Aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
(Ehemaliger Leiter: Prof. Dr. med. P. Falkai)
im Zentrum Psychosoziale Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Funktionell- hirnbildgebende Untersuchung zu endophänotypischen Markern bei erstgradigen Angehörigen bipolarer Patienten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Kathrin Jakob
aus Giengen

Göttingen 2012

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. O. Gruber
2. Berichterstatter/in:	Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dechent
3. Berichterstatter/in:	Prof. Dr. med Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2013

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis ..... **III**

Abkürzungsverzeichnis ..... **VII**

1 Einleitung **1**

1.1 Klinische Grundlagen der bipolaren affektiven Störung *1*

1.1.1 Epidemiologie der bipolaren Störung 1

1.1.2 Kernsymptome, Diagnostik und Differentialdiagnosen bei Patienten mit bipolarer Störung 1

1.1.3 Hirnmorphologische Veränderungen bei Patienten mit bipolarer Störung 2

1.1.4 Ätiologie der bipolaren Störung 2

1.1.4.1 Quantitative genetische Studien 2

1.1.4.2 Molekulargenetische Studien 3

1.2 Neurofunktionelle Systeme und ihre Dysfunktionen bei der bipolaren Störung *4*

1.2.1 Artikulatorisches Rehearsal-System und System zur „nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung“ phonologischer Information im Arbeitsgedächtnis sowie visuell-räumliches Arbeitsgedächtnissystem 4

1.2.1.1 Einführung in das Verständnis des Arbeitsgedächtnisses 4

1.2.1.2 Konzept des Arbeitsgedächtnisses 5

1.2.1.3 Funktionelle Neuroanatomie des Arbeitsgedächtnisses 6

1.2.1.4 Arbeitsgedächtnis und bipolare Störung 8

1.2.2 Dopaminerges Belohnungssystem mit Interaktion des PFC 8

1.2.2.1 Grundlagen 8

1.2.2.2 Grundfunktionen von Belohnung 9

1.2.2.3 Belohnungssystem und bipolare Erkrankung 10

1.2.3 System zur Hintergrundüberwachung und Aufmerksamkeitskontrolle 10

1.2.3.1 Grundlagen 10

1.2.3.2 Funktionelle Neuroanatomie des exekutiven Kontrollsystems 11

1.2.3.3 Kognitive Kontrolle und bipolare Störung 11

1.3 Das Endophänotypenkonzept in der psychiatrischen Forschung *12*

1.4 Zielsetzung und eigene Fragestellung *15*

2 Probanden und Methoden **16**

2.1 Zeitraum und Untersuchungsgruppe 16

2.2 Studiendesign 16

2.2.1 Rekrutierung und Stichprobe 16

2.2.2 Versuchsablauf 19

2.2.3 Paradigmen 20

2.2.3.1 Verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger Arbeitsgedächtnisanforderung (4 Buchstaben) und hoher Arbeitsgedächtnisanforderung (8 Buchstaben) 21

2.2.3.2 Visuell-räumliches Sternberg-Paradigma 23

2.2.3.3 Konditionierung 24

2.2.3.4 „Desire-reason-Dilemma“-Paradigma 26

2.2.3.5 Aufgabenwechselparadigma mit Oddballreizen und Inkongruenz 30

2.3 Verwendete Messinstrumente 32

2.3.1 MR-Tomograph-Datengewinnung 32

2.3.2 Der BOLD – Effekt 33

2.3.3 Vorverarbeitung (Preprocessing) 34

2.3.4 Statistische Analyse der Verhaltensdaten 34

2.3.5 Statistische Analyse der fMRT-Daten 35

2.3.6 Impulsivitätsfragebögen 36

3 Ergebnisse 38

3.1 Artikulatorisches Rehearsal-System und System zur „nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung“ phonologischer Information im Arbeitsgedächtnis 38

3.1.1 Verhaltensdaten 38

3.1.2 Funktionell-hirnbildgebende Daten 38

3.2 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis 43

3.2.1 Verhaltensdaten 43

3.2.2 Funktionell-hirnbildgebende Daten 44

3.3 Dopaminerges Belohnungssystem mit Interaktion des PFC 45

3.3.1 Verhaltensdaten 45

3.3.2 Funktionell-hirnbildgebende Daten 46

3.3.3 Gruppenstatistiken der Impulsivitätsfragebögen 50

3.4 System zur Hintergrundüberwachung und Aufmerksamkeitskontrolle 52

3.4.1 Verhaltensdaten 52

3.4.2 Funktionell-hirnbildgebende Daten 52

4 Diskussion 56

4.1 Diskussion der Testergebnisse 56

4.1.1 Artikulatorisches Rehearsal-System und System zur „nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung“ phonologischer Information im Arbeitsgedächtnis 56

4.1.2 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis 61

4.1.3 Dopaminerges Belohnungssystem mit Interaktion des PFC 64

4.1.4 System zur Hintergrundüberwachung und Aufmerksamkeitskontrolle 67

4.2 Allgemeine Diskussion und Schlussfolgerung 69

4.2.1 Klinische Anwendung und Relevanz 69

4.2.1.1 Hochrisiko-Personen 70

4.2.1.2 Stärken der Studie 70

4.2.1.3 Limitationen der Studie 72

4.2.1.4 Ausblick 73

4.2.2 Schlussfolgerung 73

5 Zusammenfassung (deutsch) 75

6 Zusammenfassung (englisch) 77

7 Literaturverzeichnis 79

8 Abbildungsverzeichnis 86

9 Tabellenverzeichnis 87

10 Anhang 89

10.1 Artikulatorisches Rehearsal-System und System zur „nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung“ phonologischer Information im Arbeitsgedächtnis 89

10.1.1 Rohtabellen Koordinaten 89

10.2 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis 91

10.2.1 Rohtabellen Koordinaten 91

10.3 Dopaminerges Belohnungssystem mit Interaktion des PFC 92

10.3.1 Rohtabellen Koordinaten 92

10.4 System zur Hintergrundüberwachung und Aufmerksamkeitskontrolle 94

10.4.1 Rohtabellen Koordinaten 94

10.5 Impulsivitätsfragebögen 97

10.5.1 Fragebogen BIS 97
10.5.2 Tabelle BIS Prozentrang und Perzentile 98
10.5.3 Fragebogen TCI 98
10.5.4 Tabelle TCI Prozentränge.....106

11 Publikation zum Thema der Dissertation 108

Abkürzungsverzeichnis

ACC-DLPFC	Anteriorer zingulärer Kortex- dorsolateraler präfrontaler Kortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
AG	Arbeitsgedächtnis
Anh	Anhang
ANK 3	AnkyrinG Protein 3
BIS	Barratt Impulsiveness Skala
BOLD	*Blood-oxygenation-level-dependent*
ca.	circa
CACNA 1C	*a-1 subunit of a voltage-dependent Ca channel*
CARROT	*Card-Arranging-Reward-Responsivity-Objective-Test*
CBF	*Cerebral blood flow*
CMRO2	*Cerebral metabolic rate of oxygen*
DGKH	Diacylglycerol-kinase-eta
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
d.h.	das heißt
Dpt	Dioptrie
DRD-Paradigma	*"Desire-reason-Dilemma"*-Paradigma
DSM-IV	Diagnostic and statistical manual of mental disorders (aktuell Version IV, Stand: 2003)
E	Entscheidungsaufgabe
EPI	*Echo–planar–imaging*
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
G	Gedächtnisaufgabe
GABA	γ-Aminobuttersäure
GLM	*General linear model*
HRF	*Hemodynamic Response Function*

ICD-10	International statistical classification of diseases and related health problems (aktuell Ausgabe 10, Version 2008)
IFG	Inferiorer frontaler Gyrus
IFJA	Inferiores frontales Junction-Areal
Li	Links
M	männlich
MNI	*Montreal neurological institute*
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
NAcc	Nucleus accumbens
NBS	Firma "*Neurobehavioralsystems*"
o.g.	oben genannten
PD	Privatdozent
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
Re	Rechts
s.	siehe
SD	Standardabweichung
Sign.	signifikant
SNPs	*Single nucleotide polymorphisms*
SPM	*Statistical parametric mapping*
s.u.	Siehe unten
TCI	*Temperament and character inventory*
TE	*Echo time*
TR	*Time to repeat*
u.a.	unter anderem
VTA	Ventrales tegmentales Areal
W	weiblich
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Klinische Grundlagen der bipolaren affektiven Störung

1.1.1 Epidemiologie der bipolaren Störung

Seit dem Jahr 2000 belegen Studien eine Steigerung der Prävalenz von 1% auf bis zu 5% für die gesamte Bandbreite der bipolaren Störung (Akiskal et al. 2000). Aufgrund hoher Dunkelziffern ist die genaue Feststellung der Prävalenz der unterschiedlichen Spektren der Erkrankung mit verschiedenen diagnostischen Möglichkeiten sowie diagnostischen Mischformen schwierig und in der Literatur uneinheitlich angegeben. Das Morbiditätsrisiko für die Erkrankung beträgt bei Verwandten ersten Grades 3 bis 15% (Shih et al. 2004). Bipolare Störungen treten bei Männern und Frauen ungefähr gleich häufig auf (Bandelow et al. 2008). Der durchschnittliche Beginn der Erkrankung liegt bei ca. 15 bis 24 Jahren, wobei die Diagnose meist erst sehr viel später gestellt wird (Hauser et al. 2007).

1.1.2 Kernsymptome, Diagnostik und Differentialdiagnosen bei Patienten mit bipolarer Störung

Die bipolare Störung lässt sich durch Phasen unterschiedlicher Gefühlslagen charakterisieren. Abhängig von der jeweiligen Phase der Erkrankung führt die depressive Episode zu Traurigkeit, niedergeschlagener Stimmung, Interessenverlust sowie reduziertem Antrieb. Unterschieden wird dabei zwischen leichten, mittelgradigen oder schweren depressiven Episoden. Im Gegensatz dazu sind als Kernsymptome der manischen Episoden das übersteigerte Selbstbewusstsein, Logorrhoe (Rededrang), Euphorie mit überschwänglicher Stimmung, Kaufrausch und Größenwahn zu nennen (Laux and Bauer 2010). Außerdem besteht die Möglichkeit einer Hypomanie, ein Zustand fröhlicher, leicht gehobener Grundstimmung mit gesteigertem Antrieb. Des Weiteren ist die bipolare Störung gekennzeichnet durch gestörte kognitive Funktionen, speziell der beeinträchtigten exekutiven Kontrolle, wie z.B. Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität und hemmendes Kontrollbewusstsein (Keener and Phillips 2007; Pan et al. 2009; Robinson et al. 2006). Andere mögliche Formen der bipolaren Störung sind das Rapid Cycling (mindestens vier manische oder depressive Phasen innerhalb eines Jahres), aber auch Mischzustände sind möglich. Hypomanische, manische und depressive Episoden können mit oder ohne psychotische Symptome auftreten. Zwischen den einzelnen Phasen kann es zu Intervallen der Gesundheit oder zu Phasen der Manie, Depression und Hypomanie kommen. Diese können aber auch direkt aufeinander folgen (Bandelow et al. 2008).

Diagnostiziert werden bipolar affektive Störungen anhand festgelegter diagnostischer Kriterien nach ICD-10 (International statistical classification of diseases and related health problems) (Graubner 2011) und DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, vierte Version). Laut der amerikanischen psychiatrischen Vereinigung (DSM-IV) wird differenziert zwischen der bipolaren Störung I, II und der nicht spezifizierten bipolaren Störung (Saß et al. 2003). Die Klassifikation bezieht sich auf die Beschreibung von Symptomkomplexen, nicht jedoch auf die Zuordnung zu bestimmten Ursachen, da diese bis heute noch nicht vollständig verstanden sind. Die Depression ist eine der häufigsten Initialsymptome psychiatrischer Erkrankungen, daher gestaltet sich die frühzeitige Abgrenzung zu anderen Erkrankungen aus dem psychiatrischen Formenkreis meist sehr schwierig. Differenzialdiagnostisch bedacht werden müssen insbesondere bei jüngeren Patienten das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS), psychiatrische Erkrankungen wie schizoaffektive/zykloide und schizophrene Psychosen, Persönlichkeitsstörungen, endokrine Erkrankungen (z.B. Schilddrüsenerkrankungen) sowie der Missbrauch von pharmakogen toxischen Substanzen wie z.B. Psychostimulanzien, ACE-Hemmern, Antidepressiva, Kortison und L-DOPA (Laux and Bauer 2010).

1.1.3 Hirnmorphologische Veränderungen bei Patienten mit bipolarer Störung

Studien der letzten Jahre zeigten, dass Patienten mit bipolarer Störung Abnormitäten im präfrontalen und anterior zingulären Kortex, limbischen Regionen (Amygdala, Cerebellum) sowie subkortikalen Strukturen (Striatum, Thalamus) aufweisen und sich diese Veränderungen in Stimmungsdysregulationen und veränderter Kognition wiederfinden (Dupont et al. 1995; Haldane and Frangou 2004; Matsuo et al. 2010; Strakowski et al. 2005a). Eine Störung von exekutiven Funktionen wie Aufmerksamkeit, Kognition und Impulsregulation ist die Folge von Veränderungen im präfrontalen und anterior zingulären Kortex (Blumberg et al. 2003).

1.1.4 Ätiologie der bipolaren Störung

1.1.4.1 Quantitative genetische Studien

Zahlreiche quantitative genetische Untersuchungen belegen, dass genetische Faktoren in der Ätiologie der bipolaren Störung eine wesentliche Rolle spielen. Familienstudien haben gezeigt, dass für Angehörige ersten Grades bipolarer Patienten ein erhöhtes Erkrankungsrisiko von 5 bis 10 % besteht (Craddock and Jones 1999). Diesem Risiko liegt allerdings sehr wahrscheinlich nicht nur eine genetische, sondern auch eine umweltbedingte

vermehrte Häufigkeit zugrunde. Familienstudien allein reichen nicht aus, um einen endgültigen Beweis sowohl für als auch gegen Umweltfaktoren oder einen genetischen Hintergrund zu bestätigen oder zu widerlegen. Adoptionsstudien, die sich unterschiedlicher familiärer Umgebungsfaktorenanalysen zu Nutze machten, zeigten, dass das Erkrankungsrisiko bei biologisch Verwandten höher ist als das bei adoptierten Angehörigen (Mendlewicz and Rainer 1977). Auch Bertelsen konnte 1977 in einer Studie nachweisen, dass es zu signifikanten Unterschieden hinsichtlich der direkten paarweisen Konkordanz bei eineiigen- und zweieiigen Zwillingen kam (Bertelsen et al. 1977). Das Lebenszeitrisiko, an einer bipolaren Störung zu erkranken, beträgt für den monozygoten Zwilling eines Erkrankten 40-70% (Craddock and Jones 1999).

1.1.4.2 Molekulargenetische Studien

Infolge der oben beschriebenen Studien (Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien), die ein signifikant erhöhtes Wiederholungsrisiko für die bipolaren Erkrankungen aufzeigten, fanden weitere Studien im Hinblick auf die Identifizierung bestimmter Gene statt. Wegweisend waren hier Kopplungs- und Assoziationsstudien, wobei insbesondere die genomweiten Assoziationsstudien einen größeren Stellenwert einnahmen als die Kopplungsstudien *(Linkage - Analysen)*, welche der Erforschung von bestimmten Regionen auf Chromosomen dienen. Die genomweiten Assoziationsstudien, die eine systematische Analyse des gesamten Genoms durchführen, machen sich genetische Marker, sogenannte *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) zunutze, um Genregionen, welche für die Erkrankung verantwortlich sein könnten, zu lokalisieren. Trotz der Suche nach bestimmten Genen ist es bedeutsam zu erwähnen, dass psychiatrische Erkrankungen bestimmte Phänotypen darstellen, die nicht mit den Mendelschen Regeln allein erklärt werden können, da hier kein monogener Erbgang vorhanden ist. Berücksichtigt werden sollten komplexe Merkmale wie zum Beispiel die Variation der Expressivität, Pleiotropie, genetische Heterogenität, unvollständige Penetranz sowie Gen-Umgebungs-Interaktionen (Schulze 2010).

Durch intensive Forschung mit Hilfe der genannten genomweiten Assoziationsstudien konnten in den letzten Jahren insbesondere drei bedeutende Suszeptibilitätsgene (auch Vulnerabilitätsgene genannt) für die bipolaren Störungen identifiziert werden. Das erste Suszeptibilitätsgen, kodiert die Diacylglycerol-kinase-eta (DGKH), welche ein Schlüsselprotein im Lithium-sensitiven Phosphatidyl-Inositol-Weg darstellt (Baum et al. 2008). Dass auch eine Veränderung in Ionenkanälen bei der Entstehung der bipolaren Erkrankung eine Rolle spielen könnte, zeigen Studien an den Proteinen ANK 3 (AnkyrinG

Protein 3) und CACNA 1C *(a-1 subunit of a voltage-dependent Ca channel)* (Ferreira et al. 2008). In einer aktuelleren Studie konnte belegt werden, dass diese Gene auch bei gesunden Männern einen Einfluss auf den Phänotyp hinsichtlich affektiver Persönlichkeitszüge haben können (Roussos et al. 2011). Es gibt wenig Zweifel darüber, dass nicht auch noch weitere Gene für die Ätiologie der Erkrankung eine wichtige Rolle spielen (Glahn et al. 2010). Eine Strategie, um weitere Risiko-Gene identifizieren zu können, ist die Verwendung von quantitativen intermediären Phänotypen, den sogenannten Endophänotypen (Gottesman and Gould 2003).

1.2 Neurofunktionelle Systeme und ihre Dysfunktionen bei der bipolaren Störung

1.2.1 Artikulatorisches Rehearsal-System und System zur „nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung“ phonologischer Information im Arbeitsgedächtnis sowie visuell-räumliches Arbeitsgedächtnissystem

1.2.1.1 Einführung in das Verständnis des Arbeitsgedächtnisses

Das Arbeitsgedächtnis ist ein kognitives System im Gehirn, welches der kurzzeitigen Speicherung und Manipulation von Informationen dient. Diese Fähigkeit ist die Basis für höhere kognitive Funktionen wie Planen, Problemlösungsverhalten, Argumentation, logisches Denken und Sprache, sodass es bei Störungen dieses Systems zu Konsequenzen hinsichtlich genereller kognitiver Leistungen kommen könnte (Henseler et al. 2009a). Ankommende Informationen gelangen zunächst in das sensorische Gedächtnis, auch Ultrakurzzeitgedächtnis genannt. Die Informationen werden dort für einige hundert Millisekunden gespeichert, um anschließend an das Kurzzeitgedächtnis weitergeleitet zu werden. Die Information verweilt hier für Sekunden bis Minuten. In diesem Kurzzeitspeicher können 7 ± 2 Ketten, sogenannte Chunks wie z.B. Buchstabengruppen gleichzeitig gespeichert werden (Miller 1956). Arbeitsgedächtnisprozesse halten Informationen „am Leben“, ohne dass sie für die Sinnessysteme noch zugänglich sind. Das Arbeitsgedächtnis hat demzufolge eine limitierte Speicherkapazität und dient der vorübergehenden Speicherung und Manipulation bei komplexen Gedächtnisleitungen wie Verständnis, Lernen und logischem Denken (Baddeley 1992). „Ein intaktes Arbeitsgedächtnis ist notwendig, um einen korrekten, zielführenden Vergleich früherer mit späteren Wahrnehmungsinhalten gewährleisten zu können“ (Wolf and Walter 2008 S.232).

1.2.1.2 Konzept des Arbeitsgedächtnisses

Das Arbeitsgedächtnis nimmt eine Sonderstellung innerhalb der Gedächtnismodalitäten ein, da fast alle höheren kognitiven Leistungen mit dem Arbeitsgedächtnis verbunden sind. Wolf und Walther beschrieben 2008 das Arbeitsgedächtnis als eine Schnittstelle zwischen Wahrnehmung und Aufmerksamkeit, Handlungsplanung, Langzeitgedächtnis und kognitiver Kontrolle (Wolf and Walter 2008). Schon 1974 schlugen Baddeley und Hitch ein psychologisches Modell des Arbeitsgedächtnisses vor (Baddeley and Hitch 1974). Dieses besteht aus drei Komponenten, den beiden „Sklavensystemen“, der phonologischen Schleife *(„phonological-loop“)*, dem visuell–räumlichen Skizzenblock *(„viso-spatial sketchpad“)* und der zentralen Exekutive *(„central-executive“)* als Steuer- und Organisationselement. Später wurde noch der episodische Speicher zu dem Modell ergänzt (s. Abbildung 1).

In der phonologischen Schleife werden verbale und akustische Informationen mit Hilfe eines passiven Speichers *(„phonological store“)* und einem artikulatorischem Rehearsal-System *(„articulatory rehearsal mechanism“)* gespeichert. Dieses kann durch aktives inneres Aufsagen praktisch unbegrenzt Informationen aufrechterhalten. Als neuronales Korrelat dieses Systems wurden durch mehrere Studien der linksseitige frontale und parietale Kortex mit dem Broca-Areal und dem prämotorischen Kortex identifiziert (Gruber 2001; Gruber and von Cramon 2001). Artikulatorische Suppression (z.B. durch eingespielte Töne oder dem Folgen eines Sternchens zur visuell-räumlichen Suppression) kann dazu führen, dass das artikulatorische Rehearsal-System nicht mehr aufrechterhalten werden kann (Gruber and von Cramon 2003). In der vorliegenden Studie wurden hierzu Gehirnregionen untersucht, die als Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses verstanden und während artikulatorischem Rehearsal und „nicht-artikulatorischer Aufrechterhaltung“ phonologischer Informationen *(„articulatory suppression“)* aktiviert wurden.

Der visuell-räumliche Skizzenblock dient der separaten Speicherung von räumlichen und visuellen Informationen (Hecker and Mapperson 1997). Ein passiver visueller Speicher wird für das kurzzeitige Behalten visueller Merkmale von Objekten, Szenen und räumlichen Gegebenheiten verantwortlich gemacht (Gruber and von Cramon 2003). In der Aufgabe zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis testete die vorliegende Studie den visuell-räumlichen Skizzenblock, um die Aktivierungen von Gehirnregionen während Arbeitsgedächtnisprozessen aufzuzeigen. Wichtig für ein gutes, zielgerichtetes Planen und Handeln ist ein aktiver und funktionierender, räumlicher Mechanismus (Wolf and Walter 2008).

Die zentrale Exekutive wird als übergeordnete Kontrollinstanz beschrieben und ist bisher der am wenigsten erforschte Bestandteil dieses Modells. Studien, die bestimmte Gehirnareale eindeutig der zentralen Exekutive zuordnen, stehen noch aus.

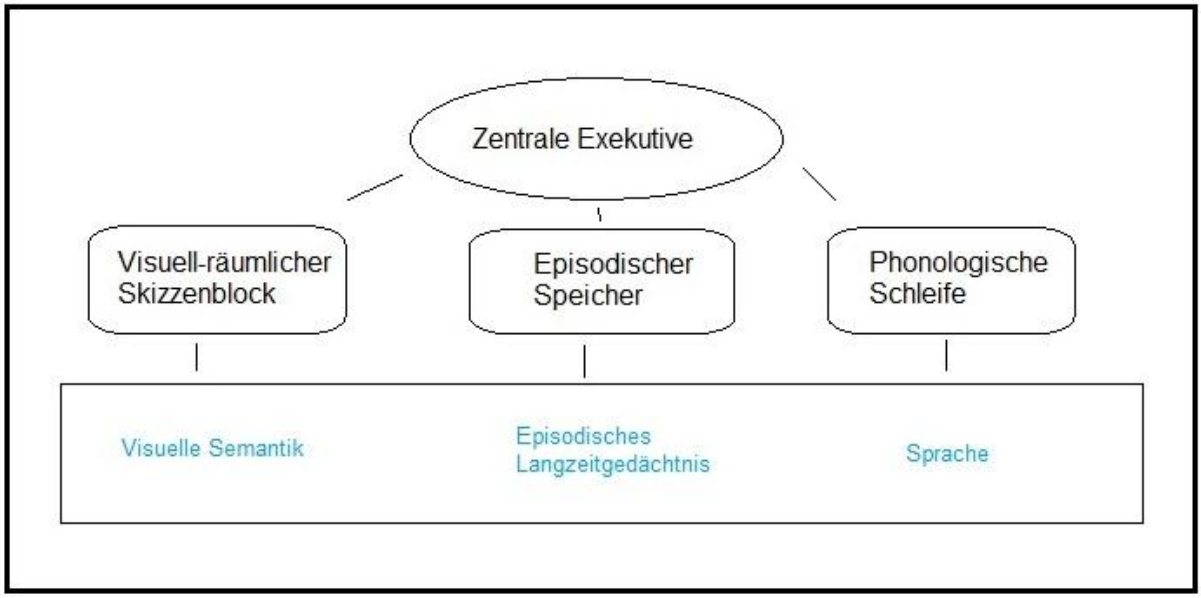

Abbildung 1: Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley.

Gegenwärtige Version des Arbeitsgedächtnismodells mit mehreren Komponenten unter Kontrolle der zentralen Exekutive. Modifiziert nach Baddeley (2003 S.835).

Durch intensive Forschung in den letzten Jahren im Bereich des Arbeits-, Kurz- und Langzeitgedächtnisses, wurde das Modell nach Baddeley etabliert. Die Verbindung zwischen den beiden o.g. Subkomponenten (Phonologische Schleife und visuell-räumlicher Skizzenblock) und dem Langzeitgedächtnis beschrieb Baddeley als *episodischen Speicher („episodic buffer“)*. Dieser besitzt begrenzte Kapazität, kann allerdings sprachliche und visuelle Informationen in Episoden abspeichern. Kontrolliert wird der episodische Speicher wie auch die beiden anderen Systeme von der zentralen Exekutive (Baddeley 2000).

1.2.1.3 Funktionelle Neuroanatomie des Arbeitsgedächtnisses

Mit Hilfe neuerer Untersuchungsverfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) können Aktivierungen in bestimmten Gehirnarealen bei verschiedenen Aufgaben sichtbar gemacht werden. Zur Testung des verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses, das für die vorliegende Arbeit von besonderer Bedeutung war, wurde 2003 von Gruber und von Cramon eine Studie zur Differenzierung zwischen den verschiedenen Gehirnarealen, die

bei Arbeitsgedächtnisprozessen involviert sind, durchgeführt (Gruber and von Cramon 2003). Diese Studie basierte auf vorherigen Studien zur Domänen-spezifischen Verteilung des Arbeitsgedächtnisses während phonologischen und visuellen Prozessen im Bereich des präfrontalen und parietalen Kortex (Gruber 2001; Gruber and von Cramon 2001). In der Studie von 2003 wurde ein modifiziertes Sternberg-Paradigma bei der verbalen Aufgabe mit aktivem Rehearsal angewandt. Es konnten linksseitig frontal und parietal aktivierte Gehirnregionen einschließlich des Broca-Areals und des linken präzentralen Gyrus nachgewiesen werden. Außerdem fanden sich Aktivierungen im Kleinhirn und im Nucleus-caudatus-Kopf. Unter artikulatorischer Suppression (ein 4-kHZ Ton im Hintergrund) wurden Teile des bilateralen frontoparietalen Netzwerks zusätzlich aktiviert, wohingegen reduzierte Aktivierungen im linken präzentralen Gyrus dargestellt wurden (Gruber and von Cramon 2003). Die artikulatorische Suppression stellt das neuronale Korrelat der „Störung“ des artikulatorischen Rehearsal in Anlehnung an das Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley dar. Unter artikulatorischer Suppression kann der Rehearsal-Prozess nicht mehr stattfinden und nur bestimmte präfrontale und parietale Netzwerke, die dem phonologischen Speicher zugeordnet sind, werden aktiviert. Dementsprechend wird die artikulatorische Suppression genutzt, um vergleichbarere Werte zwischen menschlichen und nicht-menschlichen Primaten zu erlangen (Gruber 2001).

Aktivierungen, welche mit der visuell-räumlichen Aufgabe in Verbindung standen, konnten unter aktivem Rehearsal im Bereich des bilateralen präfrontalen Kortex, in den posterioren Anteilen des Sulcus frontalis superior, im Sulcus intraparietalis, präzentralis, intraokzipatalis und im Sulcus okzipitotemporalis nachgewiesen werden. Zusätzlich wurden Aktivierungen im Bereich des Cerebellums und der rechtsseitigen Anteile des inferioren Parietal- und Temporallappens sowie im mittleren frontalen Gyrus gefunden. Unter visuell-räumlicher Suppression konnten keine signifikanten Aktivierungen im okzipitotemporalen Sulcus und in den bilateralen Anteilen des Cerebellums dargestellt werden. Ähnlich wie bei der artikulatorischen Suppression wurde eine geringere Aktivität im präzentralen Gyrus ermittelt (Gruber and von Cramon 2003). Diese Studien zeigen, dass verbales aktives Rehearsal Gehirnregionen aktiviert, die für Arbeitsgedächtnis- und Sprachfunktion von Bedeutung sind.

1.2.1.4 Arbeitsgedächtnis und bipolare Störung

Patienten mit bipolarer Erkrankung zeigen Defizite bei exekutiven Funktionen, insbesondere im Bereich des Arbeitsgedächtnisses (Doyle et al. 2009; Lagopoulos et al. 2007; Robinson et al. 2006). Dysfunktionen bei Patienten mit bipolarer Erkrankung im Bereich des Arbeitsgedächtnisses zeigten sich in Mehr- oder Minderaktivierungen, die in verschiedenen Studien teilweise sehr heterogen beschrieben sind. Monks präsentierte 2004 BOLD- (*Blood-oxygenation-level-dependent)* Signalerhöhungen, d.h. Mehraktivierungen bei Patienten während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe im linken präzentralen Gyrus, rechten mittleren frontalen Gyrus und linken supramarginalen Gyrus sowie Hypoaktivierungen in bilateral frontalen, temporalen und parietalen Regionen (Monks et al. 2004). Hyperaktivierungen sind außerdem in rechtshemisphärischen Bereichen, der Amygdala, dem präzentralen Gyrus, dem intraparietalen Kortex, dem Cerebellum und dem frontalen Augenfeld während Arbeitsgedächtnisprozessen beschrieben worden (Gruber et al. 2010b). In einer PET-Studie fanden sich erhöhte Aktivierungen unter anderem im anterior zingulären Kortex und Nucleus caudatus (Blumberg et al. 2000). Zusammengefasst aus mehreren Studien präsentierten sich zudem veränderte Aktivierungen in frontalen, paralimbischen (orbitofrontaler Kortex eingeschlossen) und Inselregionen (Thermenos et al. 2009).

1.2.2 Dopaminerges Belohnungssystem mit Interaktion des PFC

1.2.2.1 Grundlagen

Das Belohnungssystem, ein positives neuronales Verstärkersystem, welches subkortikal lokalisiert ist, wurde 1954 zum ersten Mal beschrieben (Olds and Milner 1954). Für die positive Verstärkung spielen das mesolimbische Dopaminsystem, insbesondere das ventrale Striatum sowie der Nucleus accumbens (NAcc) und das ventral tegmentale Areal (VTA) eine wichtige Rolle (Diekhof and Gruber 2009). Von dem ventralen tegmentalen Areal im Mesenzephalon projizieren dopaminerge Neurone über das mesolimbische dopaminerge System zum Frontalkortex (orbitofrontaler Kortex und medialer präfrontaler Kortex) und in den NAcc. Dieser befindet sich als Kernstruktur im basalen Vorderhirn und ist Teil des ventralen Striatums. Von hier aus bestehen wiederum direkte GABAerge (γ-Aminobuttersäure) Verbindungen zum VTA sowie indirekte Verbindungen über das ventrale Pallidum. Aus dem medialen Frontalkortex projizieren glutamaterge Neurone in den NAcc und über den lateralen Hypothalamus oder das präpedunkuläre pontine Tegmentum zum VTA des Mittelhirns (Jänig and Birbaumer 2005). Studien konnten belegen, dass der NAcc von großer Bedeutung für die Antizipation von Belohnung ist (Knutson et al. 2001b). Knutson untersuchte 2001 in einer fMRT-Studie die unterschiedlichen Aktivierungen von

Gehirnarealen bei der Antizipation und dem Ergebnis einer Belohnung bzw. einer Nicht-Belohnung. Er zeigte, dass bei der Erwartung einer Belohnung das ventrale Striatum (bilateraler NAcc) und bei dem Resultat der Belohnung der ventromediale Frontalkortex aktiviert wurde (Knutson et al. 2001b). Andere Neuroimaging-Studien machten den orbitofrontalen und medialen präfrontalen Kortex, die Amygdala und das ventrale Striatum sowie das dopaminerge Mittelhirn für Belohnungsprozesse verantwortlich (Diekhof and Gruber 2009). Der orbitofrontale Kortex soll bei der Verschlüsselung von Belohnungsreizen wichtig sein, Amygdala und ventrales Striatum zeigen eine Beteiligung bei Situationen mit Zukunftsbelohnung (O´Doherty 2004).

1.2.2.2 Grundfunktionen von Belohnung

In den letzten Jahren wurden bedingt durch die Erkenntnis des BOLD-Effekts (s.u.) enorme Fortschritte hinsichtlich der Erforschung von Belohnungsverarbeitung im menschlichen Gehirn gemacht. Belohnung ist essenziell für das Überleben und die Reproduktion von Lebewesen. Unter primärer Belohnung (angeboren und nicht erlernt) sind unter anderem Nahrungsaufnahme und sexuelle Stimuli zu verstehen. Andere Stimuli, wie z.B. Geld oder materieller Gewinn, verstärken das Verhalten durch erlernte Assoziation (McClure et al. 2004a).

Belohnung erfüllt verschiedene Funktionen im menschlichen Körper. Zum einen führt Belohnung zu subjektiver Zufriedenheit und positiven Gefühlen. Zum anderen dient sie als positiver Verstärker, insbesondere dann, wenn ein Verhalten häufig oder mit steigender Intensität belohnt wird. Dies geschieht meist nach dem Prinzip der klassischen und operanten Konditionierung (Schultz 2000). Belohnung kann kategorisiert werden in Lernen, Motivation und Gefühle oder Emotionen. Psychologische Komponenten des Lernens stellen kognitive und assoziative Formen des Lernens dar (Berridge and Robinson 2003).

Diekhof und Gruber fanden 2009 heraus, dass das menschliche Gehirn auch willkürlich durch Verstand über Belohnung entscheiden kann und sich nicht allem Verlangen hingeben muss. Durch Selbstkontrolle können somit übergeordnete langfristige Ziele erreicht werden (Interaktion zwischen *„Top-down“*- und *„Bottom-up“*-Prozessen, höhere kognitive Funktion, auch als *„Reason-Context“* beschrieben), wenn sofortige Belohnungsoptionen (*„Bottom-up“*-Prozesse, niedrigere kognitive Funktion, auch als *„Desire-Context“* beschrieben) zunächst verworfen werden. Durch eine fMRT-Studie mit ähnlichem Studiendesign wie die vorliegende Studie konnte gezeigt werden, dass eine unmittelbar folgende Belohnung *(„Desire-Context“)*

nach der Annahme eines konditionierten Belohnungsreizes mit einer Aktivierung des VTA und des bilateralen NAcc assoziiert ist. Befindet sich ein Mensch in einer Zwangslage, in welcher er sich zwischen kurzfristigem Verlangen oder dem Verfolgen langfristiger Ziele entscheiden muss, sinkt die Aktivierung in den oben beschriebenen Arealen (signifikante Suppression in belohnungsassoziierten Arealen) und es besteht eine negative funktionelle Interaktion zwischen dem NAcc und dem anteroventralen präfrontalen Kortex (Diekhof and Gruber 2009).

Menschliches Verhalten zeichnet sich durch einen Konkurrenzkampf zwischen automatischen Prozessen, die eine Adaptation an die Umwelt verlangen (Aktivierung des Limbischen Systems), und abstrakteren Prozessen wie logischem Denken, Argumentation und Zukunftsplanung (Aktivierung des präfrontalen und posterior parietalen Kortex) aus (McClure et al. 2004b).

1.2.2.3 Belohnungssystem und bipolare Erkrankung

Durch Vorstudien ist bekannt, dass die bipolare Störung mit einer Dysfunktion im menschlichen Belohnungssystem einhergeht (Diekhof et al. 2008). Abler beschrieb 2008 anhand einer fMRT-Studie abnormale Funktionen des dopaminergen Systems während dem Lösen von Belohnungsaufgaben bei Patienten mit bipolarer Störung (Abler et al. 2008).

1.2.3 System zur Hintergrundüberwachung und Aufmerksamkeitskontrolle

1.2.3.1 Grundlagen

Anpassendes Verhalten an plötzliche Veränderungen in der Umwelt erfordert eine kontinuierliche Wachsamkeit. Das menschliche Wesen muss in der Lage sein, auf unerwartete Stimuli mit einer angemessenen Verhaltensänderung reagieren zu können (Gruber et al. 2010a). Hintergrundüberwachung ist somit eine wichtige Voraussetzung, unerwartete Veränderungen der Umwelt während der Durchführung einer Aufgabe wahrzunehmen (Gruber et al. 2009). Milham beschrieb 2003, dass Aufmerksamkeitskontrolle das Resultat aus einem Wettbewerb zwischen einem neuen Stimulus und anderen Prioritäten während kognitiver Prozesse ist (Milham et al. 2003b). Mit Hilfe funktioneller MRT konnte in dieser Studie insbesondere der dorsolaterale präfrontale Kortex für die Umsetzung von *„Top-down“*-Prozessen wie Aufmerksamkeitskontrolle verantwortlich gemacht werden. *„Top-down“*-Prozesse umfassten dabei höhere kognitive Funktionen, unter anderem

exekutive Kontrollfunktionen (z.B. aufgabenrelevante Informationen sollen wahrgenommen, irrelevante Hinweise unterdrückt werden). Im Gegensatz dazu dienen *„Bottom-up“*-Prozesse niedrigeren kognitiven Funktionen wie Gefühlen und Wahrnehmungen (Melcher and Gruber 2006; Gruber and Goschke 2004).

1.2.3.2 Funktionelle Neuroanatomie des exekutiven Kontrollsystems

Um Gehirnregionen zu identifizieren, die an den oben beschriebenen kognitiven Funktionen beteiligt sind, wurden mehrere Studien durchgeführt, wovon zwei besonders relevant für die vorliegende Arbeit sind (Gruber et al. 2010a; Gruber et al. 2009). In beiden Studien durchliefen die Probanden ähnlich aufgebaute Aufgabenwechselparadigmen wie in der vorliegenden Studie, in denen sie entweder auf die Farbe oder Form eines dargestellten Objekts richtig antworten sollten. Das hier verwendete Verfahren entspricht einem sogenannten „Oddball“, auch „Seltenheitsparadigma“ genannt. Dieses besteht aus seltenen, zufällig auftretenden Stimuli während einer bestimmten Aufgabe. Oddballreize treten außerhalb der momentanen Aufmerksamkeit während eines Paradigmas auf. Als Zielstimuli wurden in beiden Studien entweder kongruente, inkongruente oder neutrale Aufgabentypen angewendet. Gruber konnte 2009 bei den inkongruenten Stimuli und den nicht-erwarteten Stimuli (Oddballreize) Gehirnaktivitäten in ähnlichen kortikalen Netzwerken mit Hilfe von Aufgabenwechselparadigmen mit Oddballreizen und Inkongruenz feststellen. Es fanden sich Aktivierungen im Bereich des Broca-Areals (IFJA, inferiores frontales Junction-Areal), bilaterale intraparietale und inferior frontale Arealen sowie des linken posterior inferioren temporalen Gyrus (Gruber et al. 2009). In Aufgaben, die kognitive Flexibilität testeten, zeigten sich insbesondere Aktivierungen im ventralen und dorsalen präfrontalen Kortex, dem parietalen Assoziationskortex sowie dem Striatum (Kim et al. 2011). Weitere Studien fanden ähnliche Aktivierungen in den oben beschriebenen Arealen heraus (Leung et al. 2000; Gruber et al. 2010a; Milham et al. 2003a). Die Ergebnisse dieser Studien machen deutlich, dass frontoparietale Netzwerke eine entscheidende Rolle für angemessenes Verhalten auf signifikante Geschehnisse der Umwelt außerhalb des gegenwärtigen Aufmerksamkeitsfokus spielen (Gruber et al. 2009).

1.2.3.3 Kognitive Kontrolle und bipolare Störung

In mehreren neurophysiologischen Untersuchungen, insbesondere fMRT-Studien, konnte herausgefunden werden, dass bei Patienten mit bipolarer Störung keine einheitlichen Verhaltensdefizite bestehen (Melcher et al. 2008). Es zeigten sich in unterschiedlichen

Studien verschiedenste kognitive Defizite und veränderte Aktivierungen bei bipolaren Patienten. Zu finden waren unter anderem Beeinträchtigungen bei der Aktivierung des ACC-DLPFC-Systems (Anteriorer zingulärer Kortex, dorsolateraler präfrontaler Kortex) während dem Ausführen von Interferenzaufgaben. Es stellten sich dabei verringerte Aktivierungen im anterior zingulären Kortex und Mehraktivierungen im dorso -lateralen Präfrontalkortex dar (Gruber et al. 2004).

1.3 Das Endophänotypenkonzept in der psychiatrischen Forschung

In letzterer Zeit treten insbesondere funktionell-bildgebende Untersuchungen bei der Erforschung von Endophänotypen in den Vordergrund. Endophänotypen stellen die Verbindung zwischen dem klinisch ersichtlichen Phänotyp und den verschiedenen Genen (Genotyp) dar. Sie werden auch als „intermediärer Phänotyp“, „Biomarker“ oder „Vulnerabilitätsmarker“ bezeichnet. Phänotypen sowie Endophänotypen sind jeweils die Endprodukte von Genotypen, wobei Endophänotypen eine engere Beziehung zum Genom haben. Endophänotypen zeichnen sich als geeignete neurobiologische Krankheitskorrelate aus und stellen somit sensitive Indikatoren der genetischen Vulnerabilität dar (Zobel and Maier 2004). Im Gegensatz zum Phänotyp, der als Erscheinungsbild, z.B. als psychiatrisches Syndrom, betrachtet werden kann, können Endophänotypen als „interne Phänotypen“ durch z.B. funktionelle MRT, histopathologische Untersuchungen oder biochemische Tests nachgewiesen werden (Gottesman and Gould 2003).

Die zurzeit anerkannte Klassifikation psychiatrischer Krankheitsbilder basiert auf dem Phänotyp und wird einer validen Charakterisierung pathogenetischer Krankheitsentitäten nicht mehr gerecht (Gruber et al. 2005). Bei bipolaren Patienten zeigten sich Beeinträchtigungen bestimmter neurokognitiver Funktionen, insbesondere Arbeitsgedächtnis und exekutive Funktionen, wobei sich die Frage stellt, ob diese Beeinträchtigungen eventuell auch schon vor dem Auftreten der Erkrankung zu finden waren (Christensen et al. 2006). Wenn also die phänotypische Ausprägung einer Beeinträchtigung der genetischen Vulnerabilität zugrunde liegt, müssten bei gesunden Angehörigen von Patienten ähnliche Defizite wie bei den Patienten festzustellen sein (Ferrier et al. 2004).

Endophänotypen unterliegen neurophysiologischen, biochemischen, endokrinologischen, neuroanatomischen, kognitiven oder neuropsychologischen Prozessen und gelten als ein

wichtiger Faktor in der Ursachenforschung verschiedener psychiatrischer Erkrankungen. Da sich Gehirnzellen untereinander durch ihre vielen Verbindungen und Interaktionen unterscheiden, ist es wichtig, dass sie optimal miteinander harmonieren. Aus diesem Grund kommt dem Zusammenhang zwischen biologischen und genetischen Komponenten eine große Bedeutung zu (Gottesman and Gould 2003). Endophänotypen könnten damit zu einer neueren, biologisch orientierteren Klassifikation der bipolaren Störung beitragen und somit die Diagnosefindung bei psychiatrischen Patienten erleichtern.

Suszeptibilitätsgene (s.o.) als ätiologische Faktoren in der Entstehung einer vererbbaren Erkrankung beeinflussen bestimmte Gehirnstrukturen sowie Funktionen (Endophänotypen), die wiederum Einfluss auf psychopathologische Prozesse (Phänotypen) haben (s. Abbildung 2). Da es sich bei der bipolaren Störung nicht um eine monogene Erkrankung handelt, kommen mehrere Risikogenvarianten bzw. interindividuell unterschiedliche Gene als Risikogene in Frage. Es muss allerdings nicht immer zur vollständigen Ausprägung des Krankheitsbildes kommen, unterschwellige Syndrome oder fehlende Dysfunktionen können auch eine Folge sein. Nicht zu vergessen in dieser hypothetischen Beziehung sind Umweltfaktoren, die entweder einen protektiven oder ungünstigen Einfluss auf den jeweiligen Phänotyp haben können (Zobel and Maier 2004).

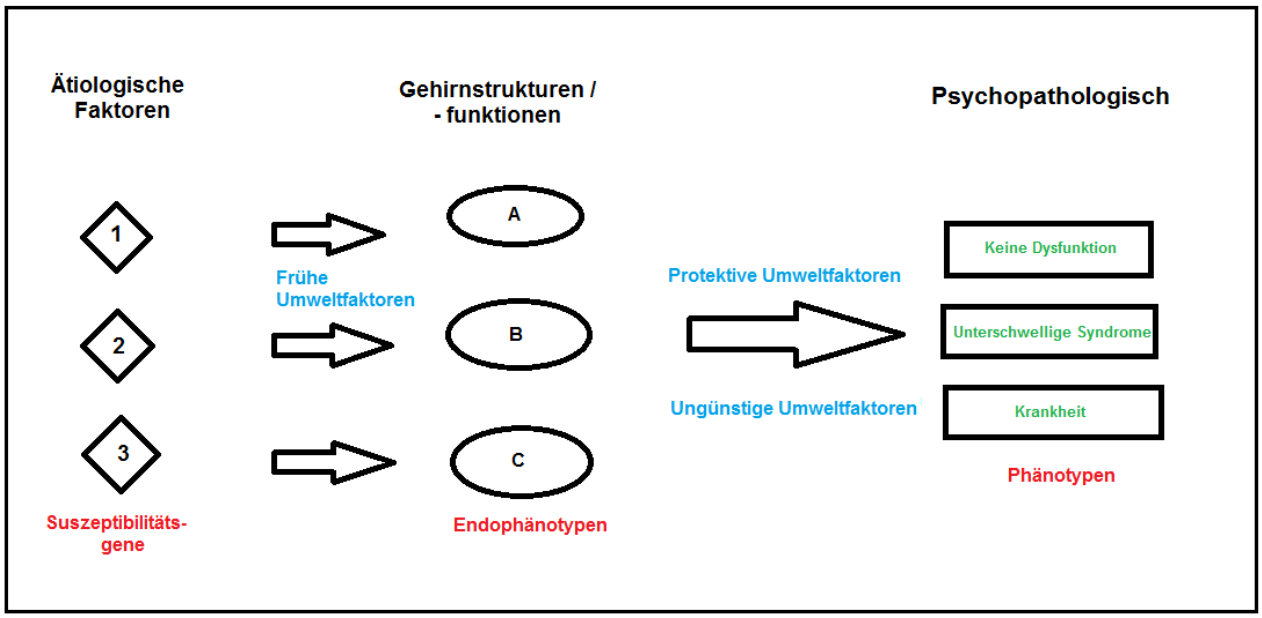

Abbildung 2: Hypothetische Beziehung (Ätiologie, Gehirnfunktionen, Outcome).

Die Abbildung zeigt beispielhaft Beziehungen zwischen Suszeptibilitätsgenen, Endophänotypen, Phänotypen und Erkrankungen. Modifiziert nach Zobel und Maier (2004 S.208).

Für den Begriff „Endophänotypen“ wurden folgende Kriterien festgelegt (Gershon and Goldin 1986):

- Endophänotypen sind assoziiert mit Krankheiten
- Endophänotypen sind vererbbar
- Endophänotypen sind zustandsunabhängig (ein Individuum kann erkrankt sein oder nicht)
- In bestimmten Familien können Endophänotypen und Krankheit co-segregieren (gemeinsame Vererbung der Krankheit in der Familie)
- Beeinträchtigungen, die bei Betroffenen gefunden wurden, finden sich auch bei gesunden Angehörigen mit einer höheren Rate als in der Allgemeinbevölkerung (Gottesman and Gould 2003).

Meta-Analysen zeigten, dass Reaktionsinhibition, Wortgedächtnis und Daueraufmerksamkeit bei Patienten bzw. gesunden Angehörigen die bedeutendsten Endophänotypen darstellen (Bora et al. 2009). Beschrieben wurden auch Störungen der exekutiven Funktionen wie Gedächtnis-, Aufmerksamkeits-, Entscheidungs- und Planungsstörungen im Bereich des präfrontalen Kortex (Klimes-Dougan et al. 2006). Weitere Endophänotypen, die hinsichtlich der bipolaren Erkrankung eine Rolle spielen könnten, wurden unter anderem 2002 von Lenox beschrieben. Untersucht wurden dabei die Regulation einer abnormalen zirkadianen Rhythmik, Antwort auf Schlafentzug, P300-Potenziale, Verhaltensantworten auf Psychostimulanzien und biochemische Beobachtungen an peripheren mononuklearen Zellen, die alle bei der bipolaren Störung von Bedeutung sind (Lenox et al. 2002). Glahn beschrieb 2010 Endophänotypenkandidaten, die in einer großen Stammbaum-Studie mit Patienten und deren gesunden Angehörigen gefunden wurden. Die Studie führte Messungen zur Verarbeitungsgeschwindigkeit, zum Arbeitsgedächtnis und Gesichter-Erkennung durch. Bei den Patienten sowie deren erstgradigen gesunden Angehörigen fanden sich Beeinträchtigungen in den oben genannten Bereichen (Glahn et al. 2010). Als weiterer potenzieller Endophänotyp zeigten sich MRT-Hyperintensitäten bei Patienten sowie deren gesunden Angehörigen (Ahearn et al. 2002). Diese Studien deuten darauf hin, dass für die neurokognitiven Defizite, die bei bipolar Erkrankten zu finden sind, genetische Faktoren verantwortlich gemacht werden können.

1.4 Zielsetzung und eigene Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Beitrag zur Erforschung und Suche nach endophänotypischen Markern mit Hilfe funktioneller neurowissenschaftlicher Methoden zu leisten. Dafür wurden gesunde erstgradige Angehörige von Patienten mit bipolarer Störung (d.h. aus affizierten Familien) sowie gesunde Kontrollen aus nicht-affizierten Familien untersucht. Durch vorausgegangene Studien mit gesunden Probanden wurden zunächst neurofunktionelle Systeme identifiziert (Diekhof and Gruber 2009; Gruber and von Cramon 2003; Gruber et al. 2009). Studien mit Patienten, die an einer bipolaren Störung erkrankt waren, zeigten veränderte Gehirnaktivitäten, während diese bestimmte Aufgaben erfüllen mussten. Angehörigenstudien dienen nun der Suche nach Markern, die unter genetischer Kontrolle stehen könnten, die Aktivierbarkeit von spezifischen neurofunktionellen Systemen beeinflussen und eine wichtige Rolle für die bipolare Erkrankung spielen. Insbesondere untersucht werden sollten Arbeitsgedächtnisprozesse im Bereich des verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses sowie Prozesse des dopaminergen Belohnungssystems und kognitive Kontrollmechanismen mit dem Fokus auf Aufmerksamkeitsfunktionen und anderen Komponenten der Handlungssteuerung. Dabei sollte die Hypothese, dass gesunde erstgradige Angehörige von Patienten mit bipolarer Störung (d.h. aus affizierten Familien), verglichen mit gesunden Kontrollpersonen aus nicht-affizierten Familien, signifikante Veränderungen (insbesondere Mehraktivierungen) bestimmter Gehirnregionen aufzeigen, überprüft werden. Die signifikanten Mehraktivierungen sollten in ähnlicher Weise auch bei bipolaren Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen aus nicht-affizierten Familien zu finden sein. Abnorme Aktivierbarkeit könnte die genetische Vulnerabilität bei den Angehörigen widerspiegeln und Endophänotypen für die bipolare Störung darstellen. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden bei der vorliegenden Arbeit funktionelle Magnetresonanztomographie mit Sternberg-, *„Desire-reason-Dilemma“*- und Aufgabenwechselparadigmen mit Oddballreizen und Inkongruenz angewandt.

2 Probanden und Methoden

2.1 Zeitraum und Untersuchungsgruppe

Das Ziel dieser Studie war, genetische Einflussfaktoren, sogenannte Endophänotypen, in Bezug auf die Aktivierbarkeit bestimmter Gehirnregionen bei klinisch gesunden, erstgradigen Angehörigen von Patienten mit bipolarer Störung (im Weiteren „Angehörige“) zu identifizieren. Diese wurden anhand der Diagnosekriterien des ICD-10 (Graubner 2011) und DSM-IV (Saß et al. 2003) ausgewählt. Die Studie war Teil eines Forschungsprojektes der Arbeitsgruppe des „Zentrums für Translationale Forschung in Systemischen Neurowissenschaften und Klinischer Psychiatrie“ an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Göttingen (Kommissarischer Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. Borwin Bandelow, Dipl.-Psych, Ehemaliger Leiter: Prof. Dr. med. P. Falkai). Geleitet wird die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Oliver Gruber. Die Studie wurde im Zeitraum von September 2010 bis August 2011 durchgeführt. An ihr nahmen 18 gesunde erstgradige Angehörige von Patienten mit bipolarer Störung freiwillig teil. Darunter waren zwölf Frauen und sechs Männer im Alter von 18 bis 60 Jahren. Davon waren elf Söhne bzw. Töchter und sechs Geschwister von Patienten mit bipolarer Störung. Dazu kam bei einigen Aufgaben die Mutter einer erkrankten Patientin. Das Durchschnittsalter betrug bei den im Folgenden beschriebenen Arbeitsgedächtnisaufgaben und der Aufgabe zur selektiven Aufmerksamkeit 31 Jahre, bei der Aufgabe zum Belohnungssystem 29,41 Jahre. Die untersuchten Angehörigen wurden mit geeigneten, gesunden, nicht-betroffenen Kontrollpersonen (im Weiteren „Kontrollen“) verglichen. Die Auswahl von 18 geeigneten Rechtshändern als Kontrollen (alle im Alter zwischen 18 und 60 Jahren) erfolgte gemäß Parallelisierungskriterien wie Geschlecht, Alter und Bildungsgrad (s.u.). Zugehörig zu den Kontrollen fanden sich zwölf Frauen und sechs Männer.

2.2 Studiendesign

2.2.1 Rekrutierung und Stichprobe

Rekrutiert wurden die Angehörigen in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen durch Patienten- und deren Angehörigengespräche in der klinischen Routine und durch Aushänge sowie in Angehörigengruppen. Die gesunden Kontrollen aus nicht-affizierten Familien wurden aus der Göttinger Bevölkerung rekrutiert. Dabei wurde über Telefon, Email und persönliche Gespräche der Kontakt hergestellt, um Termine für die Untersuchungen zu vereinbaren. Für die Angehörigen (s. Tabelle 1) und die

Kontrollen wurden entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Für die erfolgreiche Teilnahme an der Studie, die insgesamt ca. drei Stunden umfasste, erhielten die Probanden eine garantierte Aufwandsentschädigung von 30 Euro mit der Option, zusätzlich bis zu 30 Euro durch das Erreichen von Bonuspunkten in der Belohnungsaufgabe zu bekommen.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien.

Die Tabelle zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Probanden (Angehörige)

Einschlusskriterien	▪ **Alter: 18-60 Jahre** ▪ **Gesunde, nicht-betroffene Angehörige ersten Grades** ▪ **Keine psychiatrische Störung gemäß ICD – 10/DSM -IV** ▪ **Rechtshänder**
Ausschlusskriterien	▪ **Einzelne Erkrankungen** (z.B. Neurologisch, Herz-Kreislauf-System, Atemwege, Bewegungssystem) ▪ **Metallische Implantate** (z.B. Herzschrittmacher, Defibrillator, Gelenkprothesen, künstliche Herzklappen, Tätowierungen, Piercing, Kupferspirale) ▪ **Schwangerschaft, Stillzeit** ▪ **Klaustrophobie** ▪ **Hirnorganische Beeinträchtigungen** (z.B. Schädel-Hirn-Trauma, Epilepsie, mentale Retardierung, Demenz, Hirntumore) ▪ **Drogenkonsum** ▪ **Unkorrigierte Sehbehinderung** (-9/+3 Dpt) ▪ **Lese- Rechtschreibschwäche**

Es wurden Parallelisierungskriterien für die beiden Gruppen (Angehörige und Kontrollen) wie Geschlecht, Alter und Bildungsgrad definiert. Tabelle 2 bis 5 charakterisieren die Merkmale der Stichproben bei den fünf unterschiedlichen Aufgaben (Paradigmen). Diese Parallelisierungen stimmen bei allen Aufgaben im Mittel überein. Die T-Tests zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Angehörigen und den Kontrollen in Hinsicht auf Alter und Bildungsgrad. Zum Einschluss in die endgültige Auswertung der Studie wurden für die Arbeitsgedächtnisaufgaben (verbal und visuell-räumlich) bestimmte Prozente für richtige Aufgaben festgelegt. Für das *„Desire-reason-Dilemma“*-Paradigma waren richtige Prozente der angenommenen Boni und Abbrüche relevant. Beim Aufgabenwechselparadigma mit Oddballreizen und Inkongruenz wurden nur diejenigen Probanden in die Studie

eingeschlossen, die bei den kongruenten Aufgaben einen bestimmten Prozentwert erreicht hatten.

Die Kontrollen durften keine psychiatrische Diagnose nach ICD-10 (Graubner 2011) bzw. deren erstgradige Angehörige keine Diagnose einer psychischen Erkrankung aufweisen, sie sollten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren und Rechtshänder sein. Des Weiteren galten die gleichen Ausschlusskriterien wie die der Angehörigen (s. Tabelle 1).

Tabelle 2: Charakterisierung der Stichprobe (4 Buchstaben und visuell-räumlich).

Verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger AG-Anforderung (Arbeitsgedächtnisanforderung, 4 Buchstaben) und visuell-räumliches Paradigma

		Angehörige (n=18)	**Kontrollen (n=18)**	**Sign. (2-seitig)**
Geschlecht	M	6	6	
	W	12	12	
Alter MW (SD)	Jahren	31 (12,112)	31 (9,911)	1,000
Bildungsgrad MW (SD)	aus 1,2,3,4*	2,28 (0,752)	2,28 (0,895)	1,000

*1= Keine Ausbildung, 2= Ausbildung, 3= Studium, 4= Promotion
M=männlich, W=weiblich, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Sign.=signifikant

Tabelle 3: Charakterisierung der Stichprobe (8 Buchstaben).

Verbales Sternberg-Paradigma mit hoher AG-Anforderung, 8 Buchstaben

		Angehörige (n=18)	**Kontrollen (n=18)**	**Sign. (2-seitig)**
Geschlecht	M	6	6	
	W	12	12	
Alter MW (SD)	Jahren	31 (12,112)	30,94 (9,973)	0,988
Bildungsgrad MW (SD)	aus 1,2,3,4*	2,28 (0,752)	2,33 (0,840)	0,836

*1= Keine Ausbildung, 2= Ausbildung, 3= Studium, 4= Promotion
M=männlich, W=weiblich, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Sign.=signifikant

Tabelle 4: Charakterisierung der Stichprobe (DRD-Paradigma, *"Desire-reason-Dilemma"*-Paradigma).

		Angehörige (n=17)	**Kontrollen (n=17)**	**Sign. (2-seitig)**
Geschlecht	M	6	6	
	W	11	11	
Alter MW (SD)	Jahren	29,41 (10,375)	29,41 (9,375)	1,000
Bildungsgrad MW (SD)	aus 1,2,3,4*	2,235 (0,752)	2,235 (0,752)	1,000

*1= Keine Ausbildung, 2= Ausbildung, 3= Studium, 4= Promotion
M=männlich, W=weiblich, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Sign.=signifikant

Tabelle 5: Charakterisierung der Stichprobe (Aufgabenwechselparadigma).

		Angehörige (n=18)	Kontrollen (n=18)	Sign. (2-seitig)
Geschlecht	M	6	6	
	W	12	12	
Alter MW (SD)	Jahren	31 (12,112)	31 (9,768)	1,000
Bildungsgrad MW (SD)	aus 1,2,3,4*	2,28 (0,752)	2,28 (0,752)	1,000

*1= Keine Ausbildung, 2= Ausbildung, 3= Studium, 4= Promotion
M=männlich, W=weiblich, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Sign.=signifikant

2.2.2 Versuchsablauf

Vor Beginn der Studie wurden alle durchzuführenden Untersuchungen bei der Ethikkommission angemeldet und von dieser genehmigt (Ethikantrag Nr. 14/3/09).

Die Untersuchung der Probanden fand an zwei aufeinanderfolgenden Tagen statt. Alle Probanden durchliefen denselben Versuchsablauf. Der erste Tag begann mit der Aufklärung der Probanden über den Studienverlauf. Diese umfasste eine schriftliche Probandeninformation sowie ein Gespräch mit der Versuchsleiterin. Vor Beginn der Untersuchung erteilte jeder Proband sein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Mit Hilfe eines Fragebogens wurde ermittelt, ob die Probanden für eine Kernspinuntersuchung geeignet waren, für welche ebenfalls eine schriftliche Einverständniserklärung gegeben werden musste. Bezüglich der Erkrankung der Angehörigen füllten die Teilnehmer einen weiteren Fragebogen aus. Die Impulsivitätsfragebögen wurden dem Probanden mit nach Hause gegeben (Impulsivitätsfragebögen s. Anh. S.97).

Das darauffolgende Training, außerhalb des Scanners, fand mit der Software „Presentation®“ (Version 14.4 Build 02.24.10) der Firma NBS (*Neurobehavioralsystems*, Albany, USA http://www.neurobs.com/) in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in einer bestimmten Reihenfolge statt (s. Tabelle 6). Trainiert wurde unter standardisierten Bedingungen im Testlabor der Abteilung für systemische Neurowissenschaften.

Vor der Durchführung eines Paradigmas wurde den Probanden die jeweilige Aufgabe durch die Versuchsleiterin ausführlich erklärt und vorgestellt. Die Versuchsleiterin stellte sicher, dass die Aufgaben richtig verstanden wurden. Sie war während des gesamten Trainings anwesend.

Tabelle 6: Neurofunktionelle Systeme und Paradigmenabfolge.

Vorbereitung auf Stimulus-Antwort	Konditionierung
Dopaminerges Belohnungssystems in Interaktion mit PFC	*„Desire-reason-Dilemma"*-Paradigma (DRD-Paradigma)
Artikulatorisches Rehearsal-System	Verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger Arbeitsgedächtnisanforderung (4 Buchstaben)
System zur „nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung" phonologischer Information im Arbeitsgedächtnis und artikulatorischem Rehearsal-System	Verbales Sternberg-Paradigma mit hoher Arbeitsgedächtnisanforderung (8 Buchstaben)
Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnissystem	Visuell- räumliches Sternberg-Paradigma
System zur Hintergrundüberwachung und Aufmerksamkeitskontrolle	Aufgabenwechselparadigma mit Oddballreizen und Inkongruenz

Der Zeitaufwand für den ersten Tag betrug ca. 1 ½ Stunden. Der zweite Tag begann mit einer kurzen Wiederholung der Paradigmen (s. Tabelle 6) am Laptop in der Abteilung „Kognitive Neurologie/Serviceeinheit MR-Forschung" (unter der Leitung von PD Dr. Peter Dechent) und dauerte 30 Minuten. Nach Vorbereitung und standardisierter Lagerung der Probanden im Scanner wurde die funktionell-kernspintomographische Untersuchung durchgeführt. Die Gesamtdauer der Untersuchung betrug etwa 57 Minuten.

Im Anschluss an die funktionelle Messung und nachdem sich ein Prüfarzt über eine physiologische Gehirnstruktur bei den Probanden vergewissert hatte, wurden den Probanden auf Wunsch die anatomischen Messdaten der T1-Wichtung auf einer CD ausgehändigt.

2.2.3 Paradigmen

Insgesamt wurden sechs Paradigmen am Tag vor der MRT-Untersuchung trainiert (s. Tabelle 6), wovon fünf im MRT gemessen werden (s. Tabelle 8). Dort fand nach den Messungen der fünf Paradigmen noch ein sogenannter *„Resting-state-scan"* statt, bei dem die Probanden für ca. 5 ½ Minuten auf ein Fixationskreuz schauten. Untersucht wurde hierbei der ruhephysiologische Zustand, der dann als Referenz für mögliche Untersuchungen zwischen verschiedenen Gehirnregionen diente (Gruber et al. 2009).

2.2.3.1 Verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger Arbeitsgedächtnisanforderung (4 Buchstaben) und hoher Arbeitsgedächtnisanforderung (8 Buchstaben)

Das verwendete verbale Sternberg-Paradigma diente der Aktivierung eines linkshemisphärisch betonten frontoparietalen Netzwerks, das dem artikulatorischen Rehearsal im verbalen Arbeitsgedächtnis zugrunde liegt (Gruber 2001; Gruber and von Cramon 2001).

In diesem Experiment fanden sich zwei verschiedene Aufgabentypen (Beginn mit der Entscheidungsaufgabe, dann Wechsel zur Gedächtnisaufgabe). Bei beiden Aufgabentypen wurden jeweils die gleichen Sequenzen für drei Runden gezeigt. Die Entscheidungs- und Gedächtnisaufgaben wurden jeweils sechs Mal im Wechsel durchgeführt. Begonnen wurde mit der Entscheidungsaufgabe (s. Abbildung 3).

Zunächst wurden den Teilnehmern vier Buchstaben für 1500 ms auf dem Bildschirm gezeigt. Danach erschien für 500 ms ein schwarzer Bildschirm, für 4000 ms zeigte sich ein Fixationskreuz, gefolgt von einem einzelnen Buchstaben für weitere 1000 ms. Im Anschluss wurde für 1000 ms erneut ein schwarzer, leerer Bildschirm gezeigt. Daraufhin folgte für 1000 ms ein Fixationskreuz. Dies war der Teil des Experiments, in welchem die Probanden die Tasten (Belegung s.u.) möglichst schnell und korrekt wie möglich drücken mussten (s. Abbildung 3).

Bei der Entscheidungsaufgabe, die mit einem „E“ für 1500 ms (und anschließenden 500 ms schwarzer Bildschirm) angekündigt wurde, sollten sich die Probanden die vier zuerst gezeigten Buchstaben nicht merken sondern lediglich einmal durchlesen. Sobald der einzelne Buchstabe erschien, mussten die Probanden entscheiden, ob es sich um einen Groß- oder Kleinbuchstaben handelte. Wurde der Buchstabe groß geschrieben, sollten die Probanden die rechte Taste mit dem Mittelfinger drücken, wurde dieser klein geschrieben, entsprechend die linke Taste mit dem Zeigefinger.

Nach der Entscheidungsaufgabe folgte die Gedächtnisaufgabe (Angezeigt wurde diese durch ein „G“ für 1500 ms, gefolgt von 500 ms schwarzem Bildschirm). Hierbei wurden die Probanden aufgefordert, sich die vier präsentierten Buchstaben zu merken und innerlich aufzusagen (artikulatorisches Rehearsal). Wenn der einzelne Buchstabe auf dem Bildschirm sichtbar wurde, mussten die Probanden entscheiden, ob sich der Buchstabe unter den vier vorher gezeigten befand oder nicht (ja: linke Taste mit dem Zeigefinger, nein: rechte Taste

mit dem Mittelfinger). Dabei war irrelevant, ob der Buchstabe groß oder klein geschrieben wurde. Bei diesem Experiment erhielten die Probanden kein *Feedback*.

Die vier zu merkenden Buchstaben können durch das innerliche Aufsagen (artikulatorisches Rehearsal) praktisch unbegrenzt im Gedächtnis aufrechterhalten werden. Ziel dieses Paradigmas ist die Aktivierung von Hirnregionen, die dem Mechanismus des artikulatorischem Rehearsal zugrunde liegen (s. Ergebnisse).

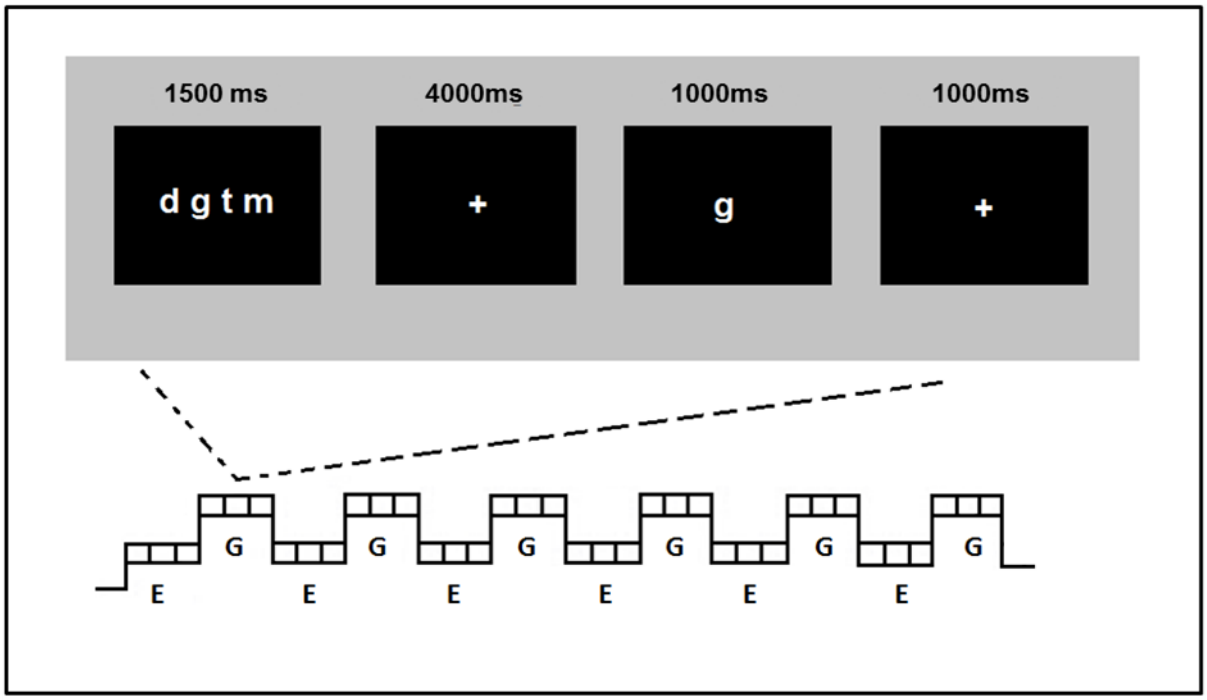

Abbildung 3: Verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger AG-Anforderung.

Vereinfachte Darstellung als Beispiel für das generelle Design dieses Paradigmas. Gezeigt sind die 4 Buchstaben während der Arbeitsgedächtnisaufgabe. Das untere Bild verdeutlicht den gesamten Ablauf mit dem Wechsel zwischen Entscheidungsaufgabe (E) und Gedächtnisaufgabe (G), modifiziert nach Henseler et al. (2009b S.695).

Das verbale Sternberg-Paradigma mit hoher Arbeitsgedächtnisanforderung (8 Buchstaben) hatte den gleichen Aufbau wie das vorherige, allerdings wurden acht Buchstaben statt zuvor vier gezeigt. Abgesehen davon hatten die Probanden mehr Zeit, sich die acht Buchstaben einzuprägen. Die acht Buchstaben wurden für 2000 ms gezeigt, gefolgt von einem leeren Bildschirm für 1000 ms. Der einzelne Buchstabe präsentierte sich für 2000 ms. Ansonsten waren die Zeiten die gleichen wie die des verbalen Sternberg-Paradigmas mit niedriger AG-Anforderung (4 Buchstaben).

Wenn sich die Probanden acht im Gegensatz zu vier Buchstaben merken sollen, schaltet sich ein phylogenetisch älteres Reservesystem im Gehirn mit ein. Dieses zweite System dient der „nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung“ phonologischer Information und aktiviert zusätzliche Hirnareale (s. Ergebnisse).

2.2.3.2 Visuell-räumliches Sternberg-Paradigma

Ein weiteres Sternberg-Paradigma, diesmal visuell-räumlich, aktivierte das Arbeitsgedächtnis durch ein bilaterales präfronto-intraparietales Netzwerk (Gruber and von Cramon 2003).

Es begann mit einem schwarzen Hintergrund und besitzt ähnlich wie die beiden zuvor beschriebenen Sternberg-Paradigmen zwei Aufgabentypen (Entscheidungs- und Gedächtnisaufgabe). Bei diesem Paradigma fand sich ein quadratisches Raster (5 x 5 Kästchen), welches für 1500 ms (gefolgt von 500 ms schwarzer Hintergrund) in Erscheinung trat (s. Abbildung 4). In diesem Raster befanden sich vier Dreiecke oder vier Vierecke an vier unterschiedlichen Positionen. Dann wurde ein leeres Raster mit weißem Kreuz in der Mitte für 4000 ms gezeigt. Im Anschluss daran präsentierte sich entweder ein einzelnes Dreieck oder ein Viereck an einer Position im Raster für 1000 ms. Zum Schluss verschwanden die Formen, 1000 ms war ein schwarzer Bildschirm zu sehen und das Raster mit einem weißem Kreuz in der Mitte zeigte sich erneut für 1000 ms. Auch hier waren die Probanden wieder dazu angehalten, möglichst korrekt und innerhalb der vorgegebenen Zeit zu antworten.

Das Experiment begann mit der Entscheidungsaufgabe („E“ wurde für 1500 ms gezeigt, gefolgt von 500 ms schwarzer Hintergrund). Hier war das erste Raster (Vierecke oder Dreiecke an vier unterschiedlichen Positionen) irrelevant, die Probanden sollten nur die einzelne Form, die später gezeigt wurde, beurteilen. War diese ein Dreieck, so musste die linke Antworttaste mit dem Zeigefinger gedrückt werden. Erschien ein einzelnes Rechteck mussten sich die Probanden korrekterweise für die rechte Taste mit dem Mittelfinger entscheiden.

Bei der Gedächtnisaufgabe („G“ wurde für 1500 ms gezeigt, gefolgt von 500 ms schwarzer Hintergrund) sollten sich die Probanden die Positionen der vier Formen im ersten Raster merken. Zu Beginn wurden wieder vier einzelne Dreiecke oder vier einzelne Vierecke präsentiert. Die Probanden sollten sich die Position der vier Formen genau einprägen. Nachdem die Formen verschwunden waren und die Probanden nur das leere Raster sahen,

sollten sie versuchen, die vier zuvor belegten Positionen im Uhrzeigersinn mit den Augen abzufahren. Bei der einzelnen Form sollten sich die Probanden entscheiden, ob diese Form an einer Position stand, die vorher von einer der vier Formen belegt war oder nicht. Dabei war gleichgültig, ob es sich bei der Form um ein Dreieck oder ein Viereck handelte. Die linke Antworttaste stand für „vorher belegt“ mit dem Zeigefinger, die rechte Taste für „vorher nicht belegt“, mit dem Mittelfinger.

Die Präsentation visueller Stimuli führt im menschlichen Gehirn zur Aktivierung von Hirnarealen, die dem visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis zugrunde liegen (s. Ergebnisse).

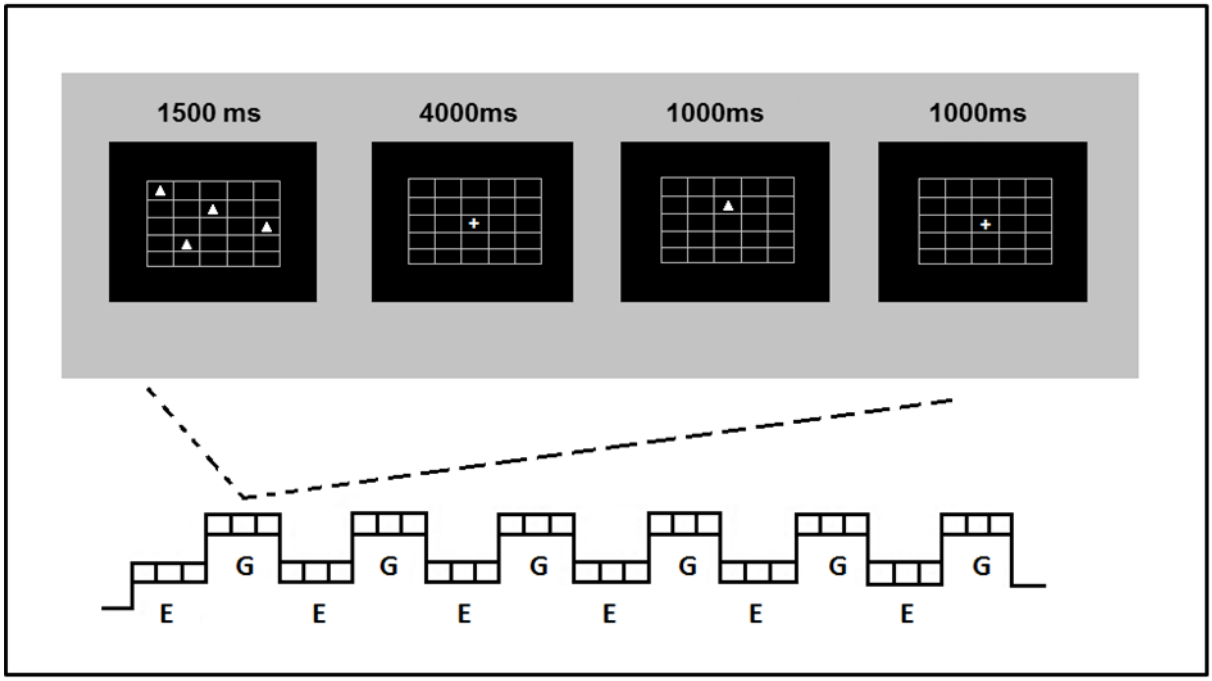

Abbildung 4: Visuell-räumliches Sternberg-Paradigma.

Vereinfachte Darstellung des Paradigmas, hier anhand von Dreiecken dargestellt. Das untere Bild verdeutlicht den gesamten Ablauf, mit dem Wechsel zwischen Entscheidungsaufgabe (E) und Gedächtnisaufgabe (G), modifiziert nach Henseler et al. (2009b S.695).

2.2.3.3 Konditionierung

Das Training der Probanden begann mit der Konditionierung (ca. fünf Minuten), die mit einem grauen Bildschirm für 250 ms startete (s. Abbildung 5). Hierbei wurden wechselweise acht Quadrate in den Farben Rot, Grün, Braun, Lila, Türkis, Gelb, Blau und Pink jeweils 30-mal nacheinander in zufälliger Reihenfolge gezeigt. Die Probanden wurden dazu aufgefordert, auf jeden Stimulus (Quadrat) zu reagieren und darauf zu antworten. Sobald ein

solches Quadrat erschien, mussten die Probanden das farbige Quadrat entweder annehmen (Linke Taste mit dem Zeigefinger) oder das farbige Quadrat ablehnen (Rechte Taste mit dem Mittelfinger). Die Quadrate wurden solange auf dem Bildschirm gezeigt, bis die Probanden eine der beiden möglichen Antworttasten gedrückt hatten. Die Wahl der Tasten war den Probanden freigestellt. Zu Beginn war für die Probanden noch nicht ersichtlich, ob die jeweiligen Farben einen Gewinn oder Verlust von Punkten bedeuteten. Nach dem Tastendruck erschien das *Feedback* mit der Punktzahl in dem Quadrat als Folge der freien Entscheidung für eine Dauer von 1250 ms. Dargestellt wurde das *Feedback* mit den Ziffern „+10“ (der Proband wird bei den Farben Rot und Grün sofort mit 10 Punkten belohnt), „0“ (bedeutet neutral, also kein Zugewinn oder Verlust von Punkten), oder „-10“ (dient der Bestrafung, der Proband verliert 10 Punkte). Nach jedem *Feedback* erschien wieder ein grauer Bildschirm für 250 ms. Ziel dieser Konditionierung war es, die Probanden auf die nächste Phase des Experiments bezüglich einer Stimulus-Antwort mit eventueller Belohnung vorzubereiten. Als Belohnungsreize dienten hier die Farben Rot und Grün.

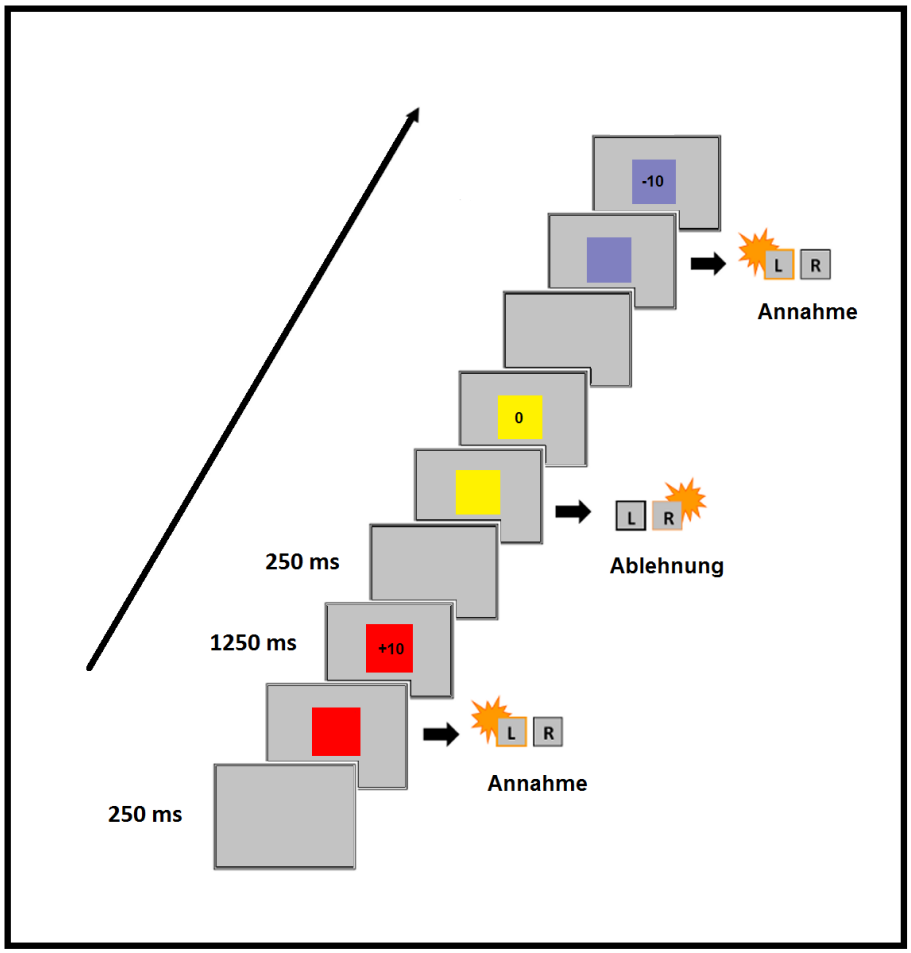

Abbildung 5: Experimentelles Design der Konditionierung

Die vereinfachte Darstellung zeigt die Abfolge während der Konditionierung, bei der die Probanden auf die Belohnungsreize Rot und Grün vorbereitet wurden. Quelle modifiziert aus Diekhof und Gruber (2009 S.1489).

2.2.3.4 „Desire-reason-Dilemma“-Paradigma

Bei dieser Aufgabe sollten die Probanden übergeordnete Langzeitziele verfolgen. Es fanden zwei komplette Durchläufe des *„Desire-reason-Dilemma“*-Paradigmas statt. Am Ende wurden die Punkte aus beiden Durchläufen addiert und entsprechend der erreichten Punktzahl mit einem Geldbetrag belohnt (s. Tabelle 7). In dem Experiment wurden den Probanden farbige Quadrate in einer Sequenz von vier oder acht Quadraten pro Block präsentiert. Der erste Teil begann mit einem Fixationskreuz auf grauem Hintergrund für 7800 ms.

Die beiden unterschiedlichen Aufgabentypen *„Desire-Context“* (konditionierten Belohnungsreiz annehmen, Bonusrunde) und *„Reason-Context“* (signifikante Suppression der Aktivierungen, Zielverfolgung) erschienen auf dem Bildschirm entweder als „B“ (Bonusrunde s. Abbildung 6) oder „Z“ (Zielverfolgung s. Abbildung 7) für 1800 ms. Der jeweilige Aufgabentyp blieb solange bestehen, bis das nächste „B“ bzw. „Z“ auf dem Bildschirm zu sehen war. Nach jeweils zwei Blöcken wechselte der Aufgabentyp.

Das Experiment begann mit dem *„Desire-Context“*, der Bonusrunde (s. Abbildung 6). Nachdem das „B“ auf dem Bildschirm für 1800 ms dargestellt wurde, wurde für 200 ms ein grauer Hintergrund gezeigt. Anschließend erschienen zeitgleich zwei Quadrate unterschiedlicher Farbe (mögliche Farben: Türkis, Gelb, Blau oder Pink) für 1500 ms. Die Probanden waren aufgefordert, sich diese beiden Farben zu merken. Die Farben kannten die Probanden schon aus der Konditionierung, dort wurden sie als neutral mit 0 Punkten gewertet. Nun tauchte für einen kurzen Moment für 200 ms ein grauer Bildschirm auf. Dem folgend wurden jetzt einzelne Quadrate zufällig ausgewählt und für 900 ms gezeigt (zwischen den Quadraten erschien immer wieder ein grauer Hintergrund für 200 ms). Die Probanden sollten die Farben, die mit dem Hinweisstimulus übereinstimmten annehmen (linke Taste mit dem Zeigefinger), das heißt, sich für das Quadrat zu entscheiden und alle anderen Farben ablehnen. Die Bonusrunde zeichnete sich dadurch aus, dass die beiden Farben Rot und Grün, die in der Konditionierung geübt wurden, bei Annahme außerplanmäßige Punkte brachten. Diese wurden mit zehn Zusatzpunkten je angenommenes Quadrat belohnt, bei Ablehnung dieser beiden Farben entfiel die Belohnung. Nachdem die Probanden innerhalb des vorgegebenen Zeitraums von 900 ms entweder die rechte oder linke Taste gedrückt hatten, erschien auf dem Bildschirm das *Feedback* für 700 ms. Es konnte wie folgt aussehen: „+10“ für einen zusätzlichen Bonus (wenn Rot und Grün angenommen wurden), „0“ für richtig, oder „Ziel verfehlt“, wenn nicht schnell genug oder falsch gedrückt wurde (Block wird ohne Belohnung abgebrochen). Nach einem erneuten

grauen Bildschirm für 100 ms wurden weitere drei oder sieben einzelne Quadrate gezeigt. Am Ende eines erfolgreichen Blocks erschien das Abschlussfeedback für 1800 ms, welches den Block mit 50 Punkten und eventuell zusätzlichen Punkten aus der Bonusrunde belohnte. Während der Bonusrunde *„Desire-Context“* erhielten die Probanden unmittelbare Belohnung.

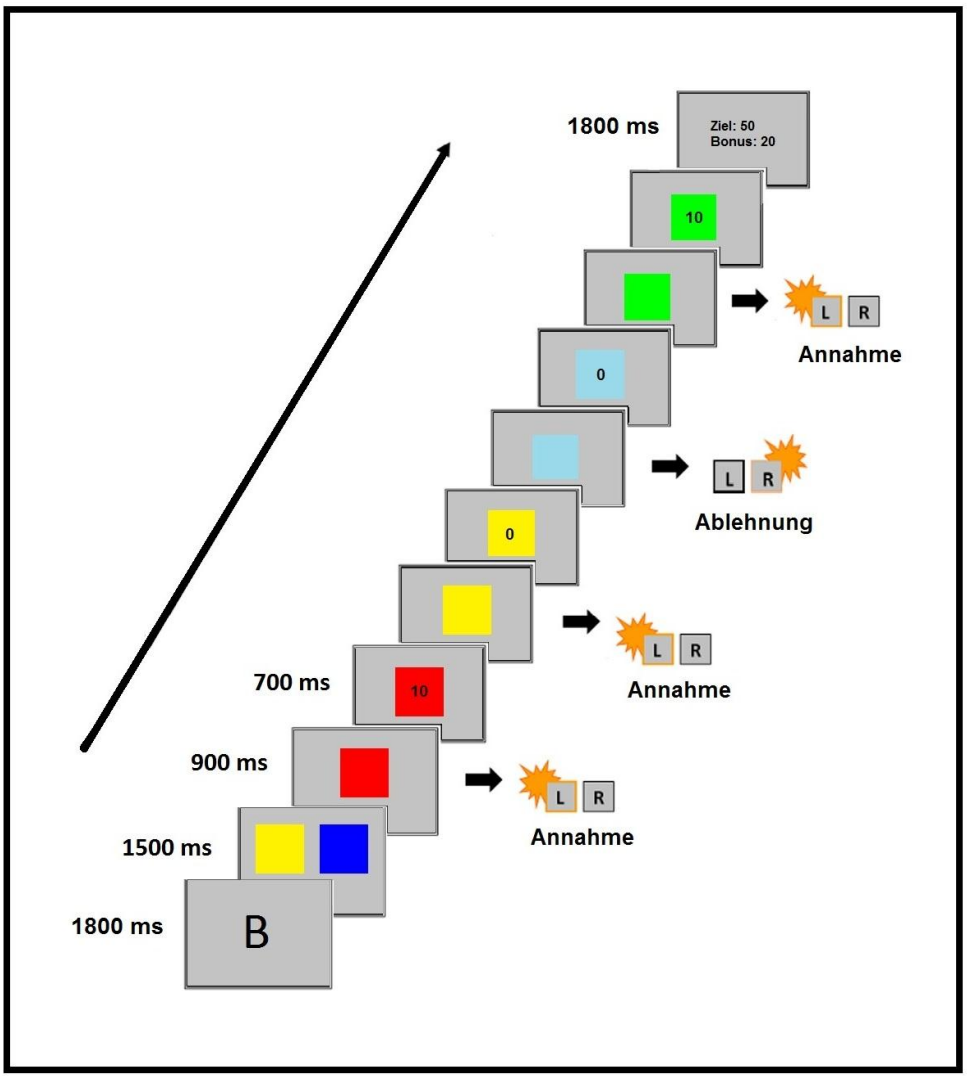

Abbildung 6: Experimentelles Design der Bonusrunde: *„Desire-Context“.*

Die vereinfachte Darstellung zeigt die Abfolge der Bonusrunde, die die Probanden während des Paradigmas durchliefen. Für die Annahme der Bonusfarben (Rot/Grün) wurden die Probanden mit jeweils zehn Punkten belohnt. Quelle modifiziert aus Diekhof und Gruber (2009 S.1489).

Befanden sich die Probanden im *„Reason-Context“,* also in der Zielverfolgung (s. Abbildung 7), bestand ihre Aufgabe darin, nur zielrelevante Farben anzunehmen, also Rot und Grün sowie nicht-relevante Farben abzulehnen, um das Langzeitziel mit möglichst vielen Punkten zu erreichen. Schafften es die Probanden, in einem Durchgang immer die richtigen Tasten

zu drücken, so erhielten sie 50 Punkte. Wurde in dieser Runde des Experiments eine falsche Taste (z.B. Rot oder Grün fälschlicherweise angenommen) gedrückt, so brach der Block mit dem *Feedback* „Ziel verfehlt“ ab und die Probanden erhielten keine Punkte. Während diesem *„Reason-Context“* sollten die Probanden der Versuchung unmittelbare Belohnung zu erhalten wiederstehen, um Langzeitziele (viele Punkte am Ende der Aufgabe) zu erreichen. Aus diesem Grund wurde hierfür der Begriff *“Desire-reason-Dilemma”*-Paradigma (DRD-Paradigma) verwendet. Während die Probanden den konditionierten Bonusreizen in der Zielverfolgungsrunde widerstehen, kommt es zu einer Suppression des Belohnungssignals im Sinne einer Downregulation der Aktivierung in belohnungsverarbeitenden Hirnarealen wie z.B. VTA/NAcc (Diekhof and Gruber 2009).

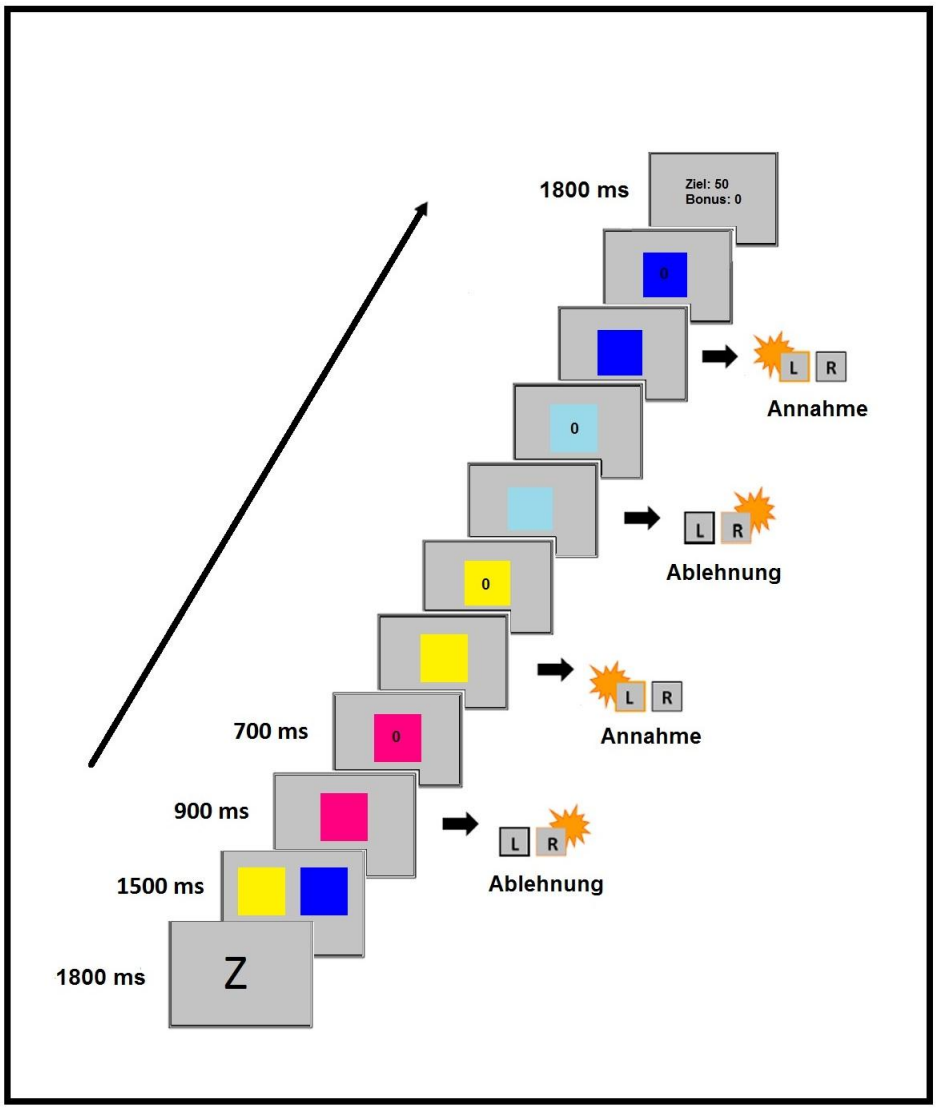

Abbildung 7: Experimentelles Design der Zielverfolgung: *„Reason-Context“.*

Die vereinfachte Darstellung zeigt eine beispielhafte Abfolge der Quadrate während der Zielverfolgungsrunde. Die Probanden sollten die zwei gezeigten Farben (im Beispiel Gelb/Blau) annehmen (L = linke Taste), alle anderen ablehnen (R = rechte Taste, auch den Bonusfarben Rot/Grün widerstehen), um das Ende der Runde und somit Langzeitziele zu erreichen. Quelle modifiziert aus Diekhof und Gruber (2009 S.1489).

Zum Abschluss dieses gesamten *„Desire-reason-Dilemma“*-Paradigmas erschien die Endpunktzahl (maximal 1150 Punkte), welche sich aus den gesamten Blöcken errechnete. Nach beiden Durchläufen wurden alle erreichten Punkte addiert und in einen Geldbetrag (s. Tabelle 7) umgewandelt, den die Probanden zusätzlich mit der Aufwandsentschädigung von 30 Euro erhielten.

Tabelle 7: Umwandlung der Abschlusspunkte in einen Geldbetrag.

Geld in €	Abschlusspunkte
1	0 - 1499
5	1500 – 1999
10	2000 - 2099
15	2100 - 2199
20	2200 - 2299
30	2300

2.2.3.5 Aufgabenwechselparadigma mit Oddballreizen und Inkongruenz

In diesem Experiment wurden einzelne Objekte gezeigt (s. Abbildung 8). Es handelte sich hierbei um ein kombiniertes Aufgabenwechsel- und Oddball-Paradigma, mit dem kognitive Kontrollprozesse untersucht werden können (Melcher and Gruber 2006; Gruber et al. 2009).

Die Objekte in Form von Schlauchfiguren waren entweder schmal oder breit und wurden in den Farben Rot, Blau oder Weiß (nur, wenn die Form beurteilt werden musste) gezeigt. Die Abfolge der Beurteilung von Farbe oder Form geschah rein zufällig. Der Zielstimulus bei dieser Aufgabe konnte entweder kongruent (relevante und irrelevante Dimensionen befanden sich auf derselben Taste), inkongruent (beide Dimensionen befanden sich auf unterschiedlichen Tasten) oder neutral (für die gegenwärtige irrelevante Dimension ist keine Taste vorhanden) sein. Die meisten Objekte wurden in den Farben Rot und Blau gezeigt, nur ein kleiner Anteil der Schlauchfiguren war weiß und stellte den sogenannten Oddballreiz dar. Oddballreize dienen als saliente Reize, die intermittierend in einer Reihe gleicher Stimuli dargeboten werden und unfreiwillig die Aufmerksamkeit auf sich ziehen. Während der Präsentation des Oddballreizes können Aktivierungen in aufmerksamkeitsspezifischen Arealen nachgewiesen werden. Bei Darbietung der inkongruenten Reize kommt es zu einer aufgabenrelevanten Änderung des Verhaltens und Aktivierung von Hirnarealen, die kognitiven Prozessen zugeordnet werden können.

Da diese die letzte aktive Aufgabe der Probanden im MRT war, wurde vor Beginn nochmals eine kurze Anleitung auf dem Bildschirm gezeigt, bei der die Probanden mit der linken Taste

der *Taskbox* weiterklicken konnten, sobald sie die Anleitung verstanden hatten. Abbildung 8 zeigt den Ablauf dieses Aufgabenwechselparadigmas. Vor jeder geometrischen Figur wurde für 1000 ms in der Mitte des Bildschirms gezeigt, ob die Probanden die Farbe oder Form der Figur beurteilen sollten (mit Hilfe eines Schriftzuges: „FARBE“ oder „FORM“). Sobald die Schlauchfigur für 750 ms gezeigt wurde, sollte die richtige Antworttaste so schnell wie möglich gedrückt werden. 250 ms zeigte sich ein schwarzer Bildschirmhintergrund, hier oder schon während der Präsentation der Figur mussten die Probanden sich für eine Antworttaste entscheiden. Die Beurteilung der Form geschah für breit mit der rechten Taste mit dem Mittelfinger, für eine schmale Schlauchfigur mit der linken Taste mit dem Zeigefinger. Wenn die Farbe beurteilt wurde, musste auf eine rote Figur mit der linke Taste mit dem Zeigefinger bzw. blaue Figur mit der rechten Taste mit dem Mittelfinger reagiert werden. Die Probanden sollten so schnell und so genau wie möglich antworten. Nach dieser Aufgabe folgte noch ein *„Resting-State-Scan“,* bei dem die Probanden für ca. fünf Minuten auf ein weißes Fixationskreuz auf schwarzem Hintergrund schauen sollten.

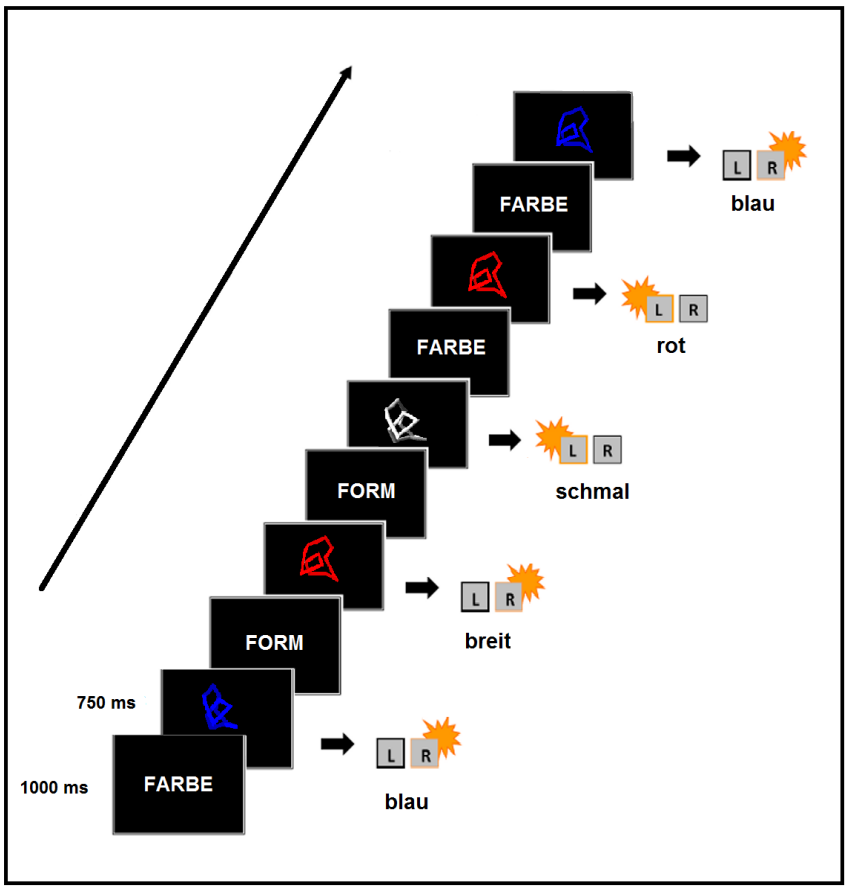

Abbildung 8: Aufgabenwechselparadigma mit Oddballreizen und Inkongruenz.

Die vereinfachte Darstellung zeigt eine Abfolge von drei Sequenzen während des Aufgabenwechselparadigmas mit beispielhaften Schlauchfiguren (schmal, breit bzw. Blau, Rot, Weiß). Angezeigt werden die Aufforderungen (FARBE/FORM), es folgen danach die Schlauchfiguren, die von den Probanden beurteilt werden sollten. Die weiße Schlauchfigur stellt einen Oddballreiz dar. Quelle modifiziert nach Gruber et al. (2009 S.560).

2.3 Verwendete Messinstrumente

2.3.1 MR-Tomograph-Datengewinnung

Durchgeführt wurden die kernspintomographischen Messungen an einem drei Tesla MR-Tomographen (Siemens Magnetom TIM Trio, Erlangen) der Forschungsgruppe „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“ der Abteilung für kognitive Neurologie am Universitätsklinikum Göttingen unter Leitung von PD Dr. Peter Dechent. Die angewendete Methode entspricht einer funktionellen MRT (fMRT).

Die Messung begann mit einem *Scout* und einem *Localizer*. Es folgte die anatomische T1-Messung in sagittaler Ausrichtung bei einer TR *(time to repeat)* von 2250 ms und einer TE *(echo time)* von 3,29 ms. Durchgeführt wurde die Untersuchung mit einer acht Kanal Kopfspule. Der Flippwinkel bei dieser Messung wurde mit 9° angegeben. Die Messung dauerte ca. acht Minuten bei einer Voxelgröße von 1x1x1 mm^3 und 192 Schichten (mit einer Schichtdicke von 1 mm). Die Anzahl der Schichten und die Messdauer variierten in Abhängigkeit von der Kopfgröße der Probanden. Die *„Field of view“* bei dieser T1-Messung betrug 256mm.

Die nachfolgenden transversalen funktionellen Messungen, bei der die Paradigmen gezeigt wurden, entsprechen einer *echo-planaren Imaging Sequenz* (EPI) und wurden mit einem Flippwinkel von 70° und einer TE von 30 ms bei einer *Gap* von 20% durchgeführt. Die Schichtdicke betrug drei mm, es wurden bei allen Messungen 33 Schichten aufgenommen. Eine Ausnahme stellte das DRD-Paradigma dar, hier betrug die Anzahl der Schichten 31, die *„Field of view“* 192 mm und die Voxelgröße 3x3x3 mm^3. Die TR der Messungen belief sich auf 2000 ms, abgesehen von dem DRD-Paradigma (1900 ms). Unterschiede zwischen den einzelnen Messungen fanden sich bei der Anzahl der aufgenommenen Bilder pro Sequenz (*Repetition*) und der Messzeiten (s. Tabelle 8). Zu Beginn jeder Messung wurde ein Fixationskreuz für eine Dauer von vier TRs gezeigt, um das Magnetfeld auf die folgende Messung vorzubereiten.

Tabelle 8: Zeiten und Repetition der einzelnen Paradigmen im MRT.

	DRD-Paradigma	Sternberg-P. (4 Buchstaben)	Sternberg-P. (8 Buchstaben)	Sternberg-P. (visuell-räuml.)	Oddball / Inkongruenz	Resting state
Zeiten	2x5 min 59 s	5 min 36 s	7 min 12 s	5 min 36 s	8 min 30 s	5 min 20 s
Repetition	185	164	212	164	251	156

Um Kopfbewegungen der Probanden in der Spule zu vermeiden, wurden seitliche Schaumstoffkeile zur Kopfstabilisierung verwendet. Die Probanden bekamen eine Brille der Firma VisuaStim Digital® (Resonance Technology, Inc., CA, USA), die ein Spektrum von +3 bis -9 dpt besitzt, aufgesetzt. Über diese Brille wurden den Probanden mit Hilfe des Softwareprogramms „Presentation®“ die Aufgaben gezeigt. Zur Bedienung der Tasten erhielten die Probanden während des gesamten Experiments eine *Taskbox „Fiber optic response pad“* (Firma Current designs Inc., Philidelphia,USA www.curdes.com) in die rechte Hand. Die über die *Taskbox* empfangenen Antworten der Probanden wurden auf einem Rechner empfangen und als Logfiles gespeichert.

2.3.2 Der BOLD – Effekt

Fortgeschrittene Verfahren, um die oben beschriebenen neuronalen Funktionen sichtbar zu machen, bedienen sich der funktionellen Magnetresonanztomographie. Die Entwicklung der funktionellen Neuroimaging-Verfahren ermöglicht die Darstellung neuroanatomischer Lokalisationen von neurokognitiver Funktionen und hilft dabei, mehr über die menschlichen Gehirnfunktionen zu erfahren.

Bei der zugrundeliegenden Studie wurde ein spezielles nichtinvasives fMRT-Verfahren, das sogenannte BOLD-fMRT angewandt. Mit Hilfe dieses Verfahrens können regionale neuronale Aktivitätsänderungen im menschlichen Gehirn sichtbar gemacht werden, mit der Absicht kognitive Prozesse zu erkennen und zu erfassen. Beschrieben wurde dieses Verfahren 1990 zum ersten Mal durch Ogawa, nachdem vorausgegangene Studien gezeigt hatten, dass sich die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins in Abhängigkeit des Oxygenierungsgrades verändern (Ogawa et al. 1990). Als Quelle des fMRT-Signals dient das Desoxyhämoglobin bzw. der Oxygenierungsgrad des Blutes (Derntl et al. 2010). Durch die vier Häm-Gruppen des sauerstofffreien Hämoglobins entstehen die paramagnetischen Eigenschaften des Desoxyhämoglobins im Gegensatz zu den diamagnetischen

Eigenschaften des oxygenierten Hämoglobins (Zborowski et al. 2003). Findet im Gehirn vermehrte neuronale Aktivität statt, so ändert sich in diesem Gebiet der cerebrale Blutfluss (CBF, *cerebral blood flow*) und es kommt zu einem veränderten Stoffwechsel im Gewebe mit einer Steigerung der Metabolismusrate (CMRO2, *cerebral metabolic rate of oxygen*) (Buxton 2010). Durch verstärkte Nervenzellaktivierung steigt der Sauerstoffverbrauch im Gewebe an, womit auch das desoxygenierte Hämoglobin zunimmt. Es kommt zu einer Verminderung des MR Signals und einer Verkürzung der Querrelaxationszeit T2*. Nach einer kurzen Verzögerungszeit von ca. vier Sekunden steigt wiederum der cerebrale Blutfluss an. Es findet sich dementsprechend wieder mehr oxygeniertes Hämoglobin, desoxygeniertes fällt ab, was zu einer Steigerung des MR Signals führt (Stöcker and Shah 2007). Desoxyhämoglobin könnte somit aus den oben beschriebenen Gründen auch als körpereigenes Kontrastmittel bezeichnet werden (Derntl et al. 2010).

2.3.3 Vorverarbeitung (Preprocessing)

Nachdem die *Dicom*-Rohdateien aus dem MR-Scanner in ein *Two-file-NIfTI-Format* umgewandelt wurden, konnten die funktionellen Bilder mit Hilfe des etablierten Standarverfahrens SPM 5 (*Statistical parametric mapping*, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) Programms vorverarbeitet und analysiert werden. Die Vorverarbeitung umfasste räumliche Koregistrierung, Korrektur von Bewegungsartefakten (Neuausrichtung und Entzerrung), *Slice-time* Korrektur (Synchronizität der Events werden sichergestellt) und räumliche Normalisierung mit einer Voxelgröße von 3x3x3 mm^3 auf ein Standardgehirn des MNI *(Montreal neurological institute)* mit Hilfe von Talairach Korrdinaten. Im letzten Schritt der Vorverarbeitung erfolgte eine räumliche Glättung, das *Smoothing*.

2.3.4 Statistische Analyse der Verhaltensdaten

Für die statistische Analyse wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version 19 (IMB, NY, USA) verwendet. Die *Logfiles* (Aufzeichnungen der Reaktionszeiten und richtigen/falschen Antworten der Probanden) der Verhaltensdaten wurden aus dem Softwareprogramm „Presentation®“, mit dem die Aufgaben gezeigt wurden, in das Statistikprogramm eingefügt und dort weiter verarbeitet. Es fand eine Analyse der richtig gelösten Aufgaben sowie der Reaktionszeiten statt.

2.3.5 Statistische Analyse der fMRT-Daten

Für die Auswertung der fMRT-Daten wurde das Programm SPM 5 unter MATLABR2011b (The MathWorks, Inc., Sherborn, MA, USA) angewandt. Aus den oben genannten *Logfiles* wurden *Onset*-Vektoren erstellt, um einen zeitlichen Zusammenhang zwischen den fMRT-Bildern und den Paradigmen zu bekommen (Errechnung der Zeitpunkte für jede experimentelle Bedingung). Für die statistische Auswertung wurden die *Onset*-Vektoren mit der HRF (*Hemodynamic Response Function*) bearbeitet. Das *Onset*-Modell dient somit der Analyse der fMRT-Daten. Dies wurde mit Hilfe deskriptiver Statistiken und gepaarten T-Tests bei einem Signifikanzniveau definiert als $p<0.05$ durchgeführt.

Auf dem MNI Standardgehirn konnten die Aktivierungen dargestellt werden. Für die Zeitreihe der Aktivierung jedes Voxel wurde ein allgemeines lineares Modell *(GLM = General linear model)* erstellt, welches als Grundlage für die statistische Karte (*Statistical Parametric Map*) diente. Es ließen sich T-Werte berechnen und zu den einzelnen Paradigma wurden T-Kontraste gebildet (s. Tabelle 9). Mit Hilfe der T-Kontraste wurden die Voxel gegen die Nullhypothese (= keine signifikante Hirnaktivierung) getestet.

Die *„Second-level“*-Analyse (Gruppenanalyse) wurde zunächst mittels eines *„One-sample-T-Tests“* durchgeführt. Im Anschluss folgte mittels *„Two-sample-T-Test“* der Vergleich in den unterschiedlichen Gruppen (Angehörige und Kontrollen). Die Einzelaktivierungen wurden mit einem Signifikanzniveau definiert als $p<0.001$ (unkorrigiert) dargestellt. Bei den Auswertungen im direkten Vergleich innerhalb der Gruppen wurde eine Signifikanz von $p<0.005$ (unkorrigiert) verwendet. Diese sind in den Ergebnistabellen (S. 41) dargestellt.

Tabelle 9: Verwendete Kontraste und deren Erläuterungen

Paradigma	Kontrast	Erläuterungen
Verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger Arbeitsgedächtnisanforderung (4 Buchstaben)		Hirnaktivierungen unter artikulatorischem Rehearsal
Verbales Sternberg-Paradigma mit hoher Arbeitsgedächtnisanforderung (8 Buchstaben)		Hirnaktivierungen unter artikulatorischem Rehearsal und Regionen zur „nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung“ phonologischer Information
Visuell- räumliches Sternberg-Paradigma		Hirnaktivierungen während visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisprozessen
DRD-Paradigma	1. Konditionierter Reiz in Bonusrunde	Hirnaktivierungen bei Präsentation eines konditionierten Belohnungsreizes (*„Desire-Context“*).
	2. Konditionierter Reiz in Bonusrunde vs. konditionierter Reiz in Dilemma	Signifikante Suppression in belohnungsassoziierten Arealen (*Reason-Context“*)
Aufgabenwechselparadigma mit Oddballreizen und Inkongruenz	1. Oddball	Hirnaktivierungen während der Verarbeitung salienter Reize
	2. Form inkongruent	Hirnaktivierungen, die basalen kognitiven Kontrollprozessen zugrunde liegen

2.3.6 Impulsivitätsfragebögen

Neben der fMRT-Untersuchung sollten alle Probanden zuhause Impulsivitätsfragebögen ausfüllen. Dafür wurde die deutsche Version der Barratt Impulsiveness Skala in der 11. Revision (BIS-11 s. Anh. S. 97) gewählt. Diese diente der Selbsterfassung bzw. Steuerung des eigenen impulsiven Verhaltens (Preuss et al. 2008). Hierbei bekamen die Probanden 30

Items zur Selbstbeurteilung der motorischen, nicht-planenden und kognitiven Impulsivität vorgelegt, bei denen sie für jede Frage wählen konnten zwischen „selten“ oder „nie“ (1), „gelegentlich“ (2), „oft“ (3) und „fast immer/immer“ (4) (Patton et al. 1995). Das Erreichen einer hohen Summe sprach für ein höheres Level an Impulsivität.

Als zweiter Fragebogen wurde die deutsche Übersetzung des Temperament - und Charakterinventar (TCI, *temperament and character inventory*, s. Anh. S. 98) angewendet. Der Fragebogen diente der Beurteilung von Temperament sowie Charaktereigenschaften und untersuchte die Dimensionen „Schadensvermeidung“, „Neugierverhalten“, „Belohnungsabhängigkeit“ und „Beharrungsvermögen“ auf dem Hintergrund einer psychobiologischen Theorie von Cloninger (Cloninger et al. 1991). Der Fragebogen besteht aus 107 verschiedenen Items mit den Antwortmöglichkeiten „Ja“ und „Nein“. Die Bedeutung der Punktwerte, die bei dem Fragebogen erreicht werden können zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Beschreibende Eigenschaften für Temperament und Charakter.

Tabelle modifiziert nach (Richter et al. 2000)

Temperament	Hohe Punktwerte	Niedrige Punktwerte
Schadensvermeidung	Besorgt und pessimistisch; ängstlich und zweifelnd, schüchtern; leicht ermüdbar	Entspannt, optimistisch; unerschrocken und zuversichtlich mitteilsarm; vital
Neugierverhalten	Erforschend und neugierig; impulsiv; überspannt und begeistert; unordentlich	Gleichgültig, nachdenklich; bescheiden und abgesondert; ordentlich und organisiert
Belohnungsabhängigkeit	Empfindsam und warm; hingebungsvoll und zugewandt; abhängig	Zweckorientiert und kalt; zurückgezogen und abgesondert; unabhängig
Beharrungsvermögen	Arbeitsam und fleißig; hart arbeitend; ehrgeizig und leitungsorientiert; beharrlich und perfektionistisch	Inaktiv und träge; gibt schnell auf; anspruchslos und nicht leistungsorientiert; aufgebend und pragmatisch

3 Ergebnisse

3.1 Artikulatorisches Rehearsal-System und System zur „nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung“ phonologischer Information im Arbeitsgedächtnis

3.1.1 Verhaltensdaten

Die statistischen Analysen zeigten, dass sich die Angehörigen und die Kontrollen hinsichtlich der richtig gelösten Aufgaben bei den verbalen Sternberg-Paradigmen mit niedriger Arbeitsgedächtnisanforderung (4 Buchstaben) und hoher Arbeitsgedächtnisanforderung (8 Buchstaben) nicht signifikant unterschieden (s. Tabelle 11). Bei der Aufgabe mit höherer Arbeitsgedächtnisleistung waren die Anzahl der Fehler, die die Probanden bei der Aufgabe machten, sowohl bei den Angehörigen als auch bei den Kontrollen höher im Vergleich zum Paradigma mit niedrigerer Arbeitsgedächtnisleistung.

Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen (4 + 8 Buchstaben).

Verbale Arbeitsgedächtnisaufgabe bei niedriger AG-Anforderung (4 Buchstaben) und hoher AG-Anforderung (8 Buchstaben) für richtig gelöste Aufgaben (in %) und Signifikanzen

	Angehörige (n=18)	Kontrollen (n=18)	T-Wert	Df	p-Wert
Sternberg-Paradigma (niedrige AG-Anforderung)					
Mittelwert der richtig gelösten Gedächtnisaufgaben in % (SD)	94,12 (5,546)	96,60 (3,880)	-1,556	34	0,129
Mittelwert der Reaktionszeiten während der Gedächtnisaufgabe in ms (SD)	720,65 (110,99)	734,65 (95,38)	-0,667	34	0,509
Sternberg-Paradigma (hohe AG-Anforderung)					
Mittelwert der richtig gelösten Gedächtnisaufgaben in % (SD)	81,7894 (10,745)	79,63 (11,9)	0,572	34	0,571
Mittelwert der Reaktionszeiten während der Gedächtnisaufgabe in ms (SD)	926,58 (218,46)	897,38 (147,14)	0,470	34	0,641

3.1.2 Funktionell-hirnbildgebende Daten

Bei dem verbalen Sternberg-Paradigma mit niedriger Arbeitsgedächtnisanforderung (4 Buchstaben, s. Tabelle 12) und dem mit hoher Anforderung (8 Buchstaben, s. Tabelle 13) konnten Aktivierungen eines frontoparietalen Netzwerkes gezeigt werden, die auch schon aus Vorgängerstudien mit ähnlichem Paradigma unter wiederholtem Aufsagen („artikulatorischem Rehearsal“) bekannt sind (Gruber and von Cramon 2001; Gruber 2001; Gruber and von Cramon 2003). In den untersuchten Gruppen (Angehörigen und Kontrollen)

konnten bei beiden Aufgabentypen linkshemisphärisch die erwarteten, signifikanten Aktivierungen im Bereich des inferioren frontalen Gyrus (IFG, Broca-Areal 44), des supplementär motorischen Areals, des präzentralen Gyrus, des intraparietalen Kortex und des Nucleus caudatus gefunden werden. Außerdem wurden Aktivierungen in Bereichen des rechten präzentralen Gyrus, des rechten Cerebellums und des rechten Nucleus caudatus nachgewiesen (s. Tabelle 12 und 13).

Zusätzlich zu diesen unter artikulatorischem Rehearsal aktivierten Regionen fanden sich bei dem verbalen Sternberg-Paradigma mit hoher Arbeitsgedächtnisanforderung (8 Buchstaben) weitere Aktivierungen eines zweiten Systems. Hierbei sind unter anderem die bilateralen anterioren mittleren frontalen Gyri, die beidseits aktivierten tiefen frontalen Opercula und der rechte und linke inferiore parietale Gyrus zu nennen. Ferner konnten bilaterale Aktivierungen im Bereich des ventralen Striatums bzw. anterioren Thalamus gefunden werden.

Verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger Arbeitsgedächtnisanforderung (4 Buchstaben)

Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden in einer Mehraktivierung im direkten Vergleich der Stichproben mittels *„Two-sample-T-test“* in der Gruppe der Angehörigen in frontalen Gehirnarealen, unter anderem dem linken präzentralen Gyrus ($T=3{,}09$; $p<0.005$), dem linken inferioren posterioren temporalen Gyrus ($T=3{,}35$; $p<0.005$), dem rechten mittleren frontalen Gyrus ($T=3{,}25$; $p<0.005$) und dem rechten medialen temporalen Gyrus ($T= 3{,}31$; $p<0.005$) (s. Abbildung 9 für die Aktivierung bei den Angehörigen; s. Abbildung 10 für die Aktivierung bei den Kontrollen). Abbildung 21 und 22 zeigen die Netzwerke bei beiden Gruppen auf.

Tabelle 12: Signifikante Gehirnaktivierungen (4 Buchstaben).

Aktivierungen im Zusammenhang mit dem verbalen Arbeitsgedächtnis mit niedriger Anforderung (4 Buchstaben) unter artikulatorischem Rehearsal bei den Angehörigen und Kontrollen. Die Werte zeigen die MNI-Koordinaten in Klammern sowie den dazugehörigen T-Wert der maximalen Aktivierung. Es zeigten sich signifikante Werte bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigiert) und einer minimalen Clustergröße von 10 Voxel. R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre, n.s. = nicht signifikant.

Region	Angehörige T-Wert (x,y,z)	Kontrollen T-Wert (x,y,z)	Ang > Kon T-Wert (x,y,z)	Kon > Ang T-Wert (x,y,z)
L inferiorer frontaler Gyrus (Broca)	9,08 (-45 6 27)	7,32 (-54 9 24)		
L präzentraler Gyrus	10,13 (-54 3 45)	8,21 (-51 -3 45)	3,09 (-42 6 42)*	
R präzentraler Gyrus	5,17 (57 0 48)	[3,7 (54 3 48)]		
L suppl. motorisches Areal, (pre-)SMA	6,51 (0 3 53)	7,37 (-9 6 60)		
L intraparietaler Kortex	7,34 (-27 -60 33)	6,68 (-21 -57 45)	3,00(-21 -78 54)*	
R intraparietaler Kortex	5,44 (36 -54 45)	5,71 (33 -48 51)		
L Cerebellum	4,82 (-15 -54 -21)	6,81 (-27 -60 -24)		
R Cerebellum	12,33 (30 -60 -27)	8,05 (24 -72 -21)		3,06 (21 -54 -27)*
L Nucleus caudatus	8,68 (-15 3 24)	9,02 (-21 -3 27)		
R Nucleus caudatus	9,57 (12 6 21)	5,33 (9 6 27)		
L VTA	6,19 (-6 -21 -18)	6,20 (-3 -33 -33)		
R VTA	5,36 (3 -27 -24)	6,39 (6 -36 -36)		
L anteriorer fusiformer Gyrus	4,83 (-27 -15 -9)	6,81 (-27 -15 -6)		
L superiorer temporaler Gyrus	4,16 (-60 -36 9)	5,15 (-51 -39 21)		
R superiorer temporaler Sulcus	4,58 (51 -24 -9)	[3,85 (39 -30 -9)]		
L inferiorer posteriorer temporaler Gyrus	6,96 (-45 -53 -18)	6,91 (-51 -51 -18)	3,35(-39-60-12)*	
R mittlerer frontaler Gyrus	5,86 (48 39 30)	4,07 (39 36 15)	3,25 (45 45 27)*	
R Amygdala	5,37 (21 -6 -12)	4,75 (30 -6 -12)		
R inferiorer parietaler Lobulus	3,86 (48 -36 42)	5,11 (42 -33 36)		3,90 (60 -24 18)
L mittlerer temporaler Gyrus	4,46 (-57 -33 3)	4,91 (-51 -54 3)		3,51 (-51 -54 6)*
R mittlerer temporaler Gyrus	4,89 (42 -39 -6)	[3,85 (39 -30 -9)]	3,31 (66 -27 -18)*	

*** p<0.005, [ ]=Clustergröße unter 10**

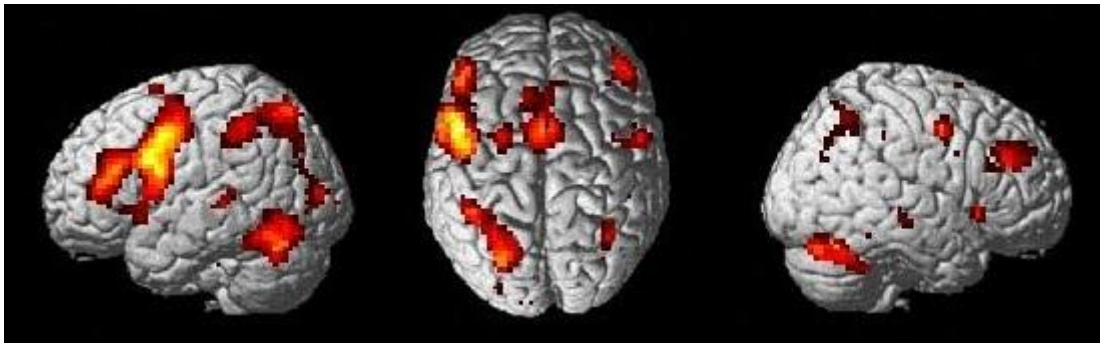

Abbildung 9: Signifikante Gehirnaktivierungen (4 Buchstaben) der Angehörigen.

Die Abbildungen zeigen die Hirnregionen, die während der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgaben mit niedriger AG-Anforderung (4 Buchstaben) unter artikulatorischem Rehearsal bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigiert) aktiviert und auf dem MNI-Standardgehirn dargestellt wurden.

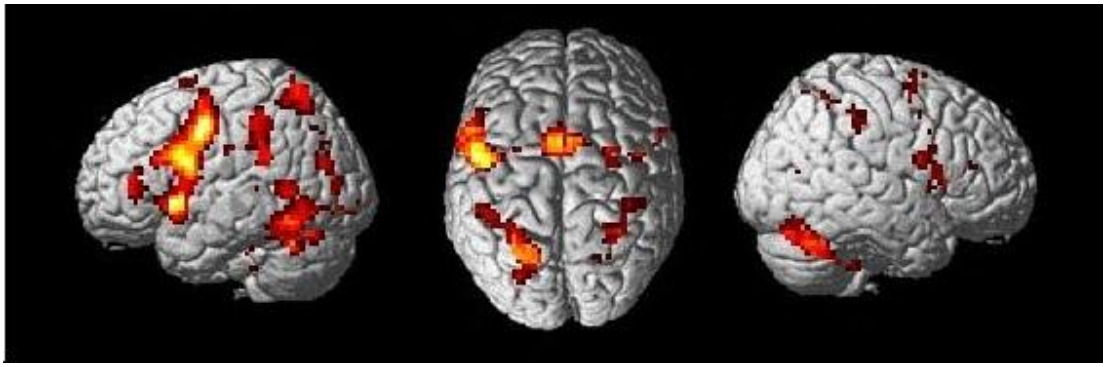

Abbildung 10: Signifikante Gehirnaktivierungen (4 Buchstaben) der Kontrollen.

Die Abbildungen zeigen die Hirnregionen, die während der Aufgabe unter artikulatorischem Rehearsal (4 Buchstaben) aktiviert wurden (siehe auch Tabelle 12 für die Koordinaten und statistischen Signifikanzen).

Verbales Sternberg-Paradigma mit hoher Arbeitsgedächtnisanforderung (8 Buchstaben)

Mittels *„Two-sample-T-Test“* waren Hyperaktivierungen im direkten Vergleich der beiden Gruppen bei den Angehörigen nachzuweisen (s. Tabelle 13). Zu nennen sind das Broca-Areal (T=3,48; p<0.005), der linke präzentrale Gyrus (T= 3,12; p<0.005), das linke Cerebellum (T=3,54; p<0.005), der temporo-okzipitale Gyrus (T=3,41; p<0.005) und der rechte Sulcus temporalis superior (T=3; p<0.005). Darüber hinaus war auch in Anteilen des Belohnungssystems bei den Angehörigen eine Mehraktivierung im Bereich des linken ventralen Striatums/anterioren Thalamus (T=3,62; p<0.001) und des rechten VTA (T=3,17; p<0.005) feststellbar. Eine Darstellung der Aktivierungen bei den beiden Gruppen befindet sich in Abbildung 11 und 12 (für die sichtbaren Mehraktivierungen der Angehörigen, s. Abbildung 23).

Tabelle 13: Signifikante Gehirnaktivierungen (8 Buchstaben).

Aktivierungen im Zusammenhang mit dem verbalen Arbeitsgedächtnis mit hoher Anforderung (8 Buchstaben) unter artikulatorischen Rehearsal und „nicht-artikulatorischer Aufrechterhaltung“ phonologischer Information. Es zeigten sich signifikante Werte bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigiert) und einer minimalen Clustergröße von 10 Voxel. R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre, n.s. = nicht signifikant.

Task/Region in Anlehnung an (Gruber et al. 2010b)	**Angehörige T-Wert (x,y,z)**	**Kontrollen T-Wert (x,y,z)**	**Ang > Kon T-Wert (x,y,z)**	**Kon>Ang T-Wert (x,y,z)**
Regionen des artikulatorischen Rehearsal				
L inferiorer frontaler Gyrus (Broca)	12,84 (-42 9 24)	11,63 (-48 27 27)	3,48 (-60 9 24)*	
L präzentraler Gyrus	12,27 (-54 0 45)	11,24 (-51 6 30)	3,12 (-51 0 45)*	
R präzentraler Gyrus	6,28 (54 0 45)	5,83 (48 6 42)		
L suppl. motorisches Areal (pre-) SMA	9,35 (-3 3 66)	16,27 (-6 6 60)		
R suppl. motorisches Areal (pre-) SMA	10,42 (12 18 51)	8,33 (12 9 54)		
L intraparietaler Kortex	9,45 (-30 -54 48)	10,16 (-30 -51 48)	3,11 (-27 -72 54)*	
R intraparietaler Kortex	10,22 (30 -60 45)	13,84 (33 -60 63)		3,49 (30 -60 66)*
L Nucleus caudatus	6,07 (-3 6 27)	8,48 (-15 -3 15)		
R Nucleus caudatus	10,13 (15 3 15)	8,76 (18 -3 15)		
R VTA	11,71 (3 -27 -21)	9,17 (3 -27 -15)	3,17 (0 -24 -15)*	
L anteriorer fusiformer Gyrus	7,93 (-24 -21 -3)	7,54 (-27 -21 -6)		
L superiorer temporaler Gyrus	6,8 (-57 -33 3)	4,42 (-60 -33 0)		
L inferiorer posteriorer temporaler Gyrus	11,83 (-42 -63 -27)	14,44 (-42 -60 -21)		
R mittlerer frontaler Gyrus	10,92 (36 36 24)	12,58 (36 36 24)		
L ventrales Striatum/anteriorer Thalamus	16,21 (-12 -3 0)	8,4 (-15 -3 -3)	3,62 (-12 0 -3)	
R ventrales Striatum/anteriorer Thalamus	16,25 (15 -9 -3)	9,53 (15 0 -3)		
L Temporo okzipitaler Gyrus 4	11,48 (-39 -75 -12)	6,51 (-33 -84 -9)	3,41 (-39 -72 -12)*	
R Sulcus temporalis superior	5,78 (45 -30 -12)	n.s.	3 (54 -15 -9)*	
L mittlerer okzipitaler Gyrus	9,40 (-27 -72 33)	6,78 (-27 -78 27)		
Regionen zur „nicht – artikulatorischen Aufrechterhaltung“ phonologischer Information				
L anteriorer mittlerer frontaler Gyrus	5,97 (-36 48 21)	7,98 (-33 51 15)		
R anteriorer mittlerer frontaler Gyrus	10,05 (39 51 30)	7,92 (33 51 36)		
L inferiorer parietaler Gyrus	8,33 (-45 -36 39)	10,16 (-30 -51 48)		
R inferiorer parietaler Gyrus	5,48 (48 -40 42)	11,72 (30 -54 48)		
L tiefes frontales Operculum	9,93 (-45 18 -6)	10,73 (-45 15 -6)		
R tiefes frontales Operculum	13,94 (33 24 -3)	11,09 (33 24 -3)		
L Cerebellum	13,83 (-39 -57 -33)	9,93 (-15 -75 -27)	3,54 (-30 -42 -24)*	
R Cerebellum	19,92 (15 -72 -24)	11,48 (18 -75 -21)		

*** p<0.005, [ ]=Clustergröße unter 10**

Abbildung 11: Signifikante Gehirnaktivierungen (8 Buchstaben) der Angehörigen.

Die Abbildungen zeigen die Hirnregionen, die bei den Angehörigen während der Arbeitsgedächtnisaufgabe mit hoher AG-Anforderung (8 Buchstaben) aktiviert wurden.

Abbildung 12: Signifikante Gehirnaktivierungen (8 Buchstaben) der Kontrollen.

Die Abbildungen zeigen die Hirnregionen, die bei den Kontrollen während der Arbeitsgedächtnisaufgabe mit hoher AG-Anforderung (8 Buchstaben) aktiviert wurden.

3.2 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis

3.2.1 Verhaltensdaten

Bei der visuellen Arbeitsgedächtnisaufgabe unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander hinsichtlich des Mittelwerts der richtig gelösten Aufgaben (s. Tabelle 14).

Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichungen (visuell-räumlich).

Mittelwerte und Standardabweichungen für die visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisaufgabe für richtig gelöste Aufgaben (in %) und Signifikanzen

	Angehörige (n=18)	Kontrollen (n=18)	T-Wert	Df	p-Wert
Mittelwert der richtig gelösten Gedächtnisaufgaben in % (SD)	87,04 (11,75)	90,12 (11,83)	-0,785	34	0,438
Mittelwert der Reaktionszeiten während der Gedächtnisaufgabe	610,19 (125,66)	723,43 (84,04)	-3,178	34	0,003

3.2.2 Funktionell-hirnbildgebende Daten

Bei dem visuell-räumlichen Sternberg-Paradigma wurde ein bilaterales präfronto-parietales Netzwerk aktiviert. Wie bereits in der Literatur dargestellt zeigten sich auch hier signifikante Aktivierungen im Bereich beider frontaler Augenfelder, des rechten medialen orbitofrontalen Kortex, des rechten mittleren frontalen Gyrus und Aktivierungen im superioren und inferioren Parietallappen, im bilateralen inferioren temporalen Gyrus sowie rechten und linken mittleren okzipitalen Gyrus (Gruber and von Cramon 2003) (s. Tabelle 15).

Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnten im Bereich des rechten medialen orbitofrontalen Kortex im Sinne einer stärkeren Deaktivierung bei den Angehörigen im Vergleich zu den Kontrollen (T=3,33; p<0.005) festgestellt werden. Des Weiteren konnte ein verstärktes BOLD-Signal bei den Angehörigen in den Arealen des rechten superioren parietalen Lappens (T=3,77; p<0.001), des linken Präkuneus (T=3,34; p<0.005) und des linken ventralen Striatums/anterioren Thalamus (T=3,17; p<0.005) nachgewiesen werden (s. Tabelle 15, Abbildung 13 und 14). Diese sichtbaren Mehraktivierungen bei den Angehörigen finden sich auch in Abbildung 24 und 25.

Tabelle 15: Signifikante Gehirnaktivierungen (visuell-räumlich).

Aktivierungen im Zusammenhang mit dem visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis. Es zeigten sich signifikante Werte bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigiert) und einer minimalen Clustergröße von 10 Voxel. R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre, n.s. = nicht signifikant.

Task/Region	Angehörige T-Wert (x,y,z)	Kontrollen T-Wert (x,y,z)	Ang>Kon T-Wert (x,y,z)	Kon>Ang T-Wert (x,y,z)
L frontales Augenfeld	9,64 (-27 0 54)	10,59 (-27 -6 57)		
R frontales Augenfeld	12,42 (27 3 57)	12,53 (21 0 60)		
R medialer orbitofrontaler Kortex	-5,79 (3 45 -12)	-3,82 (9 48 -3)		3,33 (3 51 -15)*
R mittlerer frontaler Gyrus	10,56 (39 -3 51)	9,08 (45 0 39)		
L superiorer parietaler Lobulus	11,46 (-27 -54 57)	9,65 (-24 -54 60)	3,34 (-18 -78 54)*	
R superiorer parietaler Lobulus	15,06 (21 -72 60)	12,22 (18 -60 66)	3,77 (15 -81 51)*	
R inferiorer parietaler Lappen	12,72 (42 -39 48)	16,92 (42 -36 51)		
L inferiorer temporaler Gyrus	8,03 (-51 -66 -9)	11,07 (-51 -63 -3)		
R inferiorer temporaler Gyrus	12,34 (54 -57 -15)	8,87 (54 -60 -9)		
L mittlerer okzipitaler Gyrus	12,87 (-30 -87 24)	14,14 (-36 -84 9)		
R mittlerer okzipitaler Gyrus	11,97 (36 -75 33)	10,91 (36 -81 18)		
L ventrales Striatum/ant. Thalamus	10,89 (-15 -12 18)	9,79 (-18 -6 -6)	3,17 (-12 -6 3)*	

*** p<0.005, [ ]=Clustergröße unter 10**

Abbildung 13: Signifikante Gehirnaktivierungen visuell-räumlich der Angehörigen.
Die Abbildungen zeigen Aktivierungen verbunden mit dem visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis bei einer Schwelle von $p<0.001$ (unkorrigiert).

Abbildung 14: Signifikante Gehirnaktivierungen visuell-räumlich der Kontrollen.
Die Abbildungen zeigen Aktivierungen verbunden mit dem visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis.

3.3 Dopaminerges Belohnungssystem mit Interaktion des PFC

3.3.1 Verhaltensdaten

Auch bei dem *„Desire-reason-Dilemma“*-Paradigma zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verhaltensdaten zwischen den beiden Gruppen der Angehörigen