen Gehring et al. an, dass sensorische und propriozeptive Informationen bei der Fehleridentifikation keine Rolle spielen können, da die ERN ja bereits zeitgleich mit der falschen Antwort auftritt. Eine genaue Lokalisation der ERN konnten Gehring et al. allerdings nicht definieren, sie vermuteten aber, dass es sich um Hirnareale im Bereich des ACC und supplementärmotorischer Bereiche handeln müsste (Gehring et al., 1993).



Bernstein et al., untersuchten 1995, inwieweit die Ähnlichkeit der gegebenen zur richtigen Antwort einen Einfluss auf die Höhe der ERN hat. Es zeigte sich, dass die ERN größer wurde, je größer die Ungleichheit zwischen den Antworten war (Bernstein et al., 1995).

Eine andere Theorie vermutet, dass die ERN einen Prozess repräsentiert, der weniger den Fehler an sich darstellt, sondern vielmehr den Antwort-Konflikt zwischen richtiger und falscher Antwort (Carter et al., 1998; M. M. Botvinick et al., 2001, Yeung et al., 2004).

Vidal et al. fanden bei falschen Antworten in einer Go/NoGo-Aufgabe eine negative Welle, die über frontalen Elektroden abgeleitet werden konnte und ungefähr 120 ms nach Beginn der EMG-Aktivität ihr Maximum erreichte (Vidal et al., 2000). Allerdings zeigte sich in dieser Studie auch nach richtigen Antworten eine Negativierung, die topographisch der ERN entsprach und nach ca. 110 ms ein Maximum zeigte. Basierend auf den erhobenen Daten vermuteten Vidal et al., dass es sich bei der ERN nicht um ein fehlerspezifisches Korrelat handelt, sondern dass durch die ERN nur der Prozess des Antwort-Vergleichs widergespiegelt wird.

Eine weitere Theorie von Coles et al. (2001) beschreibt ein Fehlerverarbeitungsmodell bestehend aus zwei interagierenden Komponenten: einem Monitor, dessen zentrale Struktur der Komparator ist und andererseits einem Hilfssystem, welches dem Monitor nachgeschaltet ist.

Der Komparator hat die Aufgabe, die von einer Person tatsächlich gegebene Antwort mit der eigentlich richtigen Antwort zu vergleichen. Die Definition der richtigen Antwort stammt aus Informationen aus dem Stimulus. Wenn der motorische Befehl zur Durchführung der Antwort gegeben wurde, wird eine Efferenzkopie dieser Aktion an den Monitor gesendet. Der Komparator wird dann direkt durch die gegebene Antwort aktiviert, was bedeutet, dass der Vergleich zwischen tatsächlicher und richtiger Antwort erst durch die Efferenzkopie ausgelöst wird. Stellt nun der Komparator eine Ungleichheit zwischen der gegebenen Antwort und der richtigen Antwort fest, so wird ein Fehlersignal an das Hilfssystem gesendet. Sobald das Signal dort ankommt, wird die ERN ausgelöst. Die Aufgabe des Hilfssystems besteht dann darin, den Fehler zu unterdrücken, zu korrigieren, beziehungsweise in der Zukunft weitere Fehler zu

verhindern. Dies zeigt sich in Wahlreaktionsaufgaben beispielsweise in einer langsameren Reaktionszeit nach einem Fehler (Gehring et al., 1993).

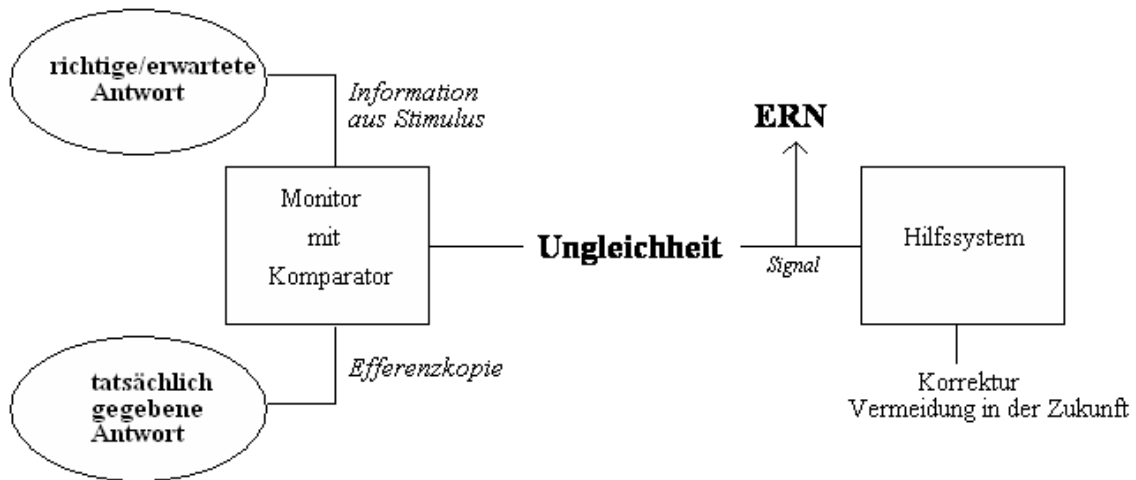


Abb. 1: Modell der Fehlerverarbeitung nach Coles et al. (2001)

Eine weitere Theorie basiert auf dem Modell des Verstärkungslernens. Demnach existiert ein Monitor, der in den Basalganglien lokalisiert ist und die Aufgabe hat, aufgrund von Informationen aus der Umgebung und aus internen Efferenzkopien vorherzusagen, ob eine Handlung positiv oder negativ enden wird (Angel, 1976). Muss der Monitor seine Vorhersage zum Positiven korrigieren, ist also das Ergebnis besser als erwartet, resultiert ein Anstieg der Aktivität im mesenzephalischen Dopaminsystem. Wird umgekehrt eine Korrektur zum Negativen nötig, ist das Ergebnis also schlechter als erwartet, zum Beispiel, wenn ein Fehler gemacht wird, kommt es zu einem Rückgang der mesenzephalischen Dopaminaktivität (Montague et al., 1996; Holroyd & Coles, 2002). Die dopaminergen Signale werden zu Neuronen im ACC weitergeleitet, welche im Falle eines schlechten Ergebnisses disinhibiert werden und eine neuronale Antwort in Form der ERN resultiert (Holroyd et al., 2003). Die ERN ist damit das Ergebnis eines Prozesses, bei dem sich ein Ergebnis schlechter darstellt, als ursprünglich erwartet wurde. Somit hat das dopaminerge System die Aufgabe, den ACC so zu trainieren, dass zukünftig richtiges Verhalten unterstützt und falsches Verhalten verhindert wird (Holroyd & Coles, 2002).

Eine aktuelle Theorie von Klein et al. (2007) verdeutlicht nochmals die Wichtigkeit von Dopamin in der Fehlerverarbeitung. Die Fähigkeit, aus Fehlern zu lernen, hängt demnach direkt mit der Funktion des dopaminergen Systems zusammen. Ähnlich wie in der hier vorliegenden Studie untersuchten Klein et al. einen genetischen Polymorphismus (DRD2-TAQ-IA), der die Dichte des dopaminergen D2-Rezeptors moduliert. Das A1-Allel dieses Polymorphismus geht mit einer reduzierten Dichte des D2-Rezeptors einher (Pohjalainen et al., 1998) und konnte bereits mit verschiedenen anderen Erkrankungen wie zum Beispiel Alkoholismus (Bowirrat & Oscar-Berman, 2005) und bipolaren affektiven Störungen (Noble, 2003) in Verbindung gebracht werden.

In dem von Klein et al. (2007) durchgeführten Test sollten die Probanden lernen, aus einem Paar von Stimuli immer denjenigen herauszufinden, dessen Auswahl am häufigsten belohnt wurde, wobei das A-Symbol das häufiger belohnte Symbol im Vergleich zum schlechteren B-Symbol war. Die „A1+“-Gruppe vermied das negative B-Symbol signifikant weniger, als sie das positive A-Symbol auswählte. Im Vergleich zur „A1“-Gruppe zeigte die „A1+“-Gruppe ebenfalls ein geringer ausgeprägtes Vermeidungsverhalten gegenüber dem B-Symbol, außerdem zeigte die „A1+“-Gruppe im fMRI ein geringer ausgeprägtes Signal nach negativem Feedback. Diese Ergebnisse zeigten, dass Dopamin eine wichtige Rolle bei der Anpassung des Verhaltens spielt, um ein möglichst gutes Ergebnis zu erzielen. Veränderungen der dopaminergen Transmission ziehen demnach Veränderungen nach sich, die sich zum Beispiel auch darin zeigen, wie gut eine Versuchsperson aus negativem Feedback nach einem Fehler lernt. Hinsichtlich der Ergebnisse von Klein et al. (2007) bedeutet das, dass eine reduzierte D2-Dichte mit einer verminderten Fähigkeit, aus negativem Feedback zu lernen, einhergeht. Somit wird also auch hier, genauso wie in der Studie von Holroyd & Coles (2002) der Zusammenhang zwischen Fehlerverarbeitung und Dopamin deutlich.

### 2.1.3 Die „Pe“

Eine weitere Komponente der Fehlerverarbeitung ist die sogenannte „error positivity“, auch Pe genannt. Sie tritt ebenfalls nach Fehlern auf und zeigt sich 200-500 ms nach der falschen Antwort (Falkenstein et al., 2000). Die Quellenlokalisierung der Pe ist weniger

einheitlich als die der ERN, manche Autoren geben den parietalen bzw. parieto-occipitalen Kortex als Ursprung an (Falkenstein et al., 1991; Falkenstein et al., 2000), in anderen Studien scheint die Quelle im ACC zu liegen (Herrmann et al., 2004; Ladouceur et al., 2007; O'Connell et al., 2007). Da sowohl die ERN als auch die Pe nach Fehlern in Reaktionszeitaufgaben auftreten, wurde diskutiert, ob die beiden Komponenten unterschiedliche Teile der Fehlerverarbeitung widerspiegeln. Nieuwenhuis et al. kamen 2001 zu dem Ergebnis, dass die ERN sich sowohl bei unbewussten als auch bei bewussten Fehlern in gleichem Maße zeigt, wohingegen die Pe bei unbewussten Fehlern deutlich reduziert war, was darauf hindeutet, dass es sich wahrscheinlich um zwei verschiedene Komponenten der Fehlerverarbeitung handelt. Dieses Ergebnis konnte von O'Connell et al. (2007) bestätigt werden. Auch Herrmann et al. (2004) unterstützten diese Theorie, da in ihrer Studie zwei unterschiedliche Quellen für ERN (Brodmann-Areal 6 und 7) und Pe (Brodmann-Areal 24) gefunden werden konnten, was ebenfalls dafür spricht, dass es sich auch um unterschiedliche Aspekte der Fehlerverarbeitung handelt.

Die Pe spiegelt wahrscheinlich das Bewusstwerden des Fehlers wider und damit einen Prozess, der das zukünftige Verhalten kontrollieren soll (Leuthold & Sommer, 1999). Topographisch und morphologisch scheint die Pe Ähnlichkeit mit der P300 zu haben (Nieuwenhuis et al., 2001), wobei die P300 sowohl bei richtigen als auch bei falschen Antworten auftritt (Luu et al., 2000), die Pe aber nur nach falschen Antworten (Leuthold & Sommer, 1999). Die Pe ist damit wahrscheinlich keine verspätete Komponente der P300, sondern bezeichnet eine zusätzliche Komponente, die lediglich Ähnlichkeiten mit der P300 hat. Mit steigender Fehlerzahl wird die Pe kleiner (Falkenstein et al., 2000), was ebenfalls die Annahme unterstützt, dass es sich bei dieser Komponente um einen subjektiven Fehlerbewertungsprozess handelt.

#### 2.1.4 Der präfrontale Kortex/Das anteriore Cingulum

Der cinguläre Kortex ist Bestandteil des medialen frontalen Kortex (MFC) und wird in einen anterioren Teil (anteriorer cingulärer Cortex, ACC) und einen posterioren Teil gegliedert, wobei der ACC wiederum zum präfrontalen Kortex gehört und vor allem exekutive Funktion hat. Der posteriore Teil dagegen erfüllt vorwiegend evaluative

Aufgaben (Vogt et al., 1992). Funktionell gehört der ACC zum limbischen System. Er ist in verschiedene neuronale Kreisläufe eingeschaltet, die sowohl emotionale als auch kognitive Prozesse verarbeiten (Bush et al., 2000) und umfasst verschiedene Untereinheiten, die einem großen Spektrum an kognitiven, emotionalen, motorischen, nozizeptiven und räumlich-visuellen Funktionen dienen. Der ACC selbst ist nochmals unterteilt in einen dorsalen Anteil (ACCd), der vor allem kognitive Aufgaben übernimmt und einen rostral-ventralen Anteil, der eher emotionale Vorgänge verarbeitet (Vogt et al., 1992).

Läsionen im ACC verursachen eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome, unter anderem Unaufmerksamkeit, Mutismus (Cohen et al., 2000), Apathie, mangelnde Regulation autonomer Funktionen und emotionale Instabilität (Tow & Whitty, 1953).

Der ACC ist mit diversen Strukturen vernetzt, darunter der laterale präfrontale Kortex, der parietale Kortex und prä- und supplementärmotorische Areale. Damit ist der ACC auch Teil eines Systems, das mit der Steuerung der Aufmerksamkeit zu tun hat (Devinsky et al., 1995). Es bestehen außerdem Verbindungen zu Amygdala, Nucleus accumbens, Hypothalamus, Inselregion und Hippocampus, wodurch die emotionsregulierende Funktion des ACC deutlich wird (Devinsky et al., 1995).

Bei Lernvorgängen spielt der ACC eine wesentliche Rolle zu Beginn des Lernprozesses, während seine Bedeutung abnimmt, wenn der Lernprozess schon fortgeschritten ist (Jenkins et al., 1994). Dabei laufen Prozesse ab, die Belohnungen und Fehlerinformationen dazu benutzen, das in einer bestimmten Situation angemessene Verhalten zu identifizieren. Die ACC-Aktivierung reflektiert hier also einen Bewertungsprozess der emotionalen Konsequenzen einer getroffenen Wahl (Elliott & Dolan, 1998).

Dass der ACC auch eine Rolle bei der Fehlerverarbeitung spielt, wird dadurch deutlich, dass in der Vergangenheit in vielen Studien gezeigt werden konnte, dass die ERN als Komponente der Fehlerverarbeitung mit großer Wahrscheinlichkeit im ACC gebildet wird (Dehaene et al., 1994; Carter et al., 1998; Herrmann et al., 2004). Dies wird vermittelt durch Signale aus dem mesenzephalischen Dopaminsystem, die die Aktivität von Neuronen im ACC verändern, was wiederum als ERN auf der Kopfoberfläche messbar ist (Ridderinkhof et al., 2004). Mittels unterschiedlicher Methoden wie LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography), BESA (Brain Electric

Source Localization) und fMRI (functional magnetic resonance imaging) konnten die genannten Autoren auch topographisch deutlich machen, dass der ACC an der Bildung der ERN, die bei fehlerhaften Antworten entsteht, beteiligt ist.

## 2.2 Das dopaminerge System

### 2.2.1 Die Funktion von Dopamin im Gehirn

Der Neurotransmitter Dopamin gehört zu den Katecholaminen. Neurone, die Dopamin ausschütten, befinden sich vor allem im Mittelhirn. Die Zellkörper dieser Neurone liegen zum Großteil in der Substantia nigra, einem Bereich dorsal der Hirnschenkel, im ventralen Tegmentum und in retro-rubralen Bereichen.

Die Funktionen von Dopamin im Organismus sind vielfältig. Hierzu zählen die Steuerung der extrapyramidalen Motorik, Regulierung der Durchblutung und Steuerung der Nierenfunktion. Störungen im dopaminergen System verursachen unter anderem Erkrankungen des motorischen Systems (z.B. Morbus Parkinson), aber auch bei der Entstehung von Psychosen scheint Dopamin eine Rolle zu spielen.

Die dopaminerge Wirkung wird über fünf verschiedene Rezeptoren vermittelt. Die Rezeptoren D1 und D5 vermitteln ein exzitatorisches Signal, erregen also die nachfolgende Zelle und werden als D1-Gruppe bezeichnet. Die Rezeptoren D2 bis D4 verursachen dagegen eine Hemmung der nachfolgenden Zellen und bilden zusammen die D2-Gruppe. Alle fünf Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelt und vermitteln ihre Wirkung über den „second messenger“ cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat).

Im Wesentlichen existieren drei Bahnsysteme, in die dopaminerge Neurone eingeschaltet sind. Das erste System verläuft von der Substantia nigra zu den Basalganglien. Die Steuerung der Bewegung ist die vorrangige Aufgabe. Das zweite System verläuft vom ventralen Tegmentum zum limbischen System und spielt wahrscheinlich in der Entstehung von psychotischen Syndromen eine zentrale Rolle. Die Nervenfasern des dritten Systems ziehen vom ventralen Tegmentum zum Frontallappen und modulieren höhere kognitive Funktionen.

In der Medizin kommt Dopamin in Form seines „prodrug“ L-DOPA bei der Parkinsontherapie zum Einsatz.

Nach seiner Ausschüttung wird Dopamin zum Großteil wieder in die synaptischen Vesikel aufgenommen. Hier spielt der Dopamintransporter (DAT) eine zentrale Rolle. In der Synapse kann Dopamin durch die Monoaminoxidase (MAO) abgebaut werden. Dopamin, welches nicht mehr in die Synapse zurücktransportiert wird, kann außerhalb durch die Catechol-O-Methyltransferase metabolisiert werden (Klinke & Silbernagl, 2003).

### 2.2.2 Die Rolle von Dopamin bei der Fehlerverarbeitung

Wie bereits in 1.1.2 beschrieben, spielt das mesenzephalische Dopaminsystem bei der Fehlerverarbeitung eine entscheidende Rolle. Basierend auf dem Modell des Verstärkungslernens wird ein dopaminerges Signal immer dann ausgelöst, wenn am Anfang eines Lernprozesses nach erfolgreicher Ausführung einer zu lernenden Handlung eine Belohnung präsentiert wird. Dies zeigten Experimente bei Affen (Schultz et al., 1993). Wenn der Lernprozess beendet ist, löst die Belohnung allerdings keinen dopaminergen Anstieg mehr aus (Ljungberg et al., 1992). Dafür wird ein dopaminerges Signalanstieg in diesem Stadium bereits am Anfang einer Aufgabe durch die Erwartung der Belohnung ausgelöst. Wenn das Ergebnis einer Handlung positiver ist als erwartet, resultiert ein Anstieg der dopaminergen Aktivität, ist das Ergebnis negativer, kommt es umgekehrt zu einem Abfall der dopaminergen Aktivität im mesenzephalischen Dopaminsystem (Montague et al., 1996). Entsprechend dieser Vorstellung werden durch einen Abfall der phasischen Dopaminaktivität, zum Beispiel, wenn ein Fehler gemacht wird, Neurone im ACC disinhibiert, was wiederum zur Auslösung der ERN führt (Holroyd et al., 2003). Der Neurotransmitter Dopamin ist also in der aktuellen Vorstellung der Fehlerverarbeitung der maßgebliche Signalübermittler, der dann zur Auslösung der ERN als messbare Komponente der Fehlerverarbeitung führt.

### 2.2.3 Der Dopamintransporter (DAT) und seine Polymorphismen

Der Dopamintransporter (DAT) findet sich in der präsynaptischen Membran dopaminerges Synapsen und hat die Aufgabe, aus den Vesikeln freigesetztes Dopamin

aus dem synaptischen Spalt wieder über die präsynaptische Membran aufzunehmen. Damit ist DAT ein Hauptregulator der dopaminergen Neurotransmission. Besonders stark exprimiert ist DAT im Bereich der Basalganglien (Davis et al., 2003).

Im Jahre 1992 lokalisierten Vandenberg et al., das Gen für DAT auf dem Chromosom 5p15.3 und entdeckten ein 40 Basenpaare umfassendes Element in der cDNA, welches bei verschiedenen Individuen in unterschiedlicher Anzahl vorliegt. Es handelte sich also um einen sogenannten „Tandem Repeat“ oder auch VNTR (variable number of tandem repeats). Er befindet sich in einer nicht übersetzten Region am 3'-Ende des DNA-Stranges. Von den von Vandenberg et al. untersuchten Probanden zeigten 94 Prozent neun oder zehn Wiederholungen des VNTR, insgesamt konnte eine variable Anzahl im Bereich von drei bis elf Kopien gefunden werden.

Es ist bereits bekannt, dass DAT mit verschiedenen Erkrankungen in Verbindung steht, so zum Beispiel Morbus Parkinson (Uhl, 1990), Tourette-Syndrom (Singer et al., 1991) oder auch Substanzmissbrauch (Ritz et al., 1987). Auch bei der Erkrankung ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom) scheint DAT involviert zu sein (Cook et al., 1995; Brookes et al., 2006).

Es wurden verschiedene Studien durchgeführt, die die DAT-Expressionsdichte in Abhängigkeit der DAT-Polymorphismen mittels SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) und dem radioaktiven Tracer 2 $\beta$ -Carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-Iodphenyl)-Tropan ([I<sup>123</sup>] $\beta$ -CIT), der an DAT bindet und damit dessen Expressionsdichte darstellt, untersuchten. Eine Studie von Heinz et al. (2000) zeigte, dass Probanden mit neun Wiederholungen (9/10-Heterozygote) des VNTR eine um 22% niedrigere Bindung des Radiotracers und damit eine niedrigere DAT-Dichte im Putamen zeigten als Probanden mit zehn Wiederholungen (10-Homozygote). Gegenteilige Ergebnisse lieferte allerdings eine Studie von Jacobsen et al. (2000), in der Probanden mit neun Wiederholungen (9-Homozygote und 9/10-Heterozygote) eine um 13,4% höhere Bindung des Radiotracers im Vergleich zu 10-Homozygoten zeigten.

Eine dritte Studie von Martinez et al. (2001) konnte keines der Ergebnisse bestätigen, da kein Einfluss der DAT-Polymorphismen auf die DAT-Expression nachgewiesen werden konnte.

Da DAT die Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt reguliert und vor allem in den Basalganglien exprimiert wird und von dort nach der aktuellen Vorstellung der



Fehlerverarbeitung die dopaminergen Signale, die zur Auslösung der ERN führen, ausgehen, wird hier untersucht, inwieweit der Polymorphismus im DAT-Gen einen Effekt auf die Fehlerverarbeitung hat.

#### 2.2.4 Die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und ihre Polymorphismen

Die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) dient der Deaktivierung von Katecholaminen wie Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin durch Übertragung einer Methylgruppe von S-Adenosylmethionin auf eine phenolische Hydroxygruppe. Durch diesen Prozess werden außer den körpereigenen Katecholaminen aber auch in der Medizin angewandte Therapeutika inaktiviert, so zum Beispiel Levodopa, ein Parkinson-Medikament. Um dies zu vermeiden, wurden Medikamente entwickelt, die diesem Abbau entgegenwirken, sogenannte COMT-Hemmer.

Veränderungen in der COMT-Aktivität in Erythrozyten wurde bei Patienten mit affektiven Störungen und Schizophrenie untersucht, da COMT eine zentrale Rolle im Dopamin- und Noradrenalinmetabolismus spielt. Die Ergebnisse waren allerdings nicht eindeutig, da sowohl Anstieg, Abfall als auch gleichbleibende COMT-Aktivitäten gleichermaßen gefunden werden konnten (Puzynski et al., 1983; Philippu et al., 1981; Karege et al., 1987).

Auch beim velo-kardio-fazialen Syndrom (VCFS), einer Erkrankung mit charakteristischen Gesichtszügen, Gaumenspalte, Lernbehinderung und Herzfehlern, scheint COMT eine Rolle zu spielen, da bei nahezu allen Patienten mit diesem Krankheitsbild das COMT-Gen auf Chromosom 22q11.2 gelöscht ist (Morrow et al., 1995).

Eine von Lachman et al., 1996 durchgeführte Studie des COMT-Genproduktes mittels PCR (Polymerase Chain Reaction) zeigte einen Polymorphismus im Codon 158, wobei hier entweder die Base Adenin oder Guanin in der DNA vorhanden war. Dies hat wiederum zur Folge, dass im fertigen Genprodukt entweder die Aminosäure Methionin oder Valin eingebaut wird. Weitere Untersuchungen machten deutlich, dass Personen mit der homozygoten Kombination „A/A, met/met“ ein thermolabileres und weniger aktives Enzym bildeten als Personen mit der homozygoten Kombination „G/G, val/val“, bei denen das Enzym thermostabil und wesentlich aktiver war. Personen mit

heterozygoten Kombinationen lagen sowohl bezüglich der Hitzestabilität als auch im Hinblick auf die Aktivität des Enzyms zwischen den vorher genannten Kombinationen. Aufgrund der wichtigen Funktion von Dopamin im Arbeitsgedächtnis (Mattay et al., 1996) vermuteten Egan et al. (2001), dass der COMT-Polymorphismus in Codon 158 auch hier Auswirkungen zeigen könnte. Die Hypothese konnte bestätigt werden, Egan et al. fanden heraus, dass homozygote Personen für „G/G, val/val“ bedingt durch die höhere COMT-Aktivität eine niedrigere Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt und folglich eine eingeschränkte präfrontale Funktion aufweisen. Der Effekt des COMT-Polymorphismus zeigte sich aber nur präfrontal, nicht dagegen in den Basalganglien (Gogos et al., 1998; Meyer-Lindenberg et al., 2007).

Die Auswirkung des COMT-Polymorphismus auf die Funktion des cingulären Kortex wurde 2005 von Blasi et al. untersucht. Mittels eines „variable attentional control (VAC) task“ wurde die Aufmerksamkeit der Versuchspersonen getestet, wobei in diesem Test der Grad der geforderten Aufmerksamkeit moduliert werden konnte. Während des Tests wurde außerdem die Aktivierung der verschiedenen Hirnareale mittels fMRI gemessen. Es zeigte sich, dass Versuchspersonen, die homozygot „G/G, val/val“ waren, den VAC schlechter bearbeiteten, also weniger genau waren und mehr Fehler machten als heterozygote Probanden. Die Heterozygoten wiederum waren im Test schlechter als die für das „met“-Allel homozygoten Versuchspersonen. In der fMRI-Messung wurde deutlich, dass die Aktivierung im dorsalen Cingulum bei „val“-Allel-Homozygoten deutlich höher war als bei heterozygoten Probanden und bei diesen wiederum höher als bei „met“-Allel-Homozygoten. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass das „met“-Allel wahrscheinlich durch die Modulierung des Dopaminsignals die Antwort des cingulären Kortex während der Darstellung von Konflikten verbessert (Blasi et al., 2005). Da die Aktivierung bei Blasi et al. aber nur nach richtigen Antworten gemessen wurde, kann aus diesen Daten keine Aussage getroffen werden, ob der Einfluss des COMT-Polymorphismus auch auf fehlerbezogene Aktivität gegeben ist.

Da sich der COMT-Polymorphismus auf die Funktion des cingulären Kortex auswirkt, wird in dieser Doktorarbeit unter anderem untersucht, inwieweit auch ein Einfluss auf die Fehlerverarbeitung gegeben ist.

## 2.3 Das Phosphoprotein Stathmin

### 2.3.1 Grundlagen

Sobel et al., entdeckten 1989, dass es im Zytoplasma von Hypophysen-Tumorzellen bei Ratten eine Gruppe von Proteinen gibt, deren Phosphorylierung mit der Regulierung von Prolaktinsynthese und -freisetzung durch verschiedene extrazelluläre Effektoren zusammenhängen könnte. Auch in nicht tumorös veränderten hypophysären Zellen konnten diese Proteine nachgewiesen werden. Demnach vermuteten Sobel et al., dass die Funktion dieser Proteine allgemein in der Regulierung von verschiedenen Funktionen der Zellen des Hypophysen-Vorderlappens liegen könnte, wobei die Phosphorylierung durch extrazelluläre Effektoren vermittelt wird.

Interessanterweise konnten die genannten Proteine auch in völlig anderen Zellpopulationen gefunden werden, so zum Beispiel in Myoblasten von Menschen und Tieren (Sobel et al., 1986; Toutant & Sobel, 1987).

Zwei der bereits 1986 entdeckten Phosphoproteine (Protein „7“ und Protein „8“) konnten 1989 in ähnlicher Form von Sobel et al. erneut gefunden werden, besonders zahlreich vor allem im Gehirn von Ratten. Die hier gefundenen Proteine wurden mit „P1“ und „P2“ bezeichnet. Auch in anderen Geweben konnten Sobel et al. P1 und P2 nachweisen, da die Proteine aber in besonders ausgeprägter Form im Gehirn vorkamen, konnte man bereits auf die wichtige Rolle von P1 und P2 in neuronalen Prozessen schließen. Insgesamt machen diese Proteine ca. 0,02 bis 0,04 Prozent des gesamten Proteinanteils im Rattenhirn aus (Sobel et al., 1989).

In einer zweidimensionalen Polyacrylamid-Gelelektrophorese (PAGE) zeigten P1 und P2 nahezu gleiche Wanderungseigenschaften, so dass die Vermutung nahe liegt, dass es sich hier um sehr ähnliche Proteine handelt, die sich vielleicht nur im Phosphorylierungsgrad unterscheiden (Sobel et al., 1989). Aufgrund dieser großen Ähnlichkeit benannten Sobel et al. die Proteine mit dem gleichen Namen „Stathmin“, abgeleitet vom griechischen „stathmos“ (= Relais).

Außer den genannten Phosphoproteinen P1 und P2 fanden Sobel et al. 1989 noch eine Reihe weiterer, sowohl phosphorylierter als auch unphosphorylierter Proteine mit ähnlichen Wanderungseigenschaften und gleicher Hitzestabilität wie P1 und P2: N1, N2

und P3. Aufgrund der großen Ähnlichkeit zu P1 und P2 gingen Sobel et al. davon aus, dass auch diese Proteine der Stathmin-Familie zuzurechnen sind (Sobel et al., 1989).

Um einen noch genaueren Beweis für die Zusammengehörigkeit der gefundenen Proteine zu finden, führten Sobel et al. eine Immunisierung von Hasen mit dem Protein P2 durch. Die so gewonnenen Antikörper reagierten außer mit P2 auch noch mit N1, N2, P1 und P3. Dieses Ergebnis sprach erneut dafür, dass die gefundenen Proteine zu einer Familie mit gemeinsamen antigenen Domänen gehören (Sobel et al., 1989).

Proteine aus der Stathmin-Familie können in verschiedensten Zellen gefunden werden, so zum Beispiel in Muskelzellen (Sobel et al., 1986) und Leukämie-Zellen (Morin et al., 1987). Es handelt sich also um ein ubiquitär vorhandenes Protein, das die Rolle eines intrazellulären „Relais“ spielt, welches verschiedene Signale aus dem extrazellulären Raum integrieren kann und damit die Zellfunktion, -proliferation und -differenzierung beeinflusst (Sobel et al., 1989).

Bezüglich der Funktion von Stathmin spielt vor allem die Phosphorylierung eine zentrale Rolle. Diese findet vor allem dann statt, wenn sich eine Zelle im Mitosestadium befindet (Strahler et al., 1992) und scheint essentiell für den Zellzyklus zu sein (Lawler et al., 1998). Genauer gesagt kann Stathmin die Depolymerisierung von Mikrotubuli induzieren, abhängig davon, ob es phosphoryliert ist oder nicht (Larsson et al., 1997). Für die Zelle ist das Mikrotubuli-System von zentraler Bedeutung, da es einen Bestandteil des Zytoskeletts der Zelle darstellt, Zellbewegungen ermöglicht und bei der Zellteilung den Spindelapparat bildet, der die Chromosomen zu den Zellpolen zieht. Wenn nicht phosphoryliert, kann Stathmin an freies Tubulin binden und dieses depolymerisieren. Im phosphorylierten Zustand nimmt diese Aktivität ab, weil die Interaktion mit Tubulin weniger gut möglich ist (Curmi et al., 1997; Gavet et al., 1998).

Aktuelle Studien beschäftigten sich mit dem Zusammenhang zwischen Stathmin und Angstverhalten (Shumyatsky et al., 2005). Es wurde gezeigt, dass Stathmin besonders ausgeprägt in der Amygdala vorkommt (Shumyatsky et al., 2002). Bezüglich des Angstverhaltens spielt die Amygdala eine zentrale Rolle (LeDoux, 2000), da sie in diverse neuronale Kreisläufe eingeschaltet ist, die das Angstverhalten beeinflussen. Bei Knockout-Mäusen für das Stathmin-Gen konnten Defizite bei angeborenem und erlerntem Angstverhalten nachgewiesen werden (Shumyatsky et al., 2005).

### 2.3.2 Die Rolle von Stathmin im ACC

Das menschliche Gen, das für Stathmin codiert, wird STMN 1 genannt. Canli et al. untersuchten zwei sogenannten Single-Nucleotid-Polymorphismen (SNPs), bei denen die Veränderung lediglich auf einer veränderten Base im Genom basiert. Die untersuchten SNPs werden als SNP1 (rs182455) und SNP2 (rs213641) bezeichnet (Canli et al., unveröffentlichte Daten, persönliche Kommunikation).

Zusätzlich zur Genotypisierung führten Canli et al. eine fMRI-Messung durch, in der die Aktivierung des ACC gemessen werden sollte. Das Interesse für diese Hirnregion entstand deshalb, weil Stathmin besonders stark in Amygdala-ACC-Neuronenkreisläufen exprimiert ist (Curmi et al., 1999). Da der ACC eine entscheidende Rolle in der Emotionsbildung spielt und für die interindividuellen Unterschiede emotionaler Reaktionen verantwortlich ist (Bush et al., 2000), führten Canli et al. einen sogenannten „Word Stroop Task“ durch, bei dem emotionale Wörter in verschiedenen Farben über einen Bildschirm präsentiert wurden, wobei die Probanden nur auf die Farbe der Wörter achten sollten. Dieser Test wurde durchgeführt, weil er verlässlich den ACC aktiviert (Canli et al., 2005). Während des Tests wurde die fMRI-Messung vorgenommen, um die ACC-Aktivierung zu messen.

Die Untersuchungen von Canli et al. zeigten, dass bezüglich des SNP1 Probanden ohne T-Allel („CC“) eine signifikant stärkere ACC-Aktivierung bei negativen Wörtern zeigten als Probanden mit T-Allel („TC“ und „TT“), wohingegen sich die Aktivierung bei positiven Wörtern genau umgekehrt verhielt. Der Einfluss des Stathmin-Genotyps auf die ACC-Aktivierung konnte also nachgewiesen werden.

Basierend auf den Ergebnissen von Canli et al. (unveröffentlichte Daten) wird in dieser Doktorarbeit der Einfluss des Stathmin-Genotyps auf die Fehlerverarbeitung untersucht, da hier der ACC ebenfalls eine entscheidende Rolle spielt.

### **3 Zielsetzung der Arbeit**

Die Bedeutung der ERN war in der Vergangenheit bereits Gegenstand zahlreicher Studien und Grundlage diverser Theorien im Hinblick auf die Fehlerverarbeitung (Falkenstein et al., 1991; Gehring et al., 1993; Holroyd & Coles, 2002). In verschiedenen Studien wurde nachgewiesen, dass der ACC als wesentlicher Generator der ERN anzusehen ist (Dehaene et al., 1994; Carter et al., 1998; Herrmann et al., 2004). Außerdem ist bekannt, dass bestimmte Neurotransmitter wie Dopamin, aber auch das Phosphoprotein Stathmin in den Neuronenkreisläufen des ACC besonders stark vertreten sind (Holroyd & Coles, 2002; Shumyatsky et al., 2005; Canli et al., unveröffentlichte Daten). Ergebnisse diverser Studien zeigen mögliche Konsequenzen dieser Polymorphismen im Bereich des Metabolismus der Proteine (z.B. im COMT- und im DAT-Gen) oder im Genom der Proteine selbst (z.B. Stathmin) bei verschiedenen Erkrankungen (Uhl, 1990; Singer et al., 1991; Cook et al., 1995; Morrow et al., 1995; Shumyatsky et al., 2005). Die Vermutung liegt deshalb nahe, dass die genannten Polymorphismen die Funktion des ACC und der mit ihm verbundenen Neuronenkreisläufe beeinflussen und dass folglich hiervon auch die Fehlerverarbeitung betroffen sein könnte. Die Überprüfung dieses Zusammenhangs ist das Ziel der Studie, die dieser Doktorarbeit zugrunde liegt.

In der vorliegenden Studie sollen zunächst die ERN und die Pe als EEG-Komponenten der Fehlerverarbeitung dargestellt werden. Desweiteren soll überprüft werden, inwieweit genetische Polymorphismen im dopaminergen System und im Genom des Phosphoproteins Stathmin Einfluss auf die Fehlerverarbeitung nehmen. Zu diesem Zweck wurden die Ausprägungen von ERN und Pe in Abhängigkeit von Polymorphismen im Genom der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und des Dopamintransporters (DAT) sowie im Genom von Stathmin untersucht.

## 4 Materialien und Methoden

### 4.1 Probanden

Es wurden insgesamt 178 gesunde Probanden (99 weiblich, 79 männlich) getestet. Das mittlere Alter lag bei 26.7 Jahren (SD = 7.02). Alle Probanden erklärten sich durch Ausfüllen einer Einverständniserklärung freiwillig zur Teilnahme bereit. Es handelte sich um Personen aus unterschiedlichen Berufsgruppen. Bei den gesunden Probanden lag keine neurologische oder psychiatrische Grunderkrankung vor, desweiteren wurden keine ZNS-wirksamen Medikamente eingenommen. Das Studiendesign stimmt mit der überarbeiteten Erklärung von Helsinki überein und wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt.

Für die Fragestellung dieser Doktorarbeit wurden nur gesunde Probanden ausgewählt, bei denen der Genotyp für COMT, DAT und Stathmin im Blut analysiert werden konnte und die außerdem bei Fehlerdurchgängen genügend artefaktfreie Intervalle ( $\geq 20$ ) im EEG aufweisen konnten.

Somit resultierte eine Gruppe von 157 Probanden (87 weiblich, 70 männlich) mit einem mittleren Alter von 26.9 Jahren (SD = 7.19). Die Händigkeit der Probanden wurde durch die Edinburgh-Untersuchung zur Händigkeit definiert. Von der ausgewählten Gruppe waren 149 Probanden Rechtshänder und 4 Probanden Linkshänder. Der Mittelwert der erhobenen Werte lag bei 0.89 (SD = 0.15). Die Spanne der erhobenen Werte reichte von 0.0 bis 1.0. Sowohl die Linkshänder als auch die Probanden ohne ermittelte Händigkeit (vier Probanden) in der ausgewählten Gruppe wurden zur Auswertung mit herangezogen, da sich keine signifikante Auswirkung der Händigkeit auf die ERN nachweisen ließ (Ergebnisse der Korrelationsanalyse siehe 4.2 „Elektrophysiologie“).

### 4.2 Fragebögen

Den Probanden wurden verschiedene Fragebögen vorgelegt, die vor Ort oder zu Hause auszufüllen waren. Folgende Fragebögen wurden verwendet: NEO-PI-R (Revised NEO Personality Inventory) nach P.T. Costa und Robert R. McCrae (deutsche Fassung),

Edinburgh Untersuchung zur Händigkeit, Becks Depressions-Inventar (BDI), Adult Self Report Scale (ASRS, deutsche Version), Fragebogen zu Lebensereignissen (basierend auf dem "life history calendar", Caspi et al., 1996). Fragebogen zur Befindlichkeit in der Volksschule, Wender-Utah-Rating-Scale (WURS, deutsche Version), Connors Adult ADHD Rating Scale (CAARS, deutsche Version).

Die Analyse der Fragebögen war für diese Studie nicht relevant, sie wurde aber für andere Studien herangezogen.

#### 4.3 Genanalyse

Um die Analyse der genetischen Polymorphismen durchzuführen, wurden im Verlauf der Untersuchung jedem Probanden 9ml EDTA-Blut abgenommen, welches im Labor für Klinische Psychobiologie (Leiter: Prof. Dr. med. K. P. Lesch) weiterverarbeitet wurde. Sofern es nicht möglich war, dem Probanden Blut zu nehmen, konnte auch die Möglichkeit genutzt werden, mittels eines Tupferstäbchens einen Zellabstrich der Mundschleimhaut zu entnehmen, wobei der Blutentnahme der Vorzug zu geben war. Analysiert wurden folgende Gene: Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT), Dopamin-Transporter (DAT) und Stathmin.

Die Auswahl der Stichprobe für diese Doktorarbeit wurde so getroffen, dass COMT, DAT und Stathmin analysiert werden konnten. Demnach wurden auch nur die Probanden ausgewählt, für die für jeden der drei Gene ein Genotyp analysiert werden konnte.

Die Analyse der DAT-Polymorphismen ergab beim vorliegenden Probandenkollektiv die Kombinationen „9/9“, „9/10“, „9/11“ und „10/10“.

Bezüglich der DAT-Genotypen bildete in einer ersten Einteilung der Genotyp die Grundlage für die Gruppenbildung, so dass jeder nachgewiesene Polymorphismus eine Gruppe bildete. Da der Genotyp „9/11“ allerdings nur einmal vorkam, wurden die Gruppen entsprechend einer Studie von Martinez et al. (2001) hinsichtlich der Tandem-Repeats im DAT-Gen in zwei Gruppen eingeteilt: alle Träger des 9-Allels



(Homozygote und Heterozygote) wurden zu einer Gruppe „9R“ zugeordnet, die homozygoten Träger des 10-Allels bildeten eine eigene Gruppe „10R“.

Die Aufteilung der Probanden bezüglich der DAT-Polymorphismen nach Genotypen-Gruppen, nach Martinez et al. (2001) und unter Berücksichtigung des Geschlechts zeigt Tabelle 1.

**Tabelle 1: DAT-Gruppengrößen nach Genotyp und Geschlecht**

|     |         | N  | weiblich | männlich |
|-----|---------|----|----------|----------|
| DAT | "9/9"   | 8  | 5        | 3        |
|     | "9/10"  | 52 | 25       | 27       |
|     | "9/11"  | 1  | 1        | 0        |
|     | "10/10" | 96 | 56       | 40       |
|     | 9R      | 61 | 31       | 30       |
|     | 10R     | 96 | 56       | 40       |

Anmerkung: N = Gruppengröße; DAT = Dopamintransporter, „9/9“ bis „10/10“ = DAT-Genotypen nach Anzahl der Tandem-Repeats; 9R und 10R = Gruppenbezeichnung nach Martinez et al. (2001)

Bei der Analyse der COMT-Polymorphismen konnten entsprechend einer Studie von Lachman et al. (1996) folgende Genotypen gefunden werden: A/A (met/met), G/A (val/met) und G/G (val/val). Gruppengrößen und Geschlechterverteilung zeigt Tabelle 2.

**Tabelle 2: COMT-Gruppengrößen nach Genotyp und Geschlecht**

|      |                 | N  | weiblich | männlich |
|------|-----------------|----|----------|----------|
| COMT | A/A,<br>met/met | 48 | 23       | 25       |
|      | G/A, val/met    | 78 | 47       | 31       |
|      | G/G, val/val    | 31 | 17       | 14       |

Anmerkung: N = Gruppengröße, COMT = Catechol-O-Methyl-Transferase, A/A, met/met bis G/G, val/val = COMT-Allelkombinationen

Die Gruppen sind dem Hardy-Weinberg-Gesetz entsprechend verteilt (30% A/A, 50% G/A, 20% G/G).

Der für die Analyse des Stathmin-Genotyps analysierte Single-Nucleotid-Polymorphismus (SNP) wird als SNP1 (rs182455) bezeichnet. Der Polymorphismus befindet sich -1615 Basenpaare vor dem Beginn des Transkriptionsbereichs des Exons 1a des Stathmin-Gens (STMN1).

Die genetische Analyse erfolgte mittels PCR. Hierfür wurden zunächst mit der FastPCR-Software für Microsoft Windows Primer entwickelt. Es resultierten zwei Primer:

STAT1-P1-f: 5'-tgagctgtgatctggctcttgg-3'

STAT1-P1-r: 5'-catggaacctagcaaggaacg-3'

Zur Genotypisierung wurde das ABI PRISM SNaPshot Multiplex System von Applied Biosystems, Foster City, CA, USA verwendet.

Die PCR wurde mit folgenden Komponenten durchgeführt:

|                        |       |
|------------------------|-------|
| Goldstar-Puffer 10x    | 2,5µl |
| MgCl <sub>2</sub> 25mM | 1,2µl |
| Nukleotide 2,5mM       | 1,0µl |

|                  |       |
|------------------|-------|
| STAT1-P1-f       | 1,0µl |
| STAT1-P1-r       | 1,0µl |
| DNA              | 1,5µl |
| Taq-Polymerase   | 0,8µl |
| H <sub>2</sub> O | 16 µl |

Es wurden 40 PCR-Zyklen durchgeführt. Die DNA-Denaturierung erfolgte bei 95 Grad, die Anlagerung der Primer bei 58,3 Grad. Die Elongation wurde bei 72 Grad durchgeführt.

Folgendes PCR-Produkt resultierte:

5'TGAGCTGTGATCTGGCTCTTGGGAAGGCAGCCCCACCCTAAAGAACAAGG  
 ATCAGACTGGGTGTGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCT  
 GAGACAAGAGGATTGCTTGAACCCAGGAGTTCGAGGCCAACCTGGGCAACA  
 TAGTGAGACCCTGTCTCAATTTTTTTAAGTCAAATAATAATAATAATA  
 ATAATAATAATAATAATAATAATAATAATAATAAAAAGGACAGGAATCCCACCTC  
 AAAAGCACCTTTTTATTCAAAGGCTCATTCTAGGGGAAACTTTAACCCAGCC  
 CTCTCAGTCCTCAAGCAGCTGTGAGGAGCTCGGAACATTGTCACAGACTGG  
 CAGAACCAGGCATCTCCCAACAAACCCAGAAGCCAAGTGGCATTGCTAAAA  
 AAGATTA AAAATGAACATGAGTTCTAACATCTACCGTTCCTTGCTATGGTTTC  
CATG-3'

Im Anschluss daran erfolgte die Auftrennung nach C/C, T/C und T/T durch Aufbringen auf ein Agarosegel. Folgende Komponenten wurden verwendet:

|                  |      |
|------------------|------|
| PCR-Produkt      | 10µl |
| SacI-Puffer      | 1µl  |
| Puffer 1         | 2µl  |
| H <sub>2</sub> O | 7µl  |

Die Inkubation erfolgte bei 37 Grad für 16 Stunden.

Zur Analyse des Gens Stathmin wurde entsprechend eines nicht veröffentlichten Manuskripts von Canli et al. (persönliche Kommunikation) der Polymorphismus in der Region “rs182455” ausgewertet. Es wurden zwei verschiedene Gruppeneinteilungen vorgenommen. Entsprechend der drei resultierenden Genotypen erfolgte zunächst die Unterteilung der 157 Probanden in drei Gruppen. In Anlehnung an Canli et al. wurde für die Auswertung der Daten zusätzlich eine zweite Einteilung vorgenommen. Die Einteilung erfolgte nach Probanden mit T-Allel (CT und TT) und Probanden ohne T-Allel (CC).

Das Ergebnis der Stathmin-Genotypisierung und die Aufteilung nach Geschlecht wird in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Stathmin-Gruppengrößen nach Genotyp und Geschlecht**

|          |    | N   | weiblich | männlich |
|----------|----|-----|----------|----------|
| Stathmin | CC | 44  | 22       | 22       |
|          | TC | 85  | 47       | 38       |
|          | TT | 28  | 18       | 10       |
| TC/TT    |    | 113 | 65       | 48       |

Anmerkung: N = Gruppengröße; CC, TC, TT = Stathmin-Allelkombinationen

Die Gruppen sind damit dem Hardy-Weinberg-Gesetz entsprechend verteilt (28% CC, 54% CT, 18% TT).

#### 4.4 Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen fanden in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg statt (September 2005 bis Juli 2007). Alle

Probanden wurden unter gleichen Bedingungen in einem separaten Untersuchungsraum getestet, dieser wurde während der Untersuchung abgedunkelt.

Zu Beginn der Untersuchung wurden zunächst die Kopfmaße jedes Probanden individuell ausgemessen. Die Orientierungspunkte dazu waren das Nasion, ein Punkt, der die Mitte zwischen den Augenbrauen bildet, und das Inion, eine Erhabenheit am Hinterkopf im Bereich des Os occipitale. Die Messung erfolgte im Weiteren nach den Regeln des internationalen 10-20-Systems (Jasper, 1958). Die ausgemessenen Punkte wurden im Anschluss mit einer Reinigungspaste gesäubert, um die Kopfhaut von Rückständen, die die Hautleitfähigkeit herabsetzen und den Widerstand steigern, zu befreien, um eine bessere Ableitung zu erreichen. Nun wurden die Elektroden (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, C3, C4, T5, T6, P3, P4, O1, O2, Fpz, Fz, Cz, Pz, Oz) an ihre jeweiligen Platzierungen mittels einer Creme, die zusätzlich zur besseren Leitfähigkeit beiträgt, geklebt. Zusätzlich zu den 21 Oberflächenelektroden wurde zwischen den Elektroden Fz und Cz eine Referenzelektrode (FCz) und zwischen die Elektroden Fz und Fpz eine Groundelektrode (AFz) angebracht. Um auch die Augenartefakte zu berücksichtigen, wurden am rechten Auge zwei Elektroden (lateral und unter dem Auge) und am linken Auge eine weitere Elektrode lateral angebracht. Außerdem wurde sowohl auf das rechte als auch auf das linke Mastoid (M) eine Elektrode geklebt.

Als maximaler Widerstand für alle Elektroden wurde 5 k $\Omega$  definiert. Die Daten wurden analog mit einer Frequenz von 1000 Hz und einem 32-Kanal-Verstärker aufgenommen. Gefiltert wurden die Daten mit einem Bandpass-Filter von 0,1-70 Hz.

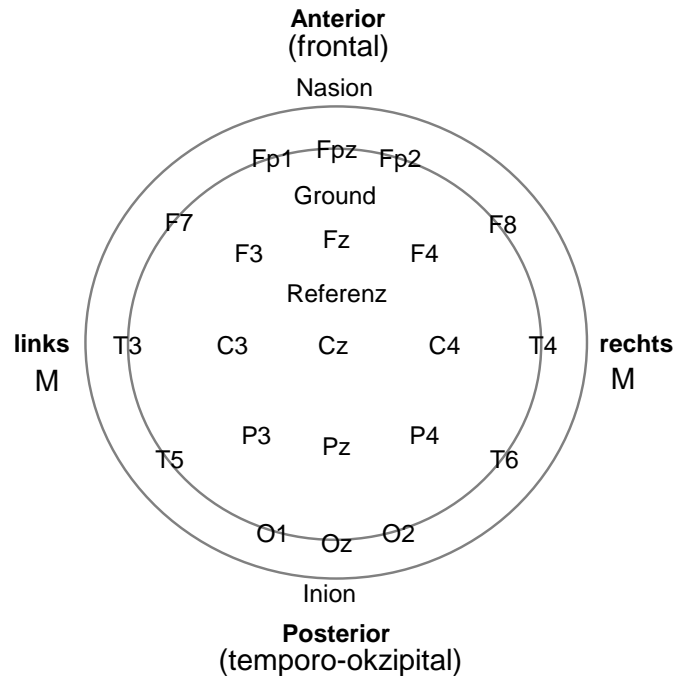


Abb. 2: Anordnung der Elektroden nach Jasper (1958)

Während der Untersuchung nahm der Proband auf einem Stuhl Platz, der sich in 1m Entfernung von einem 19-Zoll-Bildschirm befand, über den die unterschiedlichen Paradigmen präsentiert wurden. Nachdem der Raum abgedunkelt war, wurde zunächst geprüft, ob die EEG-Aufzeichnung korrekt verläuft. Wenn dies gewährleistet war, wurde die Untersuchung mit der Aufnahme eines Ruhe-EEGs begonnen, wobei der Proband aufgefordert wurde, fünf Minuten lang mit geschlossenen Augen möglichst in einer entspannten Position zu sitzen. Dabei wurde besonders darauf hingewiesen, dass Muskelanspannungen vor allem im Nacken- und Gesichtsbereich zu vermeiden sind. Im Anschluss daran folgte mittels des Programms "Presentation" die Präsentation von emotionalen Bildern, die sowohl aus positiven, negativen als auch aus neutralen Bereichen gewählt waren und dem Probanden 10 Minuten lang, jeweils ca. eine Sekunde pro Bild, präsentiert wurden, wobei die Bilder nicht direkt aufeinander folgten, sondern durch Pausen von ca. 1 Sekunde Dauer voneinander getrennt waren. Der Proband wurde angewiesen, während der gesamten Präsentation so selten wie möglich zu blinzeln und genauso wie beim vorhergehenden Teil möglichst ruhig und entspannt zu sitzen. Anschließend folgte ein modifizierter "Eriksen-flanker-Task". Im Anschluss

an dieses Paradigma wurde nochmals die Ableitung eines Ruhe-EEGs durchgeführt, danach wurden die Elektroden entfernt. Während der gesamten Testung erfolgte die kontinuierliche Ableitung eines EEG. Im Anschluss an die Untersuchung wurde dem Probanden noch ein Röhrchen EDTA-Blut zur Genbestimmung entnommen.

Die Auswertung dieser Doktorarbeit bezieht sich auf den dritten Teil der Testung. Verwendet wurde eine modifizierte Version des "Eriksen-flanker-Tasks" (Eriksen & Eriksen, 1974; in der hier verwendeten Version auch bei M. Botvinick et al., 1999). Dabei wurden dem Probanden in stetiger Abfolge durch das Programm "Presentation" fünf in einer Reihe angeordnete Pfeile in vier möglichen Kombinationen (<<<<<, >>>>>, ><<<, <>><) in Bildschirmmitte präsentiert. Die Auswahl der jeweils gezeigten Kombination erfolgte zufällig, demnach war die Wahrscheinlichkeit des Auftretens für jede Kombination 0.25. Insgesamt wurden 160 Stimuli präsentiert.

Die Pfeile wurden für 125 ms auf dem Bildschirm eingeblendet und verschwanden danach wieder. Die Aufgabe des Probanden bestand nun darin, mittels Tastendruck auf einer Tastatur anzugeben, in welche Richtung die Spitze des mittleren der fünf Pfeile gezeigt hatte, wobei für links die linke „Steuerung“-Taste (Strg) und für rechts die rechte „Steuerung“-Taste (Strg) jeweils mit dem entsprechenden Zeigefinger zu drücken war. Dabei wurde der Proband im Vorfeld darauf hingewiesen, dass so schnell und so richtig wie möglich zu antworten sei. Nach erfolgter Antwort wurde dem Probanden über ein Feedbacksignal mitgeteilt, ob seine Reaktion richtig, falsch oder zu langsam war. Bei einer richtigen Antwort wurde ein Pluszeichen, bei einer zu langsamen Antwort ein Ausrufezeichen eingeblendet. Eine zu langsame Antwort definierte sich als Tastendruck, der nach der im Testdurchlauf ermittelten individuellen Reaktionszeit erfolgte. Bei falschem Tastendruck wurde ein Minuszeichen gezeigt, unabhängig davon, ob die Antwort ausreichend schnell oder zu langsam war. Für den Tastendruck stand dem Probanden ein Zeitintervall von 2000 ms nach Pfeilpräsentation zur Verfügung. Während dieser Zeit blieb der Bildschirm schwarz. Erfolgte der Tastendruck innerhalb dieses Zeitintervalls, wurde das Feedbacksymbol mit einer Latenz von 750 ms zum Tastendruck präsentiert. Wenn kein Tastendruck erfolgte, wurde das Feedback "Taste drücken" nach 2750 ms automatisch gezeigt. Jedes der vier möglichen Feedbacks wurde für 500 ms präsentiert. Zwischen der Präsentation des Feedbacks und der folgenden

Pfeilpräsentation wurde ein variables Interstimulus-Intervall eingeschoben, welches zwischen 500 und 1000 ms variierte. Während dieser Zeit wurde ein schwarzer Bildschirm gezeigt.

Vor dem Beginn der eigentlichen Datenerhebung wurde ein Probedurchlauf mit 40 Pfeilpräsentationen durchgeführt, der einerseits dem Probanden dazu diente, sich in die Aufgabe einzuarbeiten, andererseits aber auch dazu benutzt wurde, die individuelle Reaktionszeit des Probanden zu definieren. Für den Probedurchlauf wurde zunächst eine durchschnittliche Reaktionszeit-Deadline von 500 ms angenommen. Somit wurden alle Reaktionszeiten innerhalb des Probedurchlaufs, die länger als 500 ms dauerten, mit einem Ausrufezeichen bewertet. Ansonsten galten die gleichen Bedingungen wie bei der eigentlichen Datenerhebung. Im Anschluss an die Probemessung erfolgte die Berechnung der individuellen Reaktionszeit des Probanden, wobei die Reaktionszeiten aller richtigen Antworten gemittelt wurden und die daraus resultierende Reaktionszeit als Basis für die folgende Messung verwendet wurde.

Die folgende Testung bestand, genauso wie der Probedurchlauf, aus oben beschriebener Präsentation der fünf Pfeile, wobei der Test in zwei Abschnitte à ca. 10 min unterteilt wurde. Nach Ablauf der ersten 10 min pausierte die Präsentation und der Proband hatte die Möglichkeit zu einer zweiminütigen Pause. Diese konnte auch manuell durch Tastendruck vorzeitig abgebrochen werden, sofern dies vom Probanden so gewünscht wurde. Sofern das nicht der Fall war, startete der zweite Durchgang automatisch nach zwei Minuten.

Während der gesamten Präsentation erfolgte die Ableitung des EEG, wobei jeweils durch Trigger in der Aufzeichnung markiert wurde, wann Pfeilpräsentation, Tastendruck und Feedback erfolgten. Damit eine möglichst gute EEG-Aufzeichnung gewährleistet werden konnte, wurde der Proband im Vorfeld genau instruiert. Besonders wichtig hierbei waren, dass Augenzwinkern möglichst unterdrückt wurde und eine entspannte Sitzhaltung gewährleistet war.



#### 4.5 Auswertung der EEG-Daten

Zur Analyse der EEG-Daten wurde das Programm „Brain Vision Analyzer“ Version 1.05 verwendet.

Zunächst erfolgte die Verschaltung der Augenelektroden (Linear Derivation). Dazu wurden die beiden Elektroden jeweils seitlich des linken bzw. rechten Auges (EOGLS und EOGRS) bipolar verschaltet (EOGH), genauso wurde mit den Elektroden EOGRU und Fp2 verfahren (EOGV). Dies ermöglichte die Ableitung eines Elektro-Okulogramms, welches dazu diente, die Artefakte in der EEG-Ableitung, die zum Beispiel durch Muskelaktivität entstanden sind, herauszurechnen.

Im nächsten Schritt wurde eine Korrektur der durch die Augenartefakte verursachten Veränderungen im EEG durchgeführt (Ocular correction, Gratton et al., 1983). Die somit geschätzte absolute Hirnaktivierung beinhaltetete danach weniger Artefakte, so dass weniger Segmente artefaktbedingt ausgeschlossen werden mussten.

Anschließend wurde offline eine neue Referenz definiert, indem alle Aktivierungen über alle Kanäle zu jedem Zeitpunkt gemittelt wurden. Die neue Referenz wurde als „Average reference“ bezeichnet.

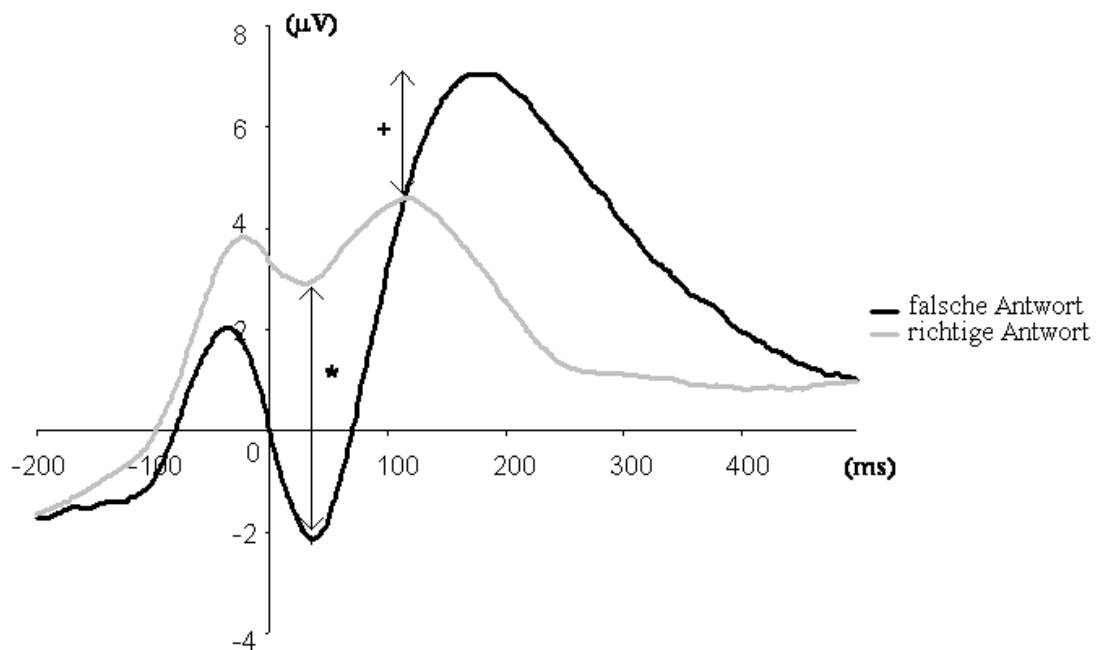
Im Anschluss erfolgte eine Einteilung der Daten in Segmente bezüglich richtiger und falscher Antworten. Jedes Segment umfasste einen Zeitraum von 200 ms vor bis 500 ms nach dem Tastendruck, also insgesamt von 700 ms.

Im nächsten Schritt wurden alle Segmente ausgeschlossen, in denen Artefakte vorhanden waren. Als Artefakte wurden Ausschläge definiert, die über 100 mV oder unter -100 mV lagen bzw. Unterschiede von mehr als 100 mV von einem zum nächsten Zeitpunkt.

Anschließend wurden alle Segmente für richtige bzw. falsche Antworten zu ereigniskorrelierten Potentialen gemittelt. Für jeden Probanden resultierte so für jede Elektrode und pro Bedingung „richtig“ bzw. „falsch“ ein ereigniskorreliertes Potential.

Eine Baseline-Korrektur wurde durchgeführt, im Anschluss daran wurde die ERN automatisch ermittelt als Negativität in einem Zeitfenster von -35 bis 108 ms bezogen auf den Tastendruck, die Pe wurde ebenfalls automatisch identifiziert als Positivität im Bereich von 110 bis 450 ms. Die Berechnung der ERN bzw. der Pe erfolgte wie bei Falkenstein et al. (1991) aus der Differenz des negativsten bzw. positivsten Peaks über Cz bei falschen und richtigen Antworten im angegebenen Zeitfenster. Die Elektrode Cz

wurde gewählt, da hier die Differenz der hirnelektrischen Aktivität zwischen falschen und richtigen Antworten am größten war und somit ERN und Pe am deutlichsten sichtbar wurden. Für jede Versuchsperson wurden alle vorhandenen Fehlerdurchgänge und damit auch jeweils die ERN und Pe addiert und gemittelt, um das Hintergrundrauschen zu verringern, so dass für jede Person am Ende eine ERN/Pe resultierte. Für die folgende Grafik wurden die EEG-Daten aller Probanden gemittelt, so dass zu jedem Zeitpunkt der mittlere Messwert aller Probanden dargestellt ist.



*Abb. 3: EEG-Verlauf nach richtigen und falschen Antworten; \* = Differenz der negativsten Peaks (entspricht ERN), + = Differenz der positivsten Peaks (entspricht Pe)*

#### 4.6 Statistische Auswertung

Für alle statistischen Berechnungen in dieser Doktorarbeit wurde das Programm “SPSS” Version 15.0 für Windows verwendet.

#### 4.6.1 Fehleranzahl, Reaktionszeiten

Die Fehleranzahl wurde mit Hilfe der Marker, die bei der Aufzeichnung des EEGs gesetzt wurden, ermittelt. Bezüglich der Reaktionszeiten wurden zunächst mittels deskriptiver Statistik die mittleren Reaktionszeiten nach Geschlechtern und Genotypen getrennt berechnet. Zusätzlich wurde danach differenziert, ob eine richtige Antwort nach einem Fehler oder nach einer ebenfalls richtigen Antwort gegeben wurde. Die resultierenden Reaktionszeiten wurden getrennt berechnet und als “post-error” (PE) und “post-correct” (PC) bezeichnet. Aus den vorliegenden Daten wurden anschließend die absoluten Häufigkeiten der Fehler berechnet, danach erfolgte die Berechnung der Häufigkeiten bei Frauen und Männern und bezüglich der Aufteilung nach den unterschiedlichen Genotypen. Im Anschluss kam eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) zur Anwendung, um zu prüfen, ob zwischen Fehlerzahl und Geschlecht bzw. Genotyp ein signifikanter Zusammenhang besteht. Hinsichtlich der Reaktionszeiten wurde zunächst allgemein mittels ANOVA die Signifikanz zwischen Reaktionszeit und Geschlecht bzw. Genotyp berechnet. Eine deskriptive Statistik hinsichtlich der mittleren Werte von PE und PC nach Geschlecht bzw. Stathmin-Genotypen wurde berechnet. Der Unterschied zwischen PC und PE wurde mit Hilfe eines T-Tests auf Signifikanz geprüft. Im Rahmen einer Varianzanalyse wurde eine abhängige Variable “Bedingung” (PE und PC) definiert. Der Haupteffekt dieser Variable wurde durch einen T-Test ermittelt. Die Interaktion zwischen der Variable “Bedingung” und den Faktoren Geschlecht bzw. Genotyp wurde durch eine multivariate Varianzanalyse ermittelt. Post-hoc-T-Tests wurden nicht durchgeführt, da kein signifikanter Effekt der Interaktionen nachzuweisen war.

#### 4.6.2 Elektrophysiologische Daten

Zunächst wurde mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA) der Einfluss des Faktors “Geschlecht” auf die ERN geprüft. Ebenfalls mittels ANOVA wurde getestet, ob sich die Gruppenaufteilung nach verschiedenen Genotypen auf die ERN auswirkt. In gleicher Weise wurde bezüglich der Pe verfahren. Zur weiteren Analyse signifikanter Ergebnisse wurden post-hoc T-Tests verwendet.

#### 4.6.3 Korrelationen

Die Korrelation nach Pearson wurde verwendet, um nach signifikanten Zusammenhängen zwischen ERN, Reaktionszeit, Fehleranzahl, PE und Händigkeit zu untersuchen.

#### 4.6.4 Genotypen

Analysiert wurden die oben beschriebenen Genotypen für COMT (Catechol-O-Methyltransferase), DAT (Dopamintransporter) und Stathmin. Dazu wurde zunächst mittels einer deskriptiven Statistik eine Einteilung in Gruppen nach den Genotypen basierend auf den entsprechenden Polymorphismen vorgenommen (Gruppengrößen siehe 3.3 "Genanalyse").

Wie bereits oben erwähnt, wurde im Anschluss getestet, inwieweit sich die Genotyp-Gruppen bezüglich ERN und Pe voneinander unterscheiden. Hierzu wurde eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) verwendet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Verhaltensdaten

#### 5.1.1 Fehleranzahl

Die Fehlerzahl variierte im Bereich von 21 bis 181 Fehlern mit einem Mittelwert von 58.3 Fehlern (SD = 33.77). Im Durchschnitt lag die Fehlerzahl dabei bei den Frauen bei 54.5 Fehlern (SD = 32.76) und bei den Männern bei 63.1 Fehlern (SD = 34.63). Der Unterschied zwischen Männern und Frauen war allerdings nicht signifikant ( $F[1, 155] = 2.55, p = 0.11$ ). Bezüglich der Gruppeneinteilung nach Genotypen ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Fehlerzahl sowohl für die Stathmin-Dreiteilung ( $F[2,154] < 1$ ) als auch für die Zweiteilung ( $F[1,155] = 1.68, p = 0.2$ ). Auch die unterschiedlichen COMT-Polymorphismen zeigten keinen Einfluss auf die Fehlerzahl ( $F[2, 154] < 1$ ). Gleiches gilt für die DAT-Polymorphismen ( $F[1, 155] < 1$ ). Deskriptive Daten bezüglich Mittelwert und Standardabweichung der Fehlerzahlen in den verschiedenen Gruppen sind Tabelle 4 und Tabelle 5 zu entnehmen.

**Tabelle 4: Fehlerzahl der COMT- und DAT-Gruppen**

|              |    | COMT            |                 |              | DAT   |       |
|--------------|----|-----------------|-----------------|--------------|-------|-------|
|              |    | A/A,<br>met/met | G/A,<br>val/met | G/G, val/val | 9R    | 10R   |
| Fehleranzahl | M  | 57.77           | 60.46           | 53.87        | 59.46 | 57.63 |
|              | SD | 34.85           | 33.45           | 33.51        | 35.9  | 32.52 |

Anmerkung: COMT = Catechol-O-Methyl-Transferase, DAT = Dopamin-Transporter, A/A, met/met bis G/G, valval = COMT-Allelkombinationen, 9R und 10R = DAT- Allelkombinationen, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

**Tabelle 5: Fehlerzahl der Stathmin-Gruppen**

|              |    | CC    | TC    | TT    | TC/TT |
|--------------|----|-------|-------|-------|-------|
| Fehleranzahl | M  | 52.75 | 60.12 | 61.71 | 60.51 |
|              | SD | 32.54 | 34.2  | 34.52 | 34.13 |

Anmerkung: CC, TC, TT = Stathmin-Allelkombinationen, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

### 5.1.2 Reaktionszeiten

Die gemessenen Reaktionszeiten lagen zwischen 269.55 ms und 689.95 ms, der Mittelwert für alle 157 Probanden lag bei 452.73 ms (SD = 52.05 ms). Bei den Frauen lag die durchschnittliche Reaktionszeit bei 456.53 ms (SD = 50.11 ms), die Männer hatten eine durchschnittliche Reaktionszeit von 448 ms (SD = 54.35 ms), waren damit aber nicht signifikant schneller als die Frauen ( $F[1,155] = 1.04, p = 0.31$ ). Bezüglich der Genotypen konnte ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf die Reaktionszeit nachgewiesen werden. Weder für die Stathmin-Zweiteilung ( $F[1,155] = 2.23, p = 0.14$ ) noch für die Stathmin-Dreiteilung ( $F[2,154] = 1.64, p = 0.2$ ) zeigten sich signifikante Unterschiede. Der Einfluss der COMT-Polymorphismen auf die Reaktionszeit war ebenfalls nicht signifikant ( $F[2, 154] = 1.28, p = 0.28$ ), entsprechendes gilt für den Einfluss der DAT-Polymorphismen ( $F[1, 155] < 1$ ).

Deskriptive Daten hinsichtlich der Reaktionszeiten zeigen Tabelle 6 und Tabelle 7.

**Tabelle 6: Reaktionszeiten der COMT- und DAT-Gruppen**

|                 |    | COMT            |                 |              | DAT    |        |
|-----------------|----|-----------------|-----------------|--------------|--------|--------|
|                 |    | A/A,<br>met/met | G/A,<br>val/met | G/G, val/val | 9R     | 10R    |
| Reaktionszeiten | M  | 460.6           | 446.18          | 457.01       | 448.94 | 455.14 |
|                 | SD | 59.09           | 49.46           | 45.92        | 61.24  | 45.43  |

Anmerkung: COMT = Catechol-O-Methyl-Transferase, DAT = Dopamin-Transporter, A/A, met/met bis G/G, val/val = COMT-Allelkombinationen, 9R und 10R = DAT-Allelkombinationen, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

**Tabelle 7: Reaktionszeiten der Stathmin-Gruppen**

|                 |    | CC     | TC     | TT     | TC/TT  |
|-----------------|----|--------|--------|--------|--------|
| Reaktionszeiten | M  | 462.62 | 451.73 | 440.19 | 448.87 |
|                 | SD | 61.67  | 47.99  | 45.86  | 47.53  |

Anmerkung: CC, TC, TT = Stathmin-Allelkombinationen, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Außerdem wurde getrennt analysiert, ob eine richtige Antwort nach einem Fehler („post error“, PE) oder nach einer ebenfalls richtigen Antwort („post correct“, PC) gegeben wurde. Der Mittelwert der Bedingung „PE“ lag bei 472.7 ms (SD = 62.82 ms), der Mittelwert der Bedingung „PC“ bei 449.01 ms (SD = 51.69 ms). Der Unterschied zwischen PE und PC war hoch signifikant ( $F[1, 155] = 92.52, p < .01$ ), die Reaktionszeit nach einem Fehler war also signifikant länger als nach einer richtigen Antwort. Die Frauen lagen im Hinblick auf die Bedingung „PE“ im Mittel bei 479.2 ms (SD = 61.73 ms), der Mittelwert für die Bedingung „PC“ lag bei 452.66 ms (SD = 49.71 ms). Bei den Männern lag der Mittelwert der Bedingung „PE“ bei 464.63 ms (SD = 63.68 ms), der Mittelwert der Bedingung „PC“ lag bei 444.49 ms (SD = 54.06 ms). Ein

Haupteffekt „Geschlecht“ zeigte sich nicht ( $F[1, 155] = 1.62, p = 0.21$ ), ein signifikanter Effekt „Bedingung x Geschlecht“ ließ sich ebenfalls nicht nachweisen ( $F[1, 155] = 2.07, p = 0.15$ ). Deskriptive Daten bezüglich der Geschlechterverteilung zeigt Tabelle 8.

**Tabelle 8: PE und PC nach Geschlecht**

|    |    | weiblich | männlich |
|----|----|----------|----------|
| PE | M  | 479.2    | 464.63   |
|    | SD | 61.73    | 63.68    |
| PC | M  | 452.66   | 444.49   |
|    | SD | 49.71    | 54.06    |

Anmerkung: PE = „post error“, PC = „post correct“, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung



Bezüglich der Reaktionszeiten für PE und PC konnte für keinen Genotyp ein signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Im Hinblick auf den Einfluss der COMT-Polymorphismen zeigte sich weder ein Haupteffekt „COMT“ ( $F[2, 154] = 1.22, p = 0.3$ ) noch ein Effekt „Bedingung x COMT“ ( $F[2, 154] < 1$ ). Deskriptive Daten sind Tabelle 9 zu entnehmen.

**Tabelle 9: PE und PC in den verschiedenen COMT-Gruppen**

|    |    | COMT            |              |              |
|----|----|-----------------|--------------|--------------|
|    |    | A/A,<br>met/met | G/A, val/met | G/G, val/val |
| PE | M  | 480.25          | 465.99       | 477.9        |
|    | SD | 70.35           | 59.2         | 59.47        |
| PC | M  | 457.69          | 441.96       | 453.32       |
|    | SD | 59.2            | 48.63        | 45.44        |

Anmerkung: COMT = Catechol-O-Methyl-Transferase, A/A, met/met bis G/G, val/val = COMT-Allelkombinationen, PE = „post error“, PC = „post correct“, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Ein Einfluss der DAT-Polymorphismen konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden (Haupteffekt „DAT“:  $F[1, 155] < 1$ ; „Bedingung x DAT“:  $F[1, 155] < 1$ ). Deskriptive Daten sind in Tabelle 10 enthalten.

**Tabelle 10: PE und PC in den verschiedenen DAT-Gruppen**

|    |    | DAT    |        |
|----|----|--------|--------|
|    |    | 9R     | 10R    |
| PE | M  | 469.74 | 474.58 |
|    | SD | 72.38  | 56.24  |
| PC | M  | 445.26 | 451.4  |
|    | SD | 60.53  | 45.37  |

Anmerkung: DAT = Dopamin-Transporter, 9R und 10R = DAT-Allel-Kombinationen, PE = „post error“, PC = „post correct“, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Ein Haupteffekt „Stathmin“ konnte für die Dreiteilung nach Genotypen nicht nachgewiesen werden ( $F[2, 154] = 2.01, p = 0.14$ ). Für die Zweiteilung zeigte sich lediglich eine Tendenz, auch hier wurde aber kein definitiver Haupteffekt „Stathmin“ deutlich ( $F[1, 155] = 3.07, p = 0.08$ ). Ein Effekt „Bedingung x Genotyp“ konnte für Stathmin ebenfalls weder für die Dreiteilung ( $F[2, 154] = 1.06, p = 0.35$ ) noch für die Zweiteilung ( $F[1, 155] = 1.95, p = 0.17$ ) gezeigt werden. Deskriptive Daten zeigt Tabelle 11.

**Tabelle 11: PE und PC in den verschiedenen Stathmin-Gruppen**

|    |    | CC     | TC     | TT     | TC/TT  |
|----|----|--------|--------|--------|--------|
| PE | M  | 487.59 | 470.14 | 457.07 | 466.9  |
|    | SD | 73.73  | 57.5   | 56.8   | 57.35  |
| PC | M  | 458.95 | 447.73 | 437.29 | 445.14 |
|    | SD | 60.37  | 48.01  | 46.38  | 47.62  |

Anmerkung: CC, TC, TT = Stathmin-Allelkombinationen, PE = „post error“, PC = „post correct“; M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

## 5.2 Elektrophysiologie

### 5.2.1 Die „Ne/ERN“

Da in der ausgewählten Stichprobe vier Probanden ohne ermittelte Händigkeit enthalten sind und außerdem weitere vier Probanden, die nach eigenen Angaben Rechtshänder, aber in der Edinburgh Untersuchung zur Händigkeit Linkshänder waren, war zu Beginn der Auswertung wichtig, den Einfluss der Händigkeit auf die ERN-Amplitude zu überprüfen. Es zeigte sich, dass ERN und Händigkeit nicht miteinander korrelierten ( $r = 0.02, p = 0.81$ ), so dass auch Linkshänder und Probanden ohne bekannte Händigkeit in die Auswertung aufgenommen werden konnten.

Um die Negativität im Zeitfenster von -35 bis 108 ms bezogen auf den Tastendruck genauer untersuchen zu können, wurde zunächst jeweils der negativste Peak nach richtigen bzw. nach falschen Antworten pro Versuchsperson getrennt analysiert. Deskriptive Daten hierzu zeigt Tabelle 12.

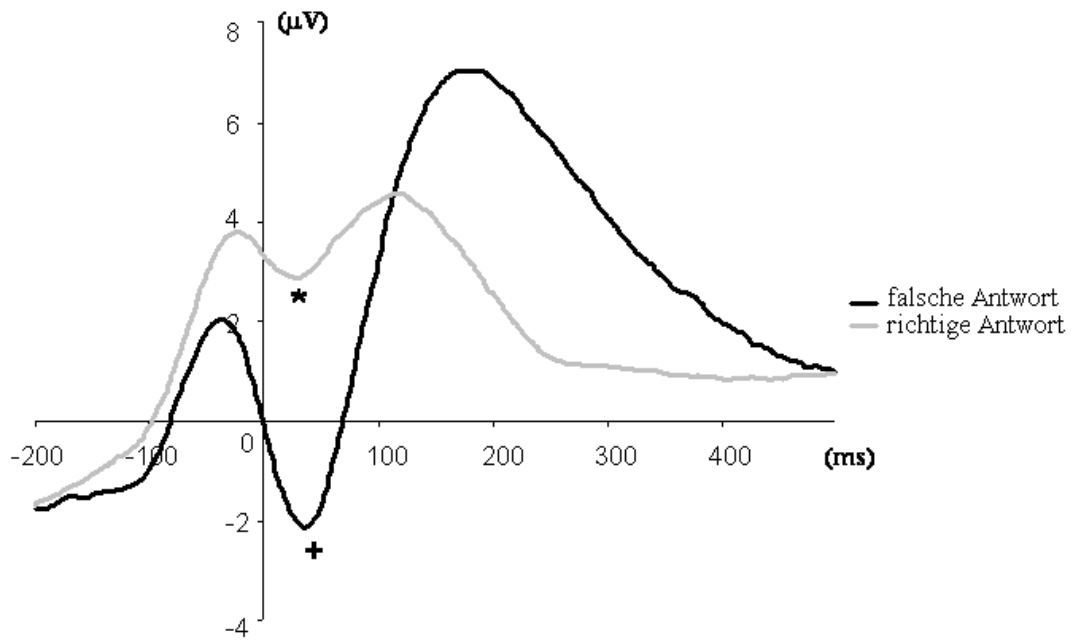
**Tabelle 12: negativster Peak (Amplitude in  $\mu\text{V}$ ) im Zeitfenster -35 bis 108 ms nach den Bedingungen „richtige Antwort“ und „falsche Antwort“**

|      |    | Minimum | Maximum | M     | SD   |
|------|----|---------|---------|-------|------|
| Peak | RA | -10.74  | 13.5    | 1.66  | 3.56 |
|      | FA | -19.5   | 5.88    | -3.08 | 4.2  |

Anmerkung: M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, RA = richtige Antwort, FA = falsche Antwort

Bezogen auf die Bedingung „richtige Antwort“ lag der negativste Peak hoch signifikant im positiven Bereich ( $t[156] = 5.83, p < .01$ ), man kann hier also nicht von einer Negativität im eigentlichen Sinne sprechen. Der negativste Peak nach der Bedingung „falsche Antwort“ lag dagegen hoch signifikant im negativen Bereich ( $t[156] = -9.2, p < .01$ ). Die Auswertung mit den baseline-korrigierten Werten brachte entsprechende Ergebnisse (Bedingung „richtige Antwort“:  $t[156] = 5.11, p < .01$ ; Bedingung „falsche Antwort“:  $t[156] = -11.2, p < .01$ ).

Damit waren die Amplituden nach falschen Antworten signifikant größer als nach richtigen Antworten ( $t[156] = 18.91, p < .01$ ; baseline-korrigiert:  $t[156] = 15.27, p < .01$ ).



*Abb. 4: negativster Peak nach richtigen und falschen Antworten gemittelt über alle Probanden; \* = negativster Peak nach richtigen Antworten, + = negativster Peak nach falschen Antworten*

Hinsichtlich der Latenz des negativsten Peaks, also dem zeitlichen Abstand zwischen Tastendruck und dem Peak, zeigten sich die in Tabelle 13 enthaltenen deskriptiven Daten.

**Tabelle 13: Latenz des negativsten Peaks nach den Bedingungen „richtige Antwort“ und „falsche Antwort“ (Latenz in ms)**

|        |    | Minimum | Maximum | M     | SD    |
|--------|----|---------|---------|-------|-------|
| Latenz | RA | -35     | 107     | 21.36 | 45.1  |
|        | FA | -35     | 98      | 31.59 | 23.25 |

Anmerkung: M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, RA = richtige Antwort, FA = falsche Antwort

Damit war die Latenz nach richtigen Antworten hoch signifikant kürzer als nach falschen Antworten ( $t[156] = -2.79, p < .01$ ).

Anschließend wurde für alle Probanden die Differenz aus dem negativsten Peak nach richtigen und dem nach falschen Antworten berechnet. Das Ergebnis dieser Differenz wurde als „ERN“ bezeichnet. Demnach wurden alle Berechnungen, die die Bezeichnung „ERN“ enthalten, mit der beschriebenen Differenz durchgeführt.

Bezogen auf alle 157 Probanden zeigte sich eine mittlere ERN-Amplitude von  $-4.74 \mu\text{V}$  ( $\text{SD} = 3.14 \mu\text{V}$ ). Es wurden Amplituden in einem Bereich von  $-16.33 \mu\text{V}$  bis  $1.41 \mu\text{V}$  gemessen.

Bei der Analyse nach Geschlecht zeigte sich bei den Frauen eine mittlere Amplitude von  $-4.47 \mu\text{V}$  ( $\text{SD} = 3.01 \mu\text{V}$ ) und bei den Männern eine mittlere Amplitude von  $-5.07 \mu\text{V}$  ( $\text{SD} = 3.29 \mu\text{V}$ ), die Männer hatten also eine geringgradig höhere ERN-Amplitude als die Frauen. Dieser Unterschied erwies sich allerdings nicht als signifikant ( $F[1,155] = 1.4, p = 0.24$ ).

Hinsichtlich des DAT-Polymorphismus zeigte die „9R“-Gruppe eine mittlere ERN von  $-4.7 \mu\text{V}$  ( $\text{SD} = 3.35 \mu\text{V}$ ), die ERN der „10R“-Gruppe lag im Mittel bei  $-4.77 \mu\text{V}$  ( $\text{SD} = 3.02 \mu\text{V}$ ). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $F[1,155] = 1.16, p = 0.89$ ).

Die Auswertung der ERN in Abhängigkeit der COMT-Polymorphismen ergab die in Tabelle 14 dargestellten Mittelwerte und Standardabweichungen.

**Tabelle 14: ERN-Amplituden der COMT-Gruppen**

|     |    | COMT            |              |              |
|-----|----|-----------------|--------------|--------------|
|     |    | A/A,<br>met/met | G/A, val/met | G/G, val/val |
| ERN | M  | -4.77           | -4.73        | -4.71        |
|     | SD | 3.37            | 2.97         | 3.3          |

Anmerkung: COMT = Catechol-O-Methyl-Transferase, A/A, met/met bis G/G, val/val = COMT-Allelkombinationen, ERN = error-related negativity, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Wie aus der Tabelle 14 bereits ersichtlich ist, lagen die ERN-Amplituden der drei Gruppen sehr nahe beieinander, außerdem waren die Standardabweichungen sehr groß. Dementsprechend konnte auch hier kein signifikanter Effekt der COMT-Polymorphismen auf die ERN gezeigt werden ( $F[2,154] < 1$ ).

Die deskriptiven Daten der Auswertung bezüglich der ERN-Amplituden in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Stathmin-Genotypen sind Tabelle 15 zu entnehmen. In der Tabelle 15 enthalten sind die Daten sowohl für die Aufteilung nach Genotypen als auch für die Aufteilung nach Canli et al. (persönliche Kommunikation).

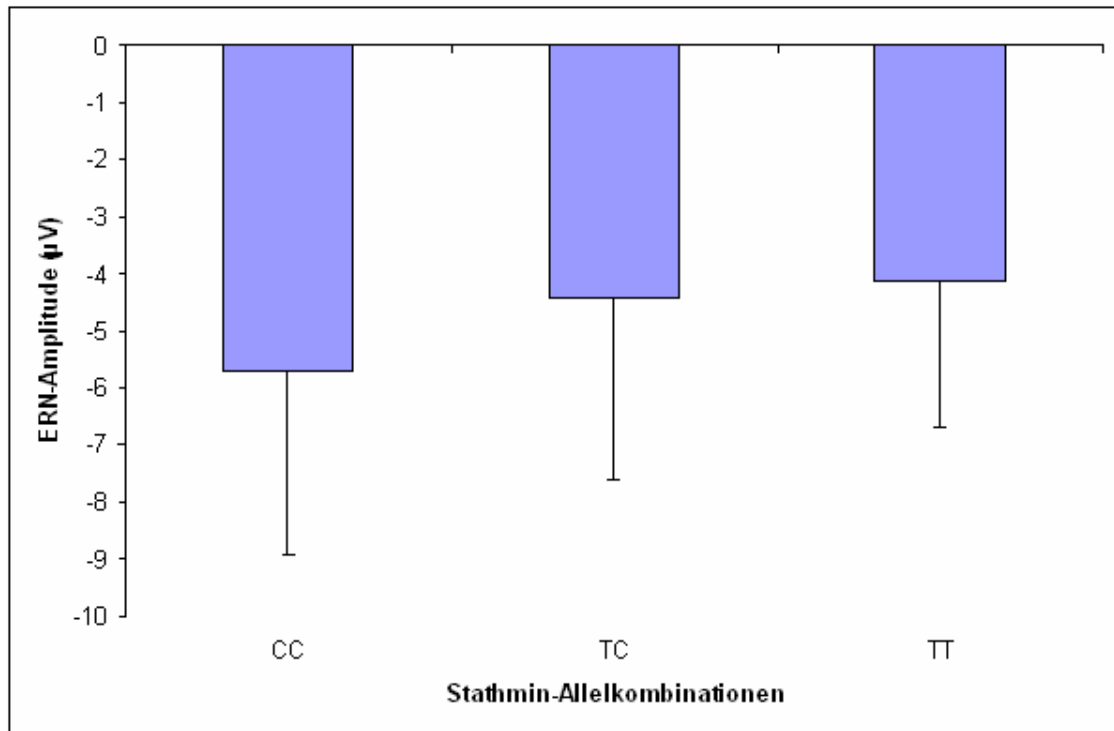
**Tabelle 15: ERN-Amplituden der Stathmin-Gruppen**

|     |    | Stathmin |       |       |       |
|-----|----|----------|-------|-------|-------|
|     |    | CC       | TC    | TT    | TC/TT |
| ERN | M  | -5.71    | -4.43 | -4.15 | -4.36 |
|     | SD | 3.22     | 3.2   | 2.54  | 3.04  |

Anmerkung: CC, TC, TT = Stathmin-Allelkombinationen; ERN = error-related negativity; M = Mittelwert, SD = Standardabweichung



Zunächst wurde die Aufteilung nach Genotypen ausgewertet, es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $F[2,154] = 3.12, p < .05$ ). Anschließend durchgeführte post-hoc-T-Tests zeigten einen signifikanten Unterschied bezüglich der ERN-Amplitude zwischen den Gruppen CC und TC ( $t[127] = -2.16, p < .05$ ), ebenfalls zwischen den Gruppen CC und TT ( $t[70] = -2.17, p < .05$ ), allerdings nicht zwischen den Gruppen TC und TT ( $t[111] = -0.42, p = 0.68$ ).



*Abb. 5: ERN-Amplituden der Stathmin-Gruppen (Mittelwert der jeweiligen Gruppe mit Standardabweichung)*

Im nächsten Schritt wurde die gleiche Auswertung für die Aufteilung nach Canli et al. durchgeführt, wobei sich hier ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (CC und TC/TT) zeigte ( $F[1,155] = 6.09, p < .05$ ).

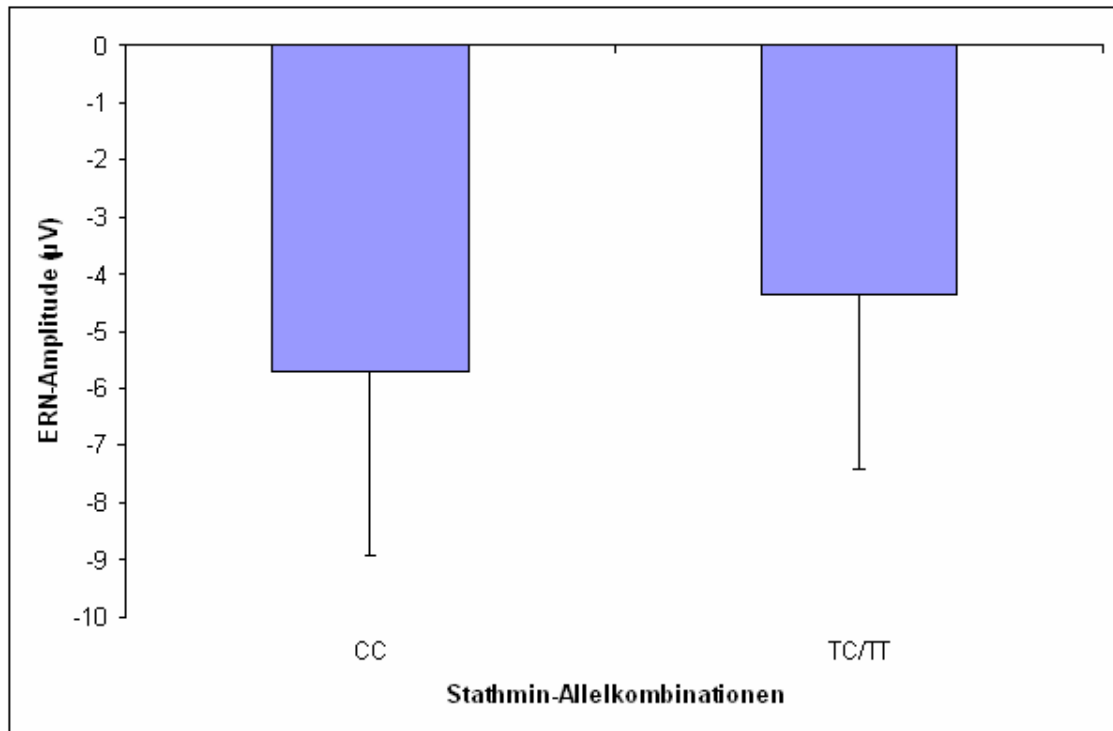


Abb. 6: ERN-Amplituden der Stathmin-Gruppen nach Canli et al. (Mittelwert der jeweiligen Gruppe mit Standardabweichung)

Die im Anschluss durchgeführte Auswertung mit den baseline-korrigierten EEG-Daten zeigte allerdings, dass die Ergebnisse bezüglich des Einflusses der Stathmin-Polymorphismen auf die ERN-Amplitude nicht sehr stabil sind. Der signifikante Effekt für die Aufteilung in drei Stathmin-Gruppen konnte mit den baseline-korrigierten Daten nicht mehr gezeigt werden ( $F[2, 154] = 2.15, p = 0.18$ ), hinsichtlich der Gruppeneinteilung nach Canli et al. zeigte sich zwar weiterhin eine Tendenz, ein signifikanter Effekt auf die ERN konnte aber auch hier nicht mehr nachgewiesen werden ( $F[1, 155] = 2.97, p = 0.09$ ).

### 5.2.2 Die „Pe“

Genauso wie bei der ERN war auch bei der Analyse der Pe zunächst wichtig zu überprüfen, ob die Händigkeit einen Einfluss auf die Ausprägung der Pe-Amplitude hat. Die beiden Werte zeigten keine Korrelation ( $r = 0.03$ ,  $p = 0.75$ ), so dass auch hier alle Probanden mit in die Auswertung genommen werden konnten.

Entsprechend des Vorgehens bei der Auswertung der ERN wurde auch bei der Pe zunächst nach falschen und richtigen Antworten getrennt der positivste Peak in einem Zeitfenster von 110 bis 450 ms analysiert. Deskriptive Daten zeigt Tabelle 16.

**Tabelle 16: positivster Peak (Amplitude in  $\mu\text{V}$ ) im Zeitfenster von 110 bis 450 ms nach den Bedingungen „richtige Antwort“ und „falsche Antwort“**

|      |    | Minimum | Maximum | M    | SD   |
|------|----|---------|---------|------|------|
| Peak | RA | -1.07   | 15.27   | 5.4  | 2.89 |
|      | FA | 1.39    | 21.55   | 8.68 | 3.48 |

Anmerkung: M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, RA = richtige Antwort, FA = falsche Antwort

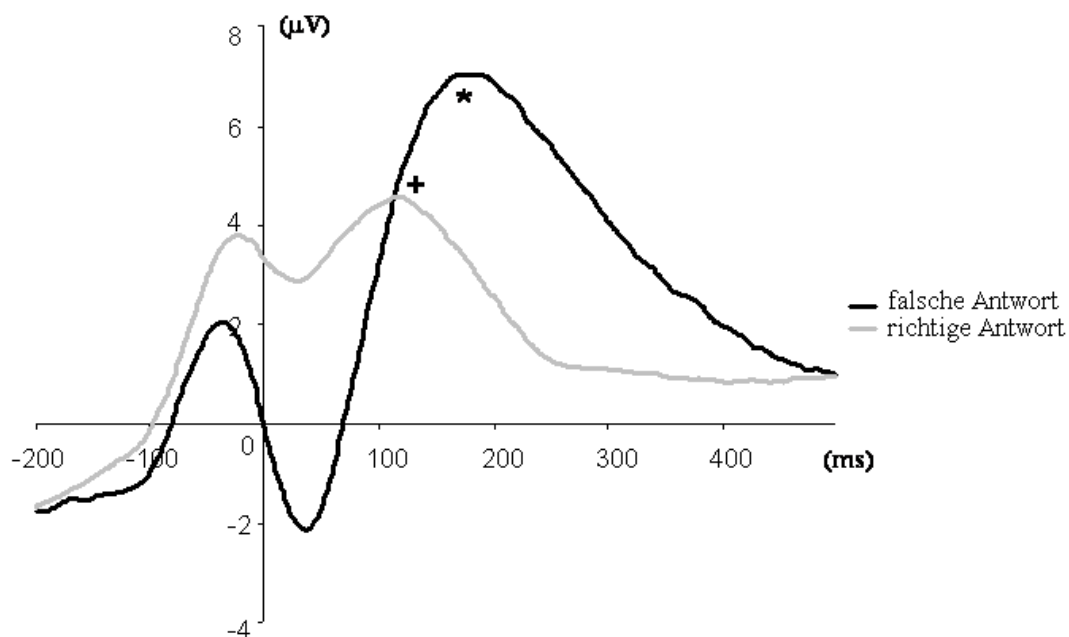
Die Auswertung der Daten zeigte, dass die Positivität sowohl nach der Bedingung „richtige Antwort“ als auch nach der Bedingung „falsche Antwort“ hoch signifikant im positiven Bereich lag. Tabelle 17 zeigt die ermittelten t-Werte und Irrtumswahrscheinlichkeiten.

**Tabelle 17: t-Werte und Irrtumswahrscheinlichkeiten für den Unterschied zwischen der Positivität nach der Bedingung „falsche Antwort“ bzw. „richtige Antwort“**

|    | t[156] | p     | t[156] bc | p bc  |
|----|--------|-------|-----------|-------|
| RA | 23.37  | < .01 | 16.67     | < .01 |
| FA | 31.29  | < .01 | 32.48     | < .01 |

Anmerkung: t[156] = t-Wert, p = Irrtumswahrscheinlichkeit, bc = baseline-korrigiert, RA = richtige Antwort, FA = falsche Antwort

Die Amplitude der Positivität nach richtigen Antworten war hoch signifikant kleiner als die Amplitude nach falschen Antworten ( $t[156] = -13.31, p < .01$ ; baseline-korrigiert:  $t[156] = -16.07, p < .01$ ).



*Abb. 7: positivster Peak nach richtigen und falschen Antworten gemittelt über alle Probanden; \* = positivster Peak nach falschen Antworten, + = positivster Peak nach richtigen Antworten*

Deskriptive Daten bezüglich der Latenz der Positivität zeigt Tabelle 18.

**Tabelle 18: Latenz des positivsten Peaks nach den Bedingungen „richtige Antwort“ und „falsche Antwort“ (Latenz in ms)**

|        |    | Minimum | Maximum | M      | SD    |
|--------|----|---------|---------|--------|-------|
| Latenz | RA | 110     | 449     | 157.67 | 81.44 |
|        | FA | 110     | 449     | 204.08 | 74.94 |

Anmerkung: M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, RA = richtige Antwort, FA = falsche Antwort

Die Latenz der Positivität war nach richtigen Antworten hoch signifikant kürzer als nach falschen Antworten ( $t[156] = -6.42, p < .01$ ).

Analog zur ERN wird die Bezeichnung „Pe“ im Folgenden immer für die Differenz zwischen dem positivsten Peak nach richtigen Antworten bzw. nach falschen Antworten verwendet.

Die mittlere Pe-Amplitude aller 157 Probanden lag bei  $3.28 \mu\text{V}$  ( $SD = 3.1 \mu\text{V}$ ), es wurden Werte in einem Bereich von  $-3.73 \mu\text{V}$  bis  $12.34 \mu\text{V}$  gemessen.

Bei der getrennten Betrachtung nach Geschlecht zeigte sich eine mittlere Pe von  $3.21 \mu\text{V}$  bei den Frauen ( $SD = 3.22 \mu\text{V}$ ) und eine mittlere Pe von  $3.37 \mu\text{V}$  bei den Männern ( $SD = 2.94 \mu\text{V}$ ). Aufgrund der geringen Differenz und der großen Standardabweichungen war dieser Unterschied allerdings nicht signifikant ( $F[1,155] < 1$ ).

Die mittlere Pe im Hinblick auf die DAT-Polymorphismen lag für die „9R“-Gruppe bei  $2.89 \mu\text{V}$  ( $SD = 3.36 \mu\text{V}$ ), die „10R“-Gruppe zeigte eine mittlere Pe von  $3.53 \mu\text{V}$  ( $SD = 2.9 \mu\text{V}$ ). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden ( $F[1,155] = 1.63, p = 0.2$ ).

Bezüglich der COMT-Polymorphismen zeigten sich signifikant unterschiedliche Pe-Amplituden zwischen den Gruppen ( $F[2,154] = 4.51, p < .05$ ). Dabei war die Pe-Amplitude in der A/A-Gruppe nicht signifikant kleiner als in der G/A-Gruppe ( $t[124] = -0.32, p = 0.75$ ), aber hoch signifikant kleiner als in der G/G-Gruppe ( $t[77] = -3.1, p < .01$ ). Die G/A-Gruppe zeigte signifikant kleinere Pe-Amplituden als die G/G-Gruppe ( $t[107] = -2.54, p < .05$ ). Deskriptive Daten können aus Tabelle 19 entnommen werden.

**Tabelle 19: Pe-Amplituden der COMT-Gruppen**

|    |    | COMT            |              |              |
|----|----|-----------------|--------------|--------------|
|    |    | A/A,<br>met/met | G/A, val/met | G/G, val/val |
| Pe | M  | 2.82            | 3            | 4.74         |
|    | SD | 2.5             | 3.33         | 2.97         |

Anmerkung: COMT = Catechol-O-Methyl-Transferase, A/A bis G/G = COMT-Allelkombinationen, Pe = error positivity, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

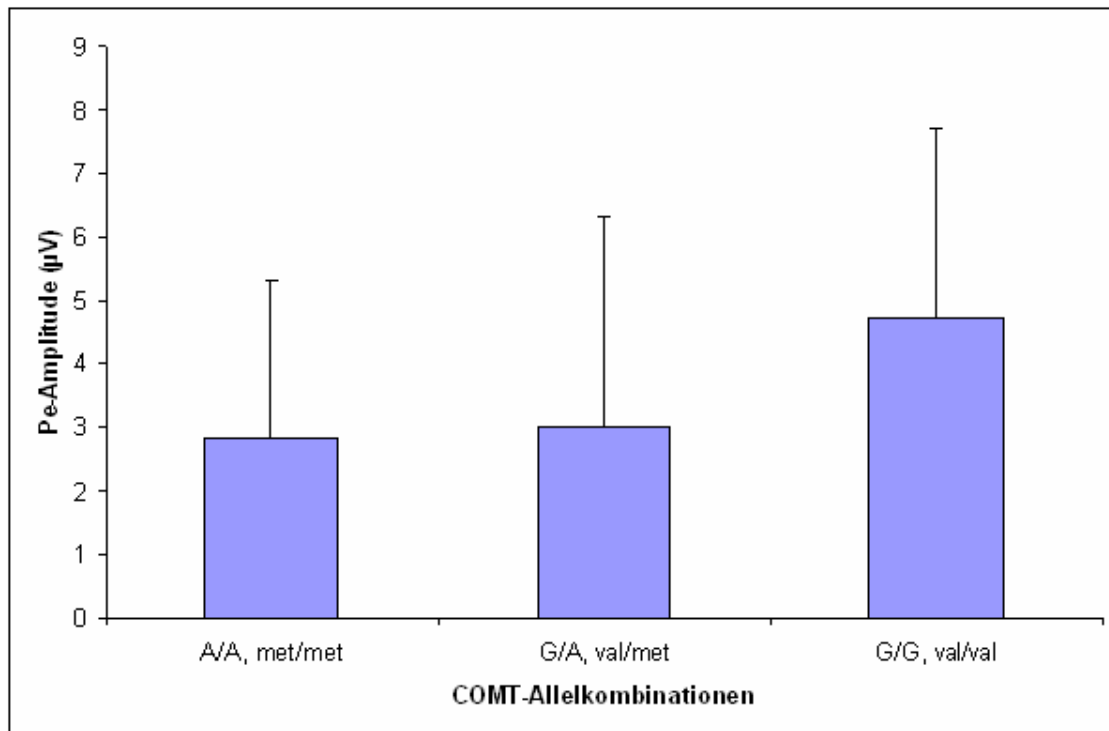


Abb. 8: Pe-Amplituden der COMT-Gruppen (Mittelwert der jeweiligen Gruppen mit Standardabweichung)

Die Analyse der baseline-korrigierten EEG-Daten zeigte sogar einen hoch signifikanten Einfluss der COMT-Polymorphismen auf die Pe-Amplitude ( $F[2, 154] = 5.24, p < .01$ ). Dabei zeigte die A/A-Gruppe hoch signifikant kleinere Pe-Amplituden als die G/G-Gruppe ( $t[77] = -2.92, p < .01$ ), genauso wie die G/A-Gruppe ( $t[107] = -2.98, p < .01$ ). Der Unterschied zwischen der A/A-Gruppe und der G/A-Gruppe war nicht signifikant ( $t[124] = 0.27, p = 0.79$ ).

Die Analyse des Effekts der Stathmin-Genotypen auf die Pe zeigte weder für die Aufteilung in zwei ( $F[1, 155] = 1.01, p = 0.32$ ) noch für die Aufteilung in drei Gruppen ( $F[2, 154] < 1$ ) einen signifikanten Effekt. Tabelle 20 zeigt die Ergebnisse.

**Tabelle 20: Pe-Amplituden der Stathmin-Gruppen**

|    |    | Stathmin |      |      |       |
|----|----|----------|------|------|-------|
|    |    | CC       | TC   | TT   | TC/TT |
| Pe | M  | 3.68     | 2.99 | 3.57 | 3.13  |
|    | SD | 3.32     | 3.1  | 2.7  | 3     |

Anmerkung: CC, TC, TT = Stathmin-Allelkombinationen, Pe = error positivity, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung



### 5.3 Korrelationen

#### Korrelation zwischen ERN und Fehlerzahl

Die ERN und die Fehlerzahl korrelierten hoch signifikant miteinander ( $r = 0.47$ ,  $p < .01$ ). Demnach war die ERN umso negativer, je geringer die Fehlerzahl der Probanden war.

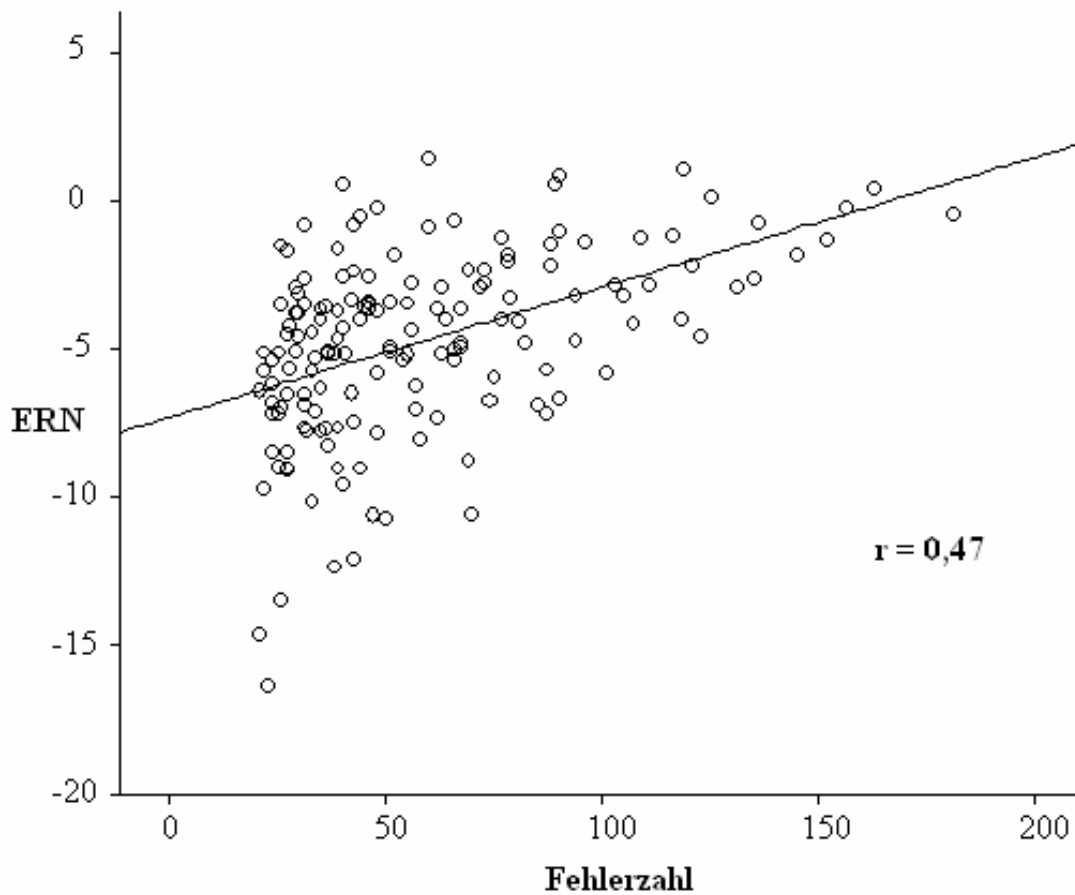


Abb. 9: Zusammenhang zwischen ERN und Fehlerzahl ( $r = \text{Korrelationskoeffizient}$ )

### Korrelation zwischen Pe und Fehlerzahl

Die Fehlerzahl korrelierte mit der Pe hoch signifikant ( $r = -0.34$ ,  $p < .01$ ). Somit wurde die Pe-Amplitude umso kleiner, je mehr Fehler gemacht wurden.

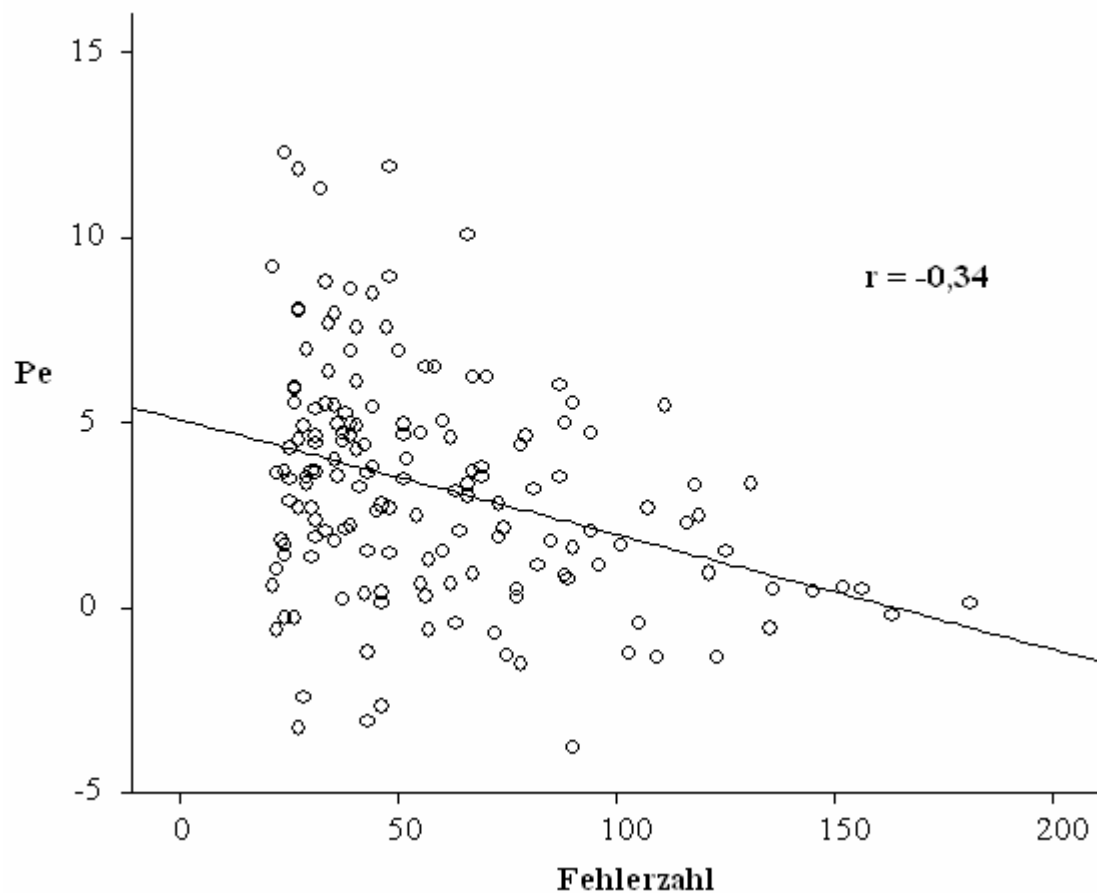
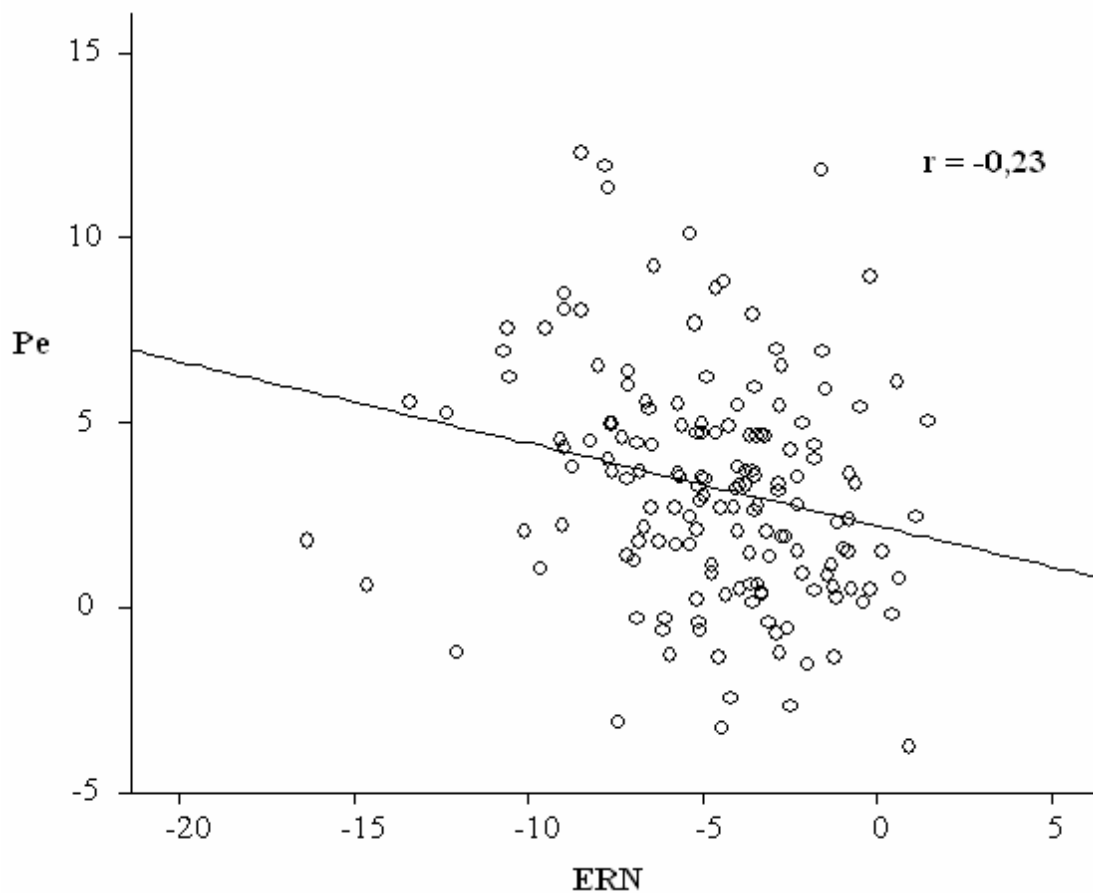


Abb. 10: Zusammenhang zwischen Pe und Fehlerzahl ( $r =$  Korrelationskoeffizient)

### Korrelation zwischen ERN und Pe

Der Zusammenhang zwischen ERN und Pe erwies sich als hoch signifikant ( $r = -0.23$ ,  $p < .01$ ). Die ERN war also umso negativer, je positiver die Pe war.



*Abb. 11: Zusammenhang zwischen Pe und ERN ( $r$  = Korrelationskoeffizient)*

### Korrelation zwischen ERN und Reaktionszeit

Zwischen ERN und Reaktionszeit konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden ( $r = 0.02$ ,  $p = 0.98$ ).

## 6 Diskussion

### 6.1 Diskussion der Verhaltensdaten

Hinsichtlich der Fehleranzahl zeigten die Männer im Durchschnitt etwas mehr Fehler als die Frauen. Dieser Geschlechtsunterschied war aber nicht signifikant, woraus man schließen kann, dass die gestellte Aufgabe von keinem der beiden Geschlechter besser bearbeitet werden konnte und somit geschlechtsunabhängig gestellt war. Auch der Genotyp scheint bei der Bearbeitung der Aufgabe keine Rolle zu spielen, da weder der Polymorphismus im COMT-Gen, noch der im DAT- oder Stathmin-Gen einen signifikanten Einfluss auf die Fehlerzahl zeigte.

Genauso wie bei der Fehleranzahl konnte auch bei den Reaktionszeiten kein signifikanter Geschlechterunterschied nachgewiesen werden. Die Männer reagierten lediglich geringfügig schneller als die Frauen. Die gemessenen Reaktionszeiten unterschieden sich auch nicht bezüglich der unterschiedlichen Genotyp-Gruppen, so dass nicht davon auszugehen ist, dass durch die verschiedenen Polymorphismen die Reaktionsfähigkeit beeinflusst wird.

Ein eindeutiger Unterschied wurde bei der Betrachtung der Reaktionszeit bei einer richtigen Antwort nach einem Fehler („post-error“, PE) beziehungsweise nach einer richtigen Antwort („post-correct“, PC) sichtbar. Nachdem ein Fehler gemacht wurde, zeigten die Probanden im nächsten Durchgang eine signifikant längere Reaktionszeit als nach einer richtigen Antwort. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass eine falsche Antwort die Versuchsperson dazu motivierte, im nächsten Durchgang genauer zu arbeiten und so zukünftig die Fehlerwahrscheinlichkeit zu reduzieren. Dieses Streben nach größtmöglicher Richtigkeit auf Kosten der Geschwindigkeit spiegelt sich in der längeren Reaktionszeit wider. Diese Annahme unterstützt die Theorie von Gehring et al. (1993), die von der ERN als Komponente eines Systems für Fehleridentifikation und –vermeidung ausgeht. Es zeigte sich, dass diese Beobachtung geschlechtsunabhängig galt, sowohl Männer als auch Frauen haben also die gleiche Tendenz, aufgetretene Fehler in der Zukunft möglichst zu vermeiden. Auch die unterschiedlichen Polymorphismen hatten keinen Einfluss. Die Beobachtung von Blasi et al. (2005), dass „val“ – Homozygote mehr Fehler machen und insgesamt eine schlechtere Bearbeitung von Aufgaben zeigen, konnte hier also nicht bestätigt werden.

Bezüglich der PE zeigte sich eine Korrelation mit der Fehlerzahl einer Versuchsperson. Die Reaktionszeit nach einem Fehler war demnach umso länger, je weniger Fehler ein Proband machte. Diese Beobachtung deutet ebenfalls darauf hin, dass Personen, die mehr auf Genauigkeit achten und deshalb weniger Fehler machen, nach einem Fehler noch stärker auf die Richtigkeit der Antworten achten, wodurch sich die Reaktionszeit verlängert.

## 6.2 Diskussion der elektrophysiologischen Daten

### 6.2.1 Ne/ERN-Ergebnisse

Die Studienlage zur ERN ist mittlerweile sehr umfassend, allerdings wird der Begriff „ERN“ nicht in jeder Studie bedeutungsgleich verwendet, was die Vergleichbarkeit der Daten erschwert. Gehring et al. (1993) definierten die ERN als Differenz der mittleren Amplitude in einem Zeitfenster von 50 ms zu einem Zeitpunkt, der 100 ms nach dem Beginn der EMG-Messung lag und der durchschnittlichen Amplitude einer Baseline innerhalb 50 ms direkt vor Beginn der EMG-Messung. Falkenstein et al. (1991) berechnen die ERN aus der Differenzwelle zwischen richtigen und falschen Antworten, in einem späteren Artikel (Falkenstein et al., 2000) allerdings definierten sie die ERN wiederum als negativsten Peak in einem Zeitfenster von null bis 160 ms nach dem Tastendruck bei falschen Antworten, da sie der Meinung waren, dass ERPs im Allgemeinen zwischen richtigen und falschen Antworten differieren (Hohnsbein et al., 1998) und so durch Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen richtigen und falschen Antworten die Differenzwelle deformiert werden könnte (Falkenstein et al., 2000), was zu einer eingeschränkten Interpretierbarkeit dieser Wellen führt. In dieser Studie wurde die ERN ebenfalls als Differenz berechnet, allerdings mit dem Unterschied, dass keine Differenzwelle in einem bestimmten Zeitintervall gebildet wurde, sondern lediglich die negativsten Peaks nach richtigen und falschen Antworten in einem Zeitfenster von -35 bis 108 ms bezogen auf den Tastendruck voneinander subtrahiert wurden.

Bevor die ERN als Differenz zwischen dem negativsten Peak nach richtigen und nach falschen Antworten berechnet wurde, wurden zunächst die negativsten Amplituden getrennt nach richtigen und falschen Antworten analysiert.

Es zeigte sich, dass die Negativität nach falschen Antworten mit einer mittleren Amplitude von  $-3.08 \mu\text{V}$  ( $\text{SD} = 4.2 \mu\text{V}$ ) signifikant größer war als nach richtigen Antworten, bei denen eine mittlere Amplitude von  $1.66 \mu\text{V}$  ( $\text{SD} 3.56 \mu\text{V}$ ) gemessen werden konnte, wobei man bei diesem Messwert nicht mehr von einer „Negativität“ im eigentlichen Sinne sprechen kann. Hinsichtlich der Latenzen zwischen Tastendruck und Negativität zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen richtigen und falschen Antworten, wobei die Latenzen bei richtigen Antworten mit einem Mittelwert von  $21.36 \text{ ms}$  ( $\text{SD} = 45.1 \text{ ms}$ ) signifikant kürzer waren als bei falschen Antworten mit einem Mittelwert von  $31.59 \text{ ms}$  ( $\text{SD} = 23.25 \text{ ms}$ ). Damit war die Latenz zwischen Tastendruck und negativsten Peak im Vergleich zu anderen Studien deutlich kürzer. Ein Grund hierfür liegt wohl wiederum in der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Daten, da zum Beispiel bei Gehring et al. (1993) die Latenzmessung nicht ab dem Tastendruck, sondern mit Beginn der EMG-Aktivität gemessen wurde. Vidal et al. (2000) gehen davon aus, dass zwischen EMG-Beginn und Tastendruck ca.  $50 \text{ ms}$  liegen, die somit in dieser Studie zu den gemessenen  $31.59 \text{ ms}$  addiert werden müssten, da eine EMG-Messung hier nicht stattgefunden hat. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache würde man eine Latenz von ca.  $80 \text{ ms}$  erhalten, was mit den Daten von Gehring et al. ungefähr übereinstimmen würde. Allerdings ist hier die Vergleichbarkeit nur beschränkt möglich, da Gehring mit einer Differenzwelle rechnet, wohingegen in dieser Studie zur Analyse der Latenzen nur die ERPs nach falschen Antworten herangezogen wurden. Eine Studie von Dehaene et al. (1994) analysierte ebenfalls nur die ERPs nach falschen Antworten und fand einen negativen Peak bei ca.  $70 \text{ ms}$ , wobei hier der Beginn der Latenzmessung wiederum mit dem Tastendruck definiert war, so dass die Addierung der  $50 \text{ ms}$  wegfällt und erneut ein deutlicher Latenzunterschied zu den in der vorliegenden Studie gemessenen Daten besteht. Worauf dieser Unterschied zurückzuführen ist, lässt sich nur vermuten. Eventuell könnte ein Grund dafür im verwendeten Paradigma liegen. Gehring et al. (1993) verwendeten ebenfalls einen Eriksen-flanker-Task, allerdings mit den Buchstaben „S“ und „H“ anstelle der Pfeildarstellungen im Paradigma dieser Studie, Falkenstein et al. (1991) arbeiteten

ebenfalls mit Buchstaben („F“ und „J“), ebenso Bernstein et al. (1995) („H“, „K“, „S“, „C“). Dehaene et al. (1994) verwendeten einen Test, bei dem die Versuchsperson je nach dem Wert einer präsentierten Zahl mit Tastendruck antworten musste. Das in der hier vorliegenden Studie verwendete Paradigma präsentierte Pfeile in Form eines modifizierten Eriksen-Flanker-Tasks (siehe auch M. Botvinick et al., 1999) und unterscheidet sich somit von den in anderen Studien verwendeten Tests. Somit könnte man vermuten, dass die Pfeildarstellung den ACC schneller aktiviert und der negative Peak nach Fehlern deshalb mit kürzerer Latenz zum Tastendruck auftritt.

Die Berechnung der ERN als Differenz des negativsten Peaks nach richtigen und nach falschen Antworten zeigte eine mittlere ERN von  $-4.74 \mu\text{V}$  ( $\text{SD} = 3.14 \mu\text{V}$ ). Die Amplitude ist damit im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien (Falkenstein et al., 1991; Gehring et al., 1993; Holroyd & Coles, 2002) relativ gering ausgeprägt. Eine Studie von Luu et al. (2000) führte jedoch zu vergleichbaren ERN-Amplituden. Allerdings ergibt sich, ähnlich wie bei den Latenzen, auch bei den Amplituden das Problem der Vergleichbarkeit, da die verschiedenen Studien unterschiedliche Berechnungen für die ERN zu Grunde legen, so dass man hier lediglich sagen kann, dass die Ergebnisse in eine gemeinsame Richtung deuten.

In verschiedenen Studien der Vergangenheit wurden unterschiedliche Einflussfaktoren auf die ERN diskutiert. Nach der Theorie von Gehring et al. (1993) hängt die ERN-Amplitude vor allem davon ab, ob eine Versuchsperson besonders auf Genauigkeit oder auf Schnelligkeit achtet, wobei bei der Genauigkeitsbedingung höhere ERN-Amplituden gemessen werden können. Bernstein et al. (1995) waren der Meinung, dass die ERN-Amplitude besonders durch den Grad der Gleichheit zwischen richtiger und tatsächlich gegebener Antwort beeinflusst wird, genauer gesagt konnten Bernstein et al. zeigen, dass mit steigender Ungleichheit größere ERN-Amplituden nachgewiesen werden konnten.

Hinsichtlich der Einflussfaktoren auf die ERN-Amplitude konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass mit steigender Fehlerzahl eine Abnahme der ERN-Amplitude beobachtet werden kann. Je mehr Fehler also gemacht werden, desto kleiner ist die ERN des betreffenden Probanden. Ausgehend davon, dass durch die EEG-Messung elektrische Hirnpotentiale gemessen werden, kann man davon ableiten, dass mit steigender Fehlerzahl die Aktivierung des ACC sinkt. Dieses Ergebnis deutet in die

gleiche Richtung wie die Theorie von Gehring et al. (1993), dass Personen, die weniger Fehler machen und somit genauer arbeiten, auch eine höhere ERN-Amplitude aufweisen als Personen, die weniger auf Genauigkeit achten und demzufolge kleinere Amplituden zeigen. Es könnte aber auch möglich sein, dass mit zunehmender Fehlerzahl eine Gewöhnung an den Reiz „Fehler“ stattfindet, so dass mit steigender Zahl eine geringere ACC-Aktivierung resultiert und somit auch kleinere ERN-Amplituden gemessen werden.

Nach Auffassung von Gehring et al. (1993) misst man bei Versuchspersonen, die anstelle der Genauigkeit mehr auf Schnelligkeit achten, kleinere ERN-Amplituden. Deshalb wurde in dieser Studie der Zusammenhang zwischen Reaktionszeit und ERN-Amplitude untersucht, da man nach der Theorie von Gehring et al. (1993) mit steigender Reaktionszeit kleinere ERN-Amplituden erwarten könnte. Allerdings konnte diese Vermutung durch die Ergebnisse der Auswertung nicht bestätigt werden. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen Reaktionszeit und ERN-Amplitude. Dies könnte daran liegen, dass die individuelle Reaktionszeit nicht nur von der Anzahl der gemachten Fehler oder von der Einstellung zu einer falschen Antwort abhängig ist, sondern noch von anderen intraindividuellen Faktoren beeinflusst wird. Die ERN wird zwar auch von unterschiedlichen Komponenten beeinflusst, ist aber doch vor allem ein fehlerspezifisches Korrelat. Durch solche unterschiedlichen Einflussfaktoren könnte also die fehlende Korrelation erklärbar sein.

### 6.2.2 Pe-Ergebnisse

Genauso wie bei der ERN hängt die Vergleichbarkeit der Pe-Ergebnisse auch von den unterschiedlichen Berechnungen in verschiedenen Studien ab. Falkenstein et al. (1991) bezeichneten als Pe den positiven Peak in einem Zeitfenster von 500 bis 700 ms nach dem Stimulus beziehungsweise 150 bis 350 ms nach dem Tastendruck, berechnet aus einer Differenzwelle zwischen richtigen und falschen Antworten. Auch Nieuwenhuis et al. (2001) verwendeten die Differenzwelle als Grundlage der Darstellung. Analog der Berechnungen zur ERN wurde in einer weiteren Studie von Falkenstein et al. (2000) die Pe nicht mehr aus der Differenzwelle, sondern lediglich aus den Daten nach falschen Antworten in einem Zeitfenster von 200 bis 500 ms nach Tastendruck berechnet. Es



wird also erneut klar, dass auch bei der Pe die Daten nur eingeschränkt vergleichbar sind.

In dieser Studie wurde die Pe, genauso wie die ERN, als Differenz aus dem positivsten Peak nach falschen und dem nach richtigen Antworten in einem Zeitfenster von 110 bis 450 ms nach dem Tastendruck definiert.

Bevor die Pe als Differenz berechnet wurde, wurde zunächst für richtige und falsche Antworten getrennt die Latenz und die Amplitude des positivsten Peaks im angegebenen Zeitfenster analysiert.

Bezüglich der Amplituden des positivsten Peaks zeigten sich nach richtigen Antworten mit  $5.4 \mu\text{V}$  ( $SD = 2.89 \mu\text{V}$ ) signifikant kleinere Amplituden als nach Fehlern mit  $8.68 \mu\text{V}$  ( $SD = 3.48 \mu\text{V}$ ). Dieses Ergebnis entspricht den bereits erhobenen Daten hinsichtlich der Pe (Falkenstein et al., 1991; Falkenstein et al., 2000; Nieuwenhuis et al., 2001) und deutet darauf hin, dass es sich hier ebenfalls um ein Korrelat der Fehlerverarbeitung handelt.

Die Latenz des positivsten Peaks nach falschen und nach richtigen Antworten unterschied sich ebenfalls signifikant. Nach einer richtigen Antwort war der positivste Peak durchschnittlich bei  $157.67 \text{ ms}$  ( $SD = 81.44 \text{ ms}$ ) zu finden, nach einem Fehler zeigte sich der positivste Peak dagegen erst nach  $204.08 \text{ ms}$  ( $SD = 74.94 \text{ ms}$ ). Es zeigt sich zwar, wie auch bei der Amplitudenmessung, dass bei Fehlern ein deutlicher Unterschied im Vergleich zu richtigen Antworten auftritt, im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien, die die Pe aus den EKP-Daten nach falschen Antworten analysieren, wird allerdings deutlich, dass zum Beispiel Falkenstein et al. (2000) und Frank et al. (2007) die Pe zu einem späteren Zeitpunkt finden. Die von Nieuwenhuis et al. (2001) erhobenen Daten dagegen zeigen allerdings ähnliche Werte nach falschen Antworten wie die hier durchgeführte Studie. Trotz unterschiedlicher Latenzen kommen sowohl Nieuwenhuis et al. als auch Frank et al. zu dem Ergebnis, dass es sich bei der Pe am ehesten um ein Korrelat der bewussten Wahrnehmung und Verarbeitung eines Fehlers handelt. Die hier erhobenen Daten widersprechen dieser Theorie nicht.

Desweiteren muss auch bemerkt werden, dass in dieser Studie die EEG-Daten, auf deren Basis die Pe erhoben wurde, von der Elektrode Cz stammen, wohingegen in anderen Studien (Falkenstein et al., 2000; Frank et al., 2007) die EEG-Daten der Pz-Elektrode verwendet wurden, da manche Autoren der Meinung sind, dass der Ursprung der Pe

eher parietal zu finden sei (Falkenstein et al., 1991; Falkenstein et al., 2000), wohingegen andere Autoren einen gemeinsamen Ursprung von ERN und Pe im ACC vermuten (Herrmann et al., 2004; O'Connell et al., 2007). In dieser Studie wurde die Cz-Elektrode verwendet, weil hier die deutlichsten Amplituden gemessen werden konnten. Aufgrund der Tatsache, dass die erhobenen Daten jedoch im Vergleich zu anderen Ergebnissen, die auf Daten der Pz-Elektrode beruhen (Falkenstein et al., 2000; Frank et al., 2007), kürzere Latenzen zeigen, liegt es nahe, dass hier zwar der gleiche Prozess dargestellt ist, aber aufgrund der unterschiedlichen Lokalisation der Datenerhebung Unterschiede hinsichtlich der zeitlichen Ableitung entstehen. Für diese Erklärung sprechen auch die Ergebnisse von Nieuwenhuis et al. (2001), die außer den Pz-Daten auch EKPs der Cz-Daten analysierten und für Cz ähnliche Latenzen wie in der hier vorliegenden Studie finden konnten. Gleiches gilt für Herrmann et al. (2004), die ebenfalls Daten der Cz-Elektrode analysierten und ähnliche Ergebnisse präsentierten. Es ist also wahrscheinlich, dass die hier erhobenen Daten denen aus anderen Studien entsprechen und der zeitliche Unterschied hinsichtlich des Auftretens der Pe durch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Elektroden verursacht wurde.

Die Berechnung der Pe als Differenz aus dem positivsten Peak nach falschen und richtigen Antworten zeigte eine mittlere Pe-Amplitude von 3.28  $\mu\text{V}$  (SD = 3.1  $\mu\text{V}$ ). Der Wert ist damit im Vergleich zu anderen Studien eher gering ausgeprägt (Davies et al., 2001; Nieuwenhuis et al., 2001). Die Vergleichbarkeit ist hier allerdings eingeschränkt, da die Berechnung der Pe in anderen Studien nicht exakt der Berechnung der hier vorliegenden Studie entspricht.

Bei der Auswertung der Daten zeigte sich eine hoch signifikante Korrelation zwischen der Fehlerzahl und der Pe. Je mehr Fehler eine Versuchsperson machte, desto kleiner war die Pe-Amplitude. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Betrachtung der Pe als Ausdruck der subjektiven, bewussten Fehlerbewertung, wie auch schon Falkenstein et al. (2000) vermuteten, da eine Versuchsperson wahrscheinlich mit steigender Fehlerzahl dem einzelnen Fehler zunehmend weniger Bedeutung beimisst beziehungsweise dass eine Person, die mehr Fehler macht, den einzelnen Fehler weniger emotional bewertet und demnach eine kleinere Pe die Folge ist.

## 6.3 Diskussion des Einflusses der Genotypen

### 6.3.1 Einfluss auf die Ne/ERN

Nach aktueller Auffassung wird die ERN als Komponente der Fehlerverarbeitung im ACC generiert. Hierbei spielt der Neurotransmitter Dopamin bei der Auslösung der ERN (Holroyd et al., 2003) beziehungsweise beim Lernen aus Fehlern (Klein et al., 2007) eine wichtige Rolle. Das Phosphoprotein Stathmin wird vor allem in Neuronenkreisläufen, in die auch der ACC eingebunden ist, exprimiert (Curmi et al., 1999). Die Vermutung liegt deshalb nahe, dass Veränderungen sowohl im dopaminergen System als auch im Genom von Stathmin Veränderungen in der Fehlerverarbeitung hervorrufen könnten. Um diese Vermutung zu überprüfen, wurde zunächst der Einfluss des Dopamin-Transporters (DAT) untersucht. Da dieser die Wiederaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt in die Vesikel steuert, kann man vermuten, dass hier durch einen Polymorphismus ein Effekt auf die Fehlerverarbeitung auftreten könnte. Die Probanden wurden nach einer Studie von Martinez et al. (2001) nach den analysierten Genotypen in zwei Gruppen („9R“ und „10R“) unterteilt, je nach dem, ob das 9-Allel (hetero- oder homozygot) vorhanden war oder nicht. Im nächsten Schritt folgte die Untersuchung des Einflusses der Gruppenaufteilung auf die ERN-Amplitude. Beide Gruppen zeigten nahezu gleiche Amplituden, die „9R“-Gruppe lag im Mittel bei 4.7  $\mu\text{V}$  (SD = 3.35  $\mu\text{V}$ ), die „10R“-Gruppe bei 4.77  $\mu\text{V}$  (SD = 3.02  $\mu\text{V}$ ). Der Unterschied der Amplituden war somit nicht signifikant. Es ist also nicht davon auszugehen, dass der Polymorphismus im DAT-Gen einen Einfluss auf die ERN und somit auf die unbewusste Fehlerwahrnehmung hat. Dieses Ergebnis liegt prinzipiell im Einklang mit den Daten von Martinez et al. (2001), die den Einfluss des DAT-Polymorphismus auf die Dopaminfreisetzung beziehungsweise die DAT-Dichte untersuchten. Auch hier konnte keine Auswirkung des Polymorphismus nachgewiesen werden. Heinz et al. (2000) konnten allerdings aufzeigen, dass 9-Allel-Träger eine niedrigere DAT-Dichte aufweisen. Übertragen auf die hier vorliegende Studie hätte man demnach von höheren Dopaminkonzentrationen ausgehen und damit eventuell mit niedrigeren ERN-Amplituden rechnen können. Eine Studie von Jacobsen et al. (2000) lieferte allerdings im Vergleich zu Heinz et al. genau gegenteilige Ergebnisse. Die Studienlage auf diesem Gebiet ist also sehr uneinheitlich,

was eine Bewertung der vorliegenden Daten erschwert. Ein Grund für den fehlenden Einfluss des Polymorphismus könnte allerdings in der Gruppeneinteilung liegen. Mit 61 Probanden in der „9R“-Gruppe und 96 Probanden in der „10R“-Gruppe verteilten sich die Personen eher ungleich, was einen Effekt des DAT-Polymorphismus verschleiern könnte. Sofern der Effekt der ungleichen Gruppengrößen keine Rolle spielt, wäre es aber genauso möglich, dass die Funktion des Dopamintransporters bezüglich der Regulierung des Dopaminhaushalts durch den Polymorphismus nicht eingeschränkt wird und die Funktionalität somit erhalten bleibt.

Eine weitere Komponente des dopaminergen Systems, deren Einfluss hier geprüft wurde, ist die Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Diese hat die Aufgabe, Katecholamine und somit auch Dopamin zu inaktivieren. Lachman et al. (1996) entdeckten einen Polymorphismus in Codon 158 des Gens der COMT, der je nach Ausprägung entweder den Einbau der Aminosäure Methionin oder Valin in das fertige Genprodukt zur Folge hat, wobei Methionin zu einem inaktiveren COMT-Enzym und damit zu höheren Dopamin-Konzentrationen führt. Deshalb könnte der Polymorphismus in Codon 158 auch einen Einfluss auf die Fehlerverarbeitung und damit auf die ERN-Amplitude haben. Dieser Zusammenhang wurde in dieser Studie untersucht, wobei zunächst Gruppen nach den verschiedenen Genotypen gebildet wurden. Somit resultierten drei Gruppen („A/A, met/met“, „G/A, val/met“ und „G/G, val/val“). Allerdings zeigte sich bei der Auswertung der Daten kein signifikanter Einfluss des Polymorphismus auf die ERN-Amplitude. Ähnlich wie schon bei der Auswertung des DAT-Polymorphismus waren auch hier die Amplituden nahezu gleich, so dass nicht von einem Einfluss des COMT-Polymorphismus auf die ERN auszugehen ist. In einer aktuellen Studie von Frank et al. (2007) konnte ebenfalls kein Einfluss des COMT-Polymorphismus auf die ERN gezeigt werden.

Der fehlende Einfluss des COMT-Polymorphismus auf die ERN wurde in der Studie von Frank et al. (2007) darauf zurückgeführt, dass für die Prozesse des Verstärkungslernens vor allem dopaminerge Veränderungen in den Basalganglien verantwortlich sind und weniger präfrontale Dopaminkonzentrationen. Dies lies sich durch die Verabreichung der Substanz Midazolam deutlich machen, welche dopaminerge Prozesse präfrontal, aber nicht in den Basalganglien, inaktiviert. Auch

nach der Einnahme zeigte sich keine Beeinflussung des Verstärkungslernens, so dass davon auszugehen ist, dass hierfür präfrontales Dopamin nicht ausschlaggebend ist.

Ein weiterer Grund für den fehlenden Einfluss von COMT, aber auch von DAT auf die ERN könnte sein, dass der ACC selbst in der Lage ist, über andere, nicht-dopaminerge Mechanismen, Fehler zu erkennen (Frank et al., 2007) und so über andere Bahnen einen Abfall der dopaminergen Aktivität auszulösen, der dann wiederum die ERN verursacht. Es ist auch möglich, dass andere Neurotransmitter zusätzlich zu Dopamin Einfluss auf die Ausprägung der ERN-Amplitude nehmen (Frank et al., 2005). So konnten ausgeprägte ERN-Amplituden zum Beispiel indirekt mit erhöhten Serotoninkonzentrationen in Verbindung gebracht werden (Fallgatter et al., 2004). Genauer gesagt ist es möglich, dass hohe Serotonin-Konzentrationen die Dopaminfreisetzung hemmen können (Nocjar et al., 2002) und dadurch den dopaminergen Abfall, der die ERN auslöst, noch verstärken.

Zusätzlich zu den Einflussfaktoren innerhalb des dopaminergen Systems wurde außerdem der Einfluss genetischer Veränderungen im Gen des Phosphoproteins Stathmin untersucht. Basierend auf der besonders starken Expressierung von Stathmin in ACC-Amygdala-Neuronenkreisläufen (Curmi et al., 1999) und der Beobachtung, dass ein genetischer Polymorphismus im Stathmin-Gen (rs182455, SNP1) die individuelle emotionale Reaktion beeinflusst (Canli et al., persönliche Kommunikation) erscheint der Verdacht naheliegend, dass Veränderungen im Stathmin-Gen ebenfalls Auswirkungen auf die Fehlerverarbeitung haben könnten.

Um diesen Zusammenhang zu untersuchen, wurden zwei unterschiedliche Gruppeneinteilungen vorgenommen. Die erste Einteilung erfolgte nach dem analysierten Genotyp. Genauso wie bei Canli et al. konnten die Allele C und T in homozygoter oder heterozygoter Form gefunden werden. Somit resultierte eine erste Einteilung in drei Gruppen („CC“, „TC“ und „TT“). Entsprechend Canli et al. wurde zusätzlich eine zweite Einteilung in zwei Gruppen nach An- beziehungsweise Abwesenheit des T-Allels durchgeführt, da Canli hinsichtlich der emotionalen Verarbeitung von Wörtern im ACC signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen finden konnte.

Die anschließende Analyse des Einflusses auf die ERN-Amplitude erbrachte sowohl für die Aufteilung in drei Gruppen nach Genotypen als auch für die Aufteilung in zwei Gruppen entsprechend Canli et al. signifikante Unterschiede.

Bezogen auf die unterschiedlichen Genotypen zeigte die CC-Gruppe mit einer mittleren ERN-Amplitude von  $-5.71 \mu\text{V}$  ( $\text{SD} = 3.22 \mu\text{V}$ ) signifikant größere ERN-Amplituden als die TC-Gruppe mit durchschnittlich  $-4.43 \mu\text{V}$  ( $\text{SD} = 3.22 \mu\text{V}$ ) und ebenfalls größere Amplituden als die TT-Gruppe mit  $-4.15 \mu\text{V}$  ( $\text{SD} = 2.54 \mu\text{V}$ ). Die Gruppen TC und TT zeigten allerdings keinen signifikanten Unterschied. Diese Beobachtung könnte darauf hindeuten, dass Probanden, die keine Träger des T-Allels sind, stärker und sensibler auf Fehler reagieren und deshalb höhere ERN-Amplituden zeigen. Die Anwesenheit des T-Allels geht demnach mit einer verminderten ACC-Aktivierung bei einer falschen Antwort einher, wobei kein Unterschied besteht, ob eine Person hetero- oder homozygot für das T-Allel ist. Diese Vermutung kann durch die Auswertung der Aufteilung nach An- beziehungsweise Abwesenheit des T-Allels unterstützt werden, denn auch hier zeigen sich bei den Probanden mit dem Genotyp „CC“ signifikant höhere ERN-Amplituden im Vergleich zur Gruppe der T-Allelträger mit einer mittleren Amplitude von  $-4.36 \mu\text{V}$  ( $\text{SD} = 3.04 \mu\text{V}$ ). Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen von Canli et al. überein, in deren Studie gezeigt werden konnte, dass Probanden ohne T-Allel eine stärkere ACC-Aktivierung bezüglich negativer Wörter zeigten als Probanden mit T-Allel. In einem nächsten Schritt wurde die gleiche Auswertung mit baseline-korrigierten Werten durchgeführt. Hier wurde eine Instabilität der vorher beobachteten Ergebnisse deutlich. Die baseline-korrigierte Auswertung zeigte bezüglich der Aufteilung in drei Gruppen keinen signifikanten Unterschied der ERN-Amplituden mehr, die Gruppeneinteilung in zwei Gruppen zeigte zwar weiterhin tendenziell einen Unterschied, dieser war allerdings ebenfalls nicht mehr signifikant. Die Instabilität des beobachteten Effekts ist wohl am ehesten auf die Gruppengrößen zurückzuführen. Bereits bei der Aufteilung in drei Gruppen war erkennbar, dass die Genotypen nicht gleichmäßig verteilt waren (CC: 44 Probanden; TC: 85 Probanden; TT: 28 Probanden). Da diese Aufteilung aber dem Hardy-Weinberg-Gesetz entsprach, wurde die Auswertung trotzdem mit diesen unterschiedlichen Gruppengrößen durchgeführt. Bereits hier wird aber schon deutlich, dass sich die Ungleichheit mit der Aufteilung in zwei Gruppen noch vergrößerte, da hierfür ja die TC- und die TT-Gruppe addiert

werden mussten. Somit ist zu vermuten, dass diese ausgeprägten Unterschiede in der Gruppengröße zu den instabilen Ergebnissen führen. Trotzdem konnte aber deutlich gemacht werden, dass die Anwesenheit des T-Allels zumindest richtungsweisend mit einer niedrigeren ERN-Amplitude und damit mit einer geringeren ACC-Aktivierung und schlechteren Fehlerverarbeitung verbunden ist.

### 6.3.2 Einfluss auf die Pe

Auch die Pe ist eine Komponente der Fehlerverarbeitung und spiegelt nach aktueller Auffassung die bewusste Wahrnehmung eines Fehlers wider (Leuthold & Sommer, 1999; Nieuwenhuis et al., 2001). Ob für die Pe genauso wie für die ERN ein dopaminerges Signal aus den Basalganglien als Auslöser in Frage kommt, ist bis jetzt noch unklar. Da die Pe aber wahrscheinlich ebenfalls im ACC, wenn auch etwas weiter dorsal als die ERN abgeleitet werden kann (Herrmann et al., 2004, O'Connell et al., 2007), könnte man aber doch vermuten, dass hier gleiche grundlegende Prozesse verantwortlich sind. Deshalb wurde in dieser Studie, analog der Auswertung bezüglich der ERN, auch im Hinblick auf die Pe untersucht, inwieweit die Polymorphismen von DAT, COMT und Stathmin Einfluss auf die Ausprägung der Pe nehmen.

Hier konnte insbesondere ein signifikanter Effekt des COMT-Polymorphismus auf die Pe-Amplitude nachgewiesen werden. Die Aufteilung der Probanden wurde genauso wie zuvor bei der Analyse der ERN-Ergebnisse in drei Gruppen vorgenommen. Es zeigte sich, dass die Gruppe der „met“- Homozygoten (A/A) signifikant kleinere Pe-Amplituden als die Gruppe der „val“- Homozygoten (G/G) aufwies. Gleiches galt für die Gruppe der Heterozygoten (G/A), die ebenfalls signifikant kleinere Amplituden im Vergleich zu den „val“- Homozygoten zeigten. Dagegen unterschieden sich die „met“- Homozygoten nicht signifikant von der Gruppe der Heterozygoten. Die Auswertung mit baseline-korrigierten Werten verstärkte diesen Effekt noch zusätzlich. Die Tatsache, dass die Amplituden der „met“- Allelträger kleiner ist als die der „val“- Allelträger, deckt sich zunächst nicht mit den Ergebnissen anderer Studien. Eine Studie von Lachman et al. (1996) verdeutlichte, dass „met“- Homozygote eine weniger aktive COMT aufweisen konnten als „val“- Homozygote. Demzufolge müssten „met“- homozygote Personen auch mehr Dopamin zur Verfügung haben und daraus

resultierend eine bessere Fehlerverarbeitung zeigen, was als Konsequenz auch eine bewusstere Fehlerwahrnehmung und damit höhere Pe-Amplituden auslösen sollte. Auch Egan et al. (2005) präsentierten Ergebnisse, die in eine ähnliche Richtung deuten, nämlich dass „val“ – Homozygote eine hohe COMT-Aktivität und somit eine Einschränkung in der präfrontalen Funktion im Vergleich zu „met“- Homozygoten zeigen. Auch hier müssten nach logischer Interpretation der Ergebnisse „met“ – Homozygote höhere Pe-Amplituden aufweisen.

Einen expliziten Zusammenhang zwischen dem COMT-Polymorphismus und der Pe konnten Frank et al. (2007) nachweisen. Analog der Interpretationen der vorher genannten Studien zeigten auch bei Frank et al. die „met“ – Homozygoten größere Pe-Amplituden als die „val“ – Homozygoten.

Interessant ist deshalb, dass in der hier vorliegenden Studie im Vergleich zu den vorher genannten Ergebnissen genau gegenteilige Beobachtungen gemacht werden konnten. Aufgrund des großen Probandenkollektivs ist davon auszugehen, dass der Effekt nicht auf eine zu kleine Stichprobe zurückzuführen ist. Ein Unterschied im Hinblick auf die Ergebnisse von Frank et al. (2007) liegt allerdings wie bereits im Vorfeld erwähnt darin, dass die Daten nicht von der Elektrode Pz, sondern von Cz abgeleitet wurden. Somit könnte es möglich sein, dass der gegensätzliche COMT-Effekt auf der Verwendung verschiedener EEG-Daten beruht.

Ein weiterer möglicher Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte in der vielfältigen Funktion der COMT liegen. Diese ist nicht nur für den Abbau von Dopamin zuständig, sondern auch für die Inaktivierung von anderen Katecholaminen wie zum Beispiel Noradrenalin. Inwieweit der Einfluss von Noradrenalin Einfluss auf die Fehlerverarbeitung und dabei speziell auf die Pe nimmt, müsste demnach Gegenstand weiterführender Untersuchungen sein, die den Rahmen dieser Studie allerdings übersteigen.

In einer Studie von Krämer et al. (2007) wurde mittels eines modifizierten Eriksen-flanker-Tasks, der mit einem Stop-Signal-Task kombiniert wurde, der Einfluss des COMT-Polymorphismus untersucht. Die sogenannte P3a-Welle, eine frühe Komponente der bekannten P300, war bei „val“ – Allelträgern signifikant höher als bei „met“ – Allelträgern. Die P3a-Welle hat ihr Maximum bei ca. 300 bis 350 ms und ist am besten über zentralen Elektroden ableitbar (Liotti et al., 2005). Sie wird durch



seltene Stimuli zum Beispiel in einem „Oddball-Paradigma“ ausgelöst und spiegelt wahrscheinlich den Prozess der Neuorientierung der Aufmerksamkeit auf einen anderen Stimulus wider (Sabri et al., 2006). Die Aussage der P3a ist damit eine andere als die der Pe, die hier in dieser Studie gemessen wurde. Interessant ist aber dennoch, dass der bei Krämer et al. (2007) gemessene Effekt der COMT in die gleiche Richtung deutet wie in der hier vorliegenden Studie, nämlich dass „met“ – Träger niedrigere Amplituden aufweisen als „val“ – Träger. Inwieweit diese beiden Effekte vergleichbar sind, ist fraglich, trotzdem wird aber deutlich, dass es möglich wäre, dass ein vergleichbarer Effekt auch bei der Pe vorhanden ist.

Bezüglich der anderen untersuchten Polymorphismen bei DAT und Stathmin konnte im Hinblick auf die Pe kein signifikanter Einfluss gefunden werden. Stathmin scheint demnach nur Einfluss auf die unbewusste Fehlerverarbeitung in Form der ERN zu haben, wogegen die bewusste Fehlerwahrnehmung durch den Stathmin-Polymorphismus unbeeinflusst bleibt.

Wie bereits erwähnt, ist noch unklar, ob für die Pe genauso wie für die ERN ein dopaminerges Signal aus den Basalganglien als Auslöser in Frage kommt. Da die Pe aber wahrscheinlich ebenfalls im ACC abgeleitet werden kann, liegt die Vermutung dennoch nahe. Es wurde aber weder für die ERN noch für die Pe ein signifikanter Einfluss des DAT-Polymorphismus gefunden. Somit lässt sich keine Aussage treffen, ob für beide Komponenten gleiche auslösende Mechanismen verantwortlich sind. Vor dem Hintergrund der uneinheitlichen Studienlage liegt aber die Vermutung nahe, dass der DAT-Polymorphismus, der hier untersucht wurde, keinen Einfluss auf die Regulation des Dopaminhaushalts in den Basalganglien hat und somit auch die Prozesse der Fehlerverarbeitung dadurch nicht beeinflusst werden.

#### 6.4 Ausblick

Vor allem auf dem Gebiet des genetischen Einflusses auf die Komponenten der Fehlerverarbeitung ERN und Pe besteht auch weiterhin der Bedarf weiterführender Studien. Hier wäre es vor allem interessant, die Forschung bezüglich des Phosphoproteins Stathmin fortzusetzen. Es existiert außer dem hier untersuchten

Polymorphismus im Stathmin-Gen noch ein weiterer (rs213641, auch bezeichnet als SNP2), der die Grundlage für weitere Untersuchungen bietet. Außerdem besteht die Notwendigkeit zu beforschen, inwieweit außer Dopamin noch andere von der COMT abgebaute Katecholamine Einfluss auf die Fehlerverarbeitung nehmen, insbesondere auf die Pe, da hier ein Effekt gefunden werden konnte, der mit dopaminergem Einfluss allein nicht zu erklären ist. Es wäre auch interessant, bezüglich des dopaminergen Systems weitergehend zu forschen, inwieweit Polymorphismen der unterschiedlichen Dopamin-Rezeptoren die Fehlerverarbeitung beeinflussen können. Diese Thematik ist in Teilen mittlerweile schon Gegenstand diverser Studien (Klein et al., 2007; Krämer et al., 2007). Krämer et al. konnten einen signifikanten Effekt eines Polymorphismus im D4 – Rezeptor nachweisen, Klein et al. konnten zeigen, dass durch einen Polymorphismus im D2 – Rezeptor die Fähigkeit, aus negativem Feedback zu lernen, beeinflusst wird. Aufgrund der Komplexität des dopaminergen Systems ist hier zusätzlicher Forschungsaufwand durchaus gerechtfertigt, um noch weitere Einblicke in die Grundlagen der genetischen Einflüsse bezüglich der Fehlerverarbeitung zu gewinnen.

## 7 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Wie bereits mehrfach in anderen Studien beschrieben (Falkenstein et al., 1991; Gehring et al., 1993; Holroyd & Coles, 2002) konnte ein signifikanter Unterschied im EEG nach richtigen Antworten im Vergleich zu Fehlern in einem Zeitfenster von -35 bis 108 ms und von 110 bis 450 ms gezeigt werden. Die als Differenz aus den negativsten beziehungsweise positivsten Peaks nach falschen und richtigen Antworten berechnete „error-related negativity“ (ERN) und „error positivity“ (Pe) als wichtigste Komponenten der Fehlerverarbeitung zeigten im Vergleich zu anderen Studien zwar geringere, aber trotzdem vergleichbare Werte.

Um den Einfluss von genetischen Unterschieden auf die Fehlerverarbeitung deutlich zu machen, wurde in dieser Studie untersucht, inwieweit Polymorphismen des Dopamintransporters (DAT), der Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) und des Phosphoproteins Stathmin Einfluss auf die Ausprägung der ERN und der Pe nehmen.

Bezüglich des DAT-Polymorphismus konnte ein signifikanter Einfluss weder auf die ERN noch auf die Pe nachgewiesen werden. Hier ist zu vermuten, dass der Polymorphismus den Dopaminhaushalt der Basalganglien nicht nennenswert beeinträchtigt und demnach keinen Einfluss auf die Fehlerverarbeitung hat.

Im Hinblick auf den COMT – Polymorphismus zeigte sich zwar kein Effekt auf die ERN, bei der Pe konnte man allerdings signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Hier zeigten die homozygoten Träger des „val“ – Allels signifikant höhere Pe – Amplituden als die homozygoten Träger des „met“ – Allels. Heterozygote Personen lagen hinsichtlich der Pe – Amplitude zwischen den beiden anderen Gruppen. Dieser Effekt entspricht zwar nicht den Ergebnissen von anderen Studien (Egan et al., 2005; Frank et al., 2007), sollte aber dennoch Gegenstand weiterführender Forschung sein.

Der Polymorphismus im Gen des Phosphoproteins Stathmin beeinflusste zwar die Amplitude der Pe nicht, zeigte aber signifikante Auswirkungen auf die ERN, wobei hier Träger des T-Allels signifikant kleinere ERN-Amplituden aufwiesen als Probanden, die dieses Allel nicht trugen. Allerdings wurde deutlich, dass dieser Effekt nach genauerer Analyse nicht stabil gegenüber Veränderungen war. Trotzdem ist davon auszugehen, dass dieser Polymorphismus die Funktion des ACC und damit auch die

Fehlerverarbeitung beeinflusst, wodurch die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen auf dem Gebiet des Phosphoproteins Stathmin gegeben ist.

## Literaturverzeichnis

- Angel, R. W. (1976). Efference Copy in Control of Movement. *Neurology*, 26(12), 1164-1168.
- Bernstein, P. S., Scheffers, M. K., & Coles, M. G. H. (1995). Where Did I Go Wrong - a Psychophysiological Analysis of Error-Detection. *Journal of Experimental Psychology-Human Perception and Performance*, 21(6), 1312-1322.
- Blasi, G., Mattay, V. S., Bertolino, A., Elvevag, B., Callicott, J. H., Das, S., et al. (2005). Effect of catechol-O-methyltransferase val(158)met genotype on attentional control. *Journal of Neuroscience*, 25(20), 5038-5045.
- Botvinick, M., Nystrom, L. E., Fissell, K., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature*, 402(6758), 179-181.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, 108(3), 624-652.
- Bowirrat, A., & Oscar-Berman, M. (2005). Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics*, 132B(1), 29-37.
- Brookes, K. J., Mill, J., Guindalini, C., Curran, S., Xu, X. H., Knight, J., et al. (2006). A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Archives of General Psychiatry*, 63(1), 74-81.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 215-222.
- Canli, T., Omura, K., Haas, B. W., Fallgatter, A., Constable, R. T., & Lesch, K. P. (2005). Beyond affect: A role for genetic variation of the serotonin transporter in neural activation during a cognitive attention task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(34), 12224-12229.
- Canli, T., Renner, T., Congdon, E., Omura, K., Constable, R. T., & Lesch, K. P. (unveröffentlichte Daten). Stathmin Gene Variation Moderates Anterior Cingulate Response to Emotional Stimuli. In M. J. Herrmann (Ed.). Würzburg.
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D., & Cohen, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, 280(5364), 747-749.

- Caspi, A., Moffitt, T. E., Thornton, A., Freedman, D., Amell, J. W., Harrington, H., et al. (1996). The life history calendar: A research and clinical assessment method for collecting retrospective event-history data. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 6(2), 101-114.
- Cohen, J. D., Botvinick, M., & Carter, C. S. (2000). Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control? *Nature Neuroscience*, 3(5), 421-423.
- Coles, M. G. H., Scheffers, M. K., & Holroyd, C. B. (2001). Why is there an ERN/Ne on correct trials? Response representations, stimulus-related components, and the theory of error-processing. *Biological Psychology*, 56(3), 173-189.
- Cook, E. H., Stein, M. A., Krasowski, M. D., Cox, N. J., Olkon, D. M., Kieffer, J. E., et al. (1995). Association of Attention-Deficit Disorder and the Dopamine Transporter Gene. *American Journal of Human Genetics*, 56(4), 993-998.
- Curmi, P. A., Andersen, S. S. L., Lachkar, S., Gavet, O., Karsenti, E., Knossow, M., et al. (1997). The stathmin/tubulin interaction in vitro. *Journal of Biological Chemistry*, 272(40), 25029-25036.
- Curmi, P. A., Gavet, O., Charbaut, E., Ozon, S., Lachkar-Colmerauer, S., Manceau, V., et al. (1999). Stathmin and its phosphoprotein family: General properties, biochemical and functional interaction with tubulin. *Cell Structure and Function*, 24(5), 345-357.
- Davies, P. L., Segalowitz, S. J., Dywan, J., & Pailing, P. E. (2001). Error-negativity and positivity as they relate to other ERP indices of attentional control and stimulus processing. *Biological Psychology*, 56(3), 191-206.
- Davis, M. R., Votaw, J. R., Bremner, J. D., Byas-Smith, M. G., Faber, T. L., Voll, R. J., et al. (2003). Initial human PET imaging studies with the dopamine transporter ligand F-18-FECNT. *Journal of Nuclear Medicine*, 44(6), 855-861.
- Dehaene, S., Posner, M. I., & Tucker, D. M. (1994). Localization of a neural system for error detection and compensation. *Psychological Science*, 5(5), 303-305.
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of Anterior Cingulate Cortex to Behavior. *Brain*, 118, 279-306.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., et al. (2001). Effect of COMT Val(108/158) Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(12), 6917-6922.
- Elliott, R., & Dolan, R. J. (1998). Activation of different anterior cingulate foci in association with hypothesis testing and response selection. *Neuroimage*, 8(1), 17-29.
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of Noise Letters Upon Identification of a Target Letter in a Nonsearch Task. *Perception & Psychophysics*, 16(1), 143-149.

- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., & Blanke, L. (1991). Effects of Crossmodal Divided Attention on Late Erp Components .2. Error Processing in Choice Reaction Tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 78(6), 447-455.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., Christ, S., & Hohnsbein, J. (2000). ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial. *Biological Psychology*, 51(2-3), 87-107.
- Fallgatter, A. J., Herrmann, M. J., Roemmler, J., Ehlis, A. C., Wagerer, A., Heidrich, A., et al. (2004). Allelic variation of serotonin transporter function modulates the brain electrical response for error processing. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1506-1511.
- Frank, M. J., D'Lauro, C., & Curran, T. (2007). Cross-task individual differences in error processing: neural, electrophysiological, and genetic components. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 7(4), 297-308.
- Frank, M. J., Worocho, B. S., & Curran, T. (2005). Error-related negativity predicts reinforcement learning and conflict biases. *Neuron*, 47(4), 495-501.
- Gavet, O., Ozon, S., Manceau, V., Lawler, S., Curmi, P., & Sobel, A. (1998). The stathmin phosphoprotein family: intracellular localization and effects on the microtubule network. *Journal of Cell Science*, 111, 3333-3346.
- Gehring, W. J., Goss, B., Coles, M. G. H., Meyer, D. E., & Donchin, E. (1993). A neural system for error detection and compensation. *Psychological Science*, 4(6), 385-390.
- Gogos, J. A., Morgan, M., Luine, V., Santha, M., Ogawa, S., Pfaff, D., et al. (1998). Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(17), 9991-9996.
- Gratton, G., Coles, M. G. H., & Donchin, E. (1983). A New Method for Off-Line Removal of Ocular Artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(4), 468-484.
- Heinz, A., Goldman, D., Jones, D. W., Palmour, R., Hommer, D., Gorey, J. G., et al. (2000). Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology*, 22(2), 133-139.
- Herrmann, M. J., Rommler, J., Ehlis, A. C., Heidrich, A., & Fallgatter, A. J. (2004). Source localization (LORETA) of the error-related-negativity (ERN/Ne) and positivity (Pe). *Cognitive Brain Research*, 20(2), 294-299.
- Hohnsbein, J., Falkenstein, M., & Hoormann, J. (1998). Performance differences in reaction tasks are reflected in event-related brain potentials (ERPs). *Ergonomics*, 41(5), 622-633.

Holroyd, C. B., & Coles, M. G. H. (2002). The neural basis of human error processing: Reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, *109*(4), 679-709.

Holroyd, C. B., Dien, J., & Coles, M. G. H. (1998). Error-related scalp potentials elicited by hand and foot movements: evidence for an output-independent error-processing system in humans. *Neuroscience Letters*, *242*(2), 65-68.

Holroyd, C. B., Nieuwenhuis, S., Yeung, N., & Cohen, J. D. (2003). Errors in reward prediction are reflected in the event-related brain potential. *Neuroreport*, *14*(18), 2481-2484.

Jacobsen, L. K., Staley, J. K., Zoghbi, S., Seibyl, J. P., Kosten, T. R., Innis, R. B., et al. (2000). Prediction of dopamine transporter binding availability by genotype: A preliminary report. *American Journal of Psychiatry*, *157*(10), 1700-1703.

Jasper, H. (1958). The 10-20 electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *20*, 371-375.

Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S. J., & Passingham, R. E. (1994). Motor Sequence Learning - a Study with Positron Emission Tomography. *Journal of Neuroscience*, *14*(6), 3775-3790.

Karege, F., Bovier, P., Gaillard, J. M., & Tissot, R. (1987). The Decrease of Erythrocyte Catechol-O-Methyltransferase Activity in Depressed-Patients and Its Diagnostic-Significance. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *76*(3), 303-308.

Klein, T. A., Neumann, J., Reuter, M., Hennig, J., von Cramon, D. Y., & Ullsperger, M. (2007). Genetically determined differences in learning from errors. *Science*, *318*, 1642-1645.

Klinke, R., & Silbernagl, S. (Eds.). (2003). *Lehrbuch der Physiologie* (4 ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Krämer, U. M., Cunillera, T., Camara, E., Marco-Pallares, J., Cucurell, D., Nager, W., et al. (2007). The impact of catechol-O-methyltransferase and dopamine D4 receptor genotypes on neurophysiological markers of performance monitoring. *Journal of Neuroscience*, *27*, 14190-14198.

Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L., & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, *6*(3), 243-250.

Ladouceur, C. D., Dahl, R. E., & Carter, C. S. (2007). Development of action monitoring through adolescence into adulthood: ERP and source localization. *Developmental Science*, *10*, 874-891.



- Larsson, N., Marklund, U., Gradin, H. M., Brattsand, G., & Gullberg, M. (1997). Control of microtubule dynamics by oncoprotein 18: Dissection of the regulatory role of multisite phosphorylation during mitosis. *Molecular and Cellular Biology*, *17*(9), 5530-5539.
- Lawler, S., Gavet, O., Rich, T., & Sobel, A. (1998). Stathmin overexpression in 293 cells affects signal transduction and cell growth. *Febs Letters*, *421*(1), 55-60.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, *23*, 155-184.
- Leuthold, H., & Sommer, W. (1999). ERP correlates of error processing in spatial S-R compatibility tasks. *Clinical Neurophysiology*, *110*(2), 342-357.
- Liotti, M., Pliszka, S. R., Perez, R., Kothmann, D., & Woldorff, M. G. (2005). Abnormal brain activity related to performance monitoring and error detection in children with ADHD. *Cortex*, *41*(3), 377-388.
- Ljungberg, T., Apicella, P., & Schultz, W. (1992). Responses of Monkey Dopamine Neurons During Learning of Behavioral Reactions. *Journal of Neurophysiology*, *67*(1), 145-163.
- Luu, P., Flaisch, T., & Tucker, D. M. (2000). Medial frontal cortex in action monitoring. *Journal of Neuroscience*, *20*(1), 464-469.
- Martinez, D., Gelernter, J., Abi-Dargham, A., van Dyck, C. H., Kegeles, L., Innis, R. B., et al. (2001). The variable number of tandem repeats polymorphism of the dopamine transporter gene is not associated with significant change in dopamine transporter phenotype in humans. *Neuropsychopharmacology*, *24*(5), 553-560.
- Mattay, V. S., Berman, K. F., Ostrem, J. L., Esposito, G., VanHorn, J. D., Bigelow, L. B., et al. (1996). Dextroamphetamine enhances "neural network-specific" physiological signals: A positron-emission tomography rCBF study. *Journal of Neuroscience*, *16*(15), 4816-4822.
- Meyer-Lindenberg, A., Straub, R. E., Lipska, B. K., Verchinski, B. A., Goldberg, T., Callicott, J. H., et al. (2007). Genetic evidence implicating DARPP-32 in human frontostriatal structure, function, and cognition. *Journal of Clinical Investigation*, *117*(3), 672-682.
- Miltner, W. H. R., Braun, C. H., & Coles, M. G. H. (1997). Event-related brain potentials following incorrect feedback in a time-estimation task: Evidence for a "generic" neural system for error detection. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*(6), 788-798.
- Montague, P. R., Dayan, P., & Sejnowski, T. J. (1996). A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *Journal of Neuroscience*, *16*(5), 1936-1947.

- Morin, M. J., Kreutter, D., Rasmussen, H., & Sartorelli, A. C. (1987). Disparate Effects of Activators of Protein-Kinase-C on HL-60 Promyelocytic Leukemia-Cell Differentiation. *Journal of Biological Chemistry*, 262(24), 11758-11763.
- Morrow, B., Goldberg, R., Carlson, C., Sirotkin, H., Shprintzen, R., & Kucherlapati, R. (1995). Molecular Definition of 22q11 Deletions in Velo-Cardio-Facial Syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 57(4), 1428-1428.
- Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., Blow, J., Band, G. P. H., & Kok, A. (2001). Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: Evidence from an antisaccade task. *Psychophysiology*, 38(5), 752-760.
- Noble, E. P. (2003). D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics*, 116B(1), 103-125.
- Nocjar, C., Roth, B. L., & Pehek, E. A. (2002). Localization of 5-HT<sub>2A</sub> receptors on dopamine cells in subnuclei of the midbrain A10 cell group. *Neuroscience*, 111(1), 163-176.
- O'Connell, R. G., Dockree, P. M., Bellgrove, M. A., Kelly, S. P., Hester, R., Garavan, H., et al. (2007). The role of cingulate cortex in the detection of errors with and without awareness: a high-density electrical mapping study. *European Journal of Neuroscience*, 25(8), 2571-2579.
- Olejniczak, P. (2006). Neurophysiologic basis of EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23(3), 186-189.
- Pailing, P. E., & Segalowitz, S. J. (2004). The error-related negativity as a state and trait measure: Motivation, personality, and ERPs in response to errors. *Psychophysiology*, 41(1), 84-95.
- Philippu, G., Hoo, J. J., Milech, U., Argarwall, D. P., Schrappe, O., & Goedde, H. W. (1981). Catechol-O-methyltransferase of Erythrocytes in Patients with Endogenous Psychoses. *Psychiatry Research*, 4(2), 139-146.
- Pohjalainen, T., Rinne, J. O., Nagren, K., Lehtikoinen, P., Anttila, K., Syvalahti, E. K. G., et al. (1998). The A1 allele of the human D-2 dopamine receptor gene predicts low D-2 receptor availability in healthy volunteers. *Molecular Psychiatry*, 3(3), 256-260.
- Puzynski, S., Bidzinsky, A., Mrozek, S., & Zaluska, M. (1983). Studies on biogenic amine metabolizing enzymes (DBH, COMT, MAO) and pathogenesis of affective illness. II. erythrocyte catechol-O-methyl-transferase activity in endogenous depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 96-100.
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, 306(5695), 443-447.

Ritz, M. C., Lamb, R. J., Goldberg, S. R., & Kuhar, M. J. (1987). Cocaine Receptors on Dopamine Transporters Are Related to Self-Administration of Cocaine. *Science*, 237(4819), 1219-1223.

Sabri, M., Liebenthal, E., Waldron, E. J., Medler, D. A., & Binder, J. R. (2006). Attentional modulation in the detection of irrelevant deviance: A simultaneous ERP/fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(5), 689-700.

Schultz, W., Apicella, P., & Ljungberg, T. (1993). Responses of Monkey Dopamine Neurons to Reward and Conditioned-Stimuli During Successive Steps of Learning a Delayed-Response Task. *Journal of Neuroscience*, 13(3), 900-913.

Shumyatsky, G. P., Malleret, G., Shin, R. M., Takizawa, S., Tully, K., Tsvetkov, E., et al. (2005). stathmin, a gene enriched in the amygdala, controls both learned and innate fear. *Cell*, 123(4), 697-709.

Shumyatsky, G. P., Tsvetkov, E., Malleret, G., Vronskaya, S., Hatton, M., Hampton, L., et al. (2002). Identification of a signaling network in lateral nucleus of amygdala important for inhibiting memory specifically related to learned fear. *Cell*, 111(6), 905-918.

Singer, H. S., Hahn, I. H., & Moran, T. H. (1991). Abnormal Dopamine Uptake Sites in Postmortem Striatum from Patients with Tourette Syndrome. *Annals of Neurology*, 30(4), 558-562.

Sobel, A., Boutterin, M. C., Beretta, L., Chneiweiss, H., Doye, V., & Peyrosaintpaul, H. (1989). Intracellular Substrates for Extracellular Signaling - Characterization of a Ubiquitous, Neuron-Enriched Phosphoprotein (Stathmin). *Journal of Biological Chemistry*, 264(7), 3765-3772.

Sobel, A., Toutant, M., Delaporte, C., & Boutterin, M. C. (1986). Phosphorylation of Specific Cytoplasmic Proteins in Response to Extracellular Regulatory Signals Is Dependent on the State of Differentiation of Muscle-Cells in Culture. *Muscle & Nerve*, 9(5), 162-162.

Strahler, J. R., Lamb, B. J., Ungar, D. R., Fox, D. A., & Hanash, S. M. (1992). Cell-Cycle Progression Is Associated with Distinct Patterns of Phosphorylation of Op18. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 185(1), 197-203.

Toutant, M., & Sobel, A. (1987). Protein-Phosphorylation in Response to the Tumor Promoter Tpa Is Dependent on the State of Differentiation of Muscle-Cells. *Developmental Biology*, 124(2), 370-378.

Tow, P. M., & Whitty, C. W. M. (1953). Personality Changes after Operations on the Cingulate Gyrus in Man. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 16(3), 186-193.

Uhl, G. R. (1990). Parkinsons-Disease - Neurotransmitter and Neurotoxin Receptors and Their Genes. *European Neurology*, 30, 21-30.

Vandenbergh, D. J., Persico, A. M., Hawkins, A. L., Griffin, C. A., Li, X., Jabs, E. W., et al. (1992). Human Dopamine Transporter Gene (Dat1) Maps to Chromosome-5p15.3 and Displays a Vntr. *Genomics*, 14(4), 1104-1106.

Vidal, F., Hasbroucq, T., Grapperon, J., & Bonnet, M. (2000). Is the 'error negativity' specific to errors? *Biological Psychology*, 51(2-3), 109-128.

Vogt, B. A., Finch, D. M., & Olson, C. R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cerebral Cortex* 2(6), 435-443.

Yeung, N., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (2004). The neural basis of error detection: Conflict monitoring and the error-related negativity. *Psychological Review*, 111(4), 931-959.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bedanken:

bei Herrn Professor Dr. A. Fallgatter für die freundliche Überlassung des Themas,

bei Herrn Dr. M. Herrmann und Frau Dr. Th. Schreppel für die immer freundliche, geduldige Betreuung und die Möglichkeit, zeitnahe Antwort auf alle Fragen zu bekommen, die sehr zahlreich aufgetreten sind,

bei Herrn Prof. Dr. K.-P. Lesch für die Auswertung der Labordaten,

bei allen Probanden, die ihre Zeit für mich geopfert haben

und bei meinem Mann und meinen Eltern, die mich unermüdlich unterstützen und denen ich diese Arbeit widmen möchte.

# **Lebenslauf**

von **Claudia Saathoff**

geboren am 08.03.1983 in Kulmbach

**Eltern:** Roland Eichner, Dipl. Bauingenieur (FH)  
Renate Eichner, Agrartechnische Assistentin

**Staatsangehörigkeit:** deutsch

**Familienstand:** verheiratet

**Schulausbildung:** 1989-1993 Grundschule VS Ziegelhütten  
1993-2002 Caspar-Vischer-Gymnasium Kulmbach

**Schulabschluss:** allgemeine Hochschulreife (Abitur)

**Studium:**

Oktober 2002 Beginn des Medizinstudiums an der Bayerischen  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

August 2004 erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Bis August 2007 klinischer Teil des Medizinstudiums

Februar 2008 bis Januar 2009 Praktisches Jahr in der Missionsärztlichen Klinik  
Würzburg

April 2009 zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Mai 2009 Abschluß des Medizinstudiums an der Bayerischen  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Juni 2009 Approbation als Ärztin

Würzburg, August 2009

Claudia Saathoff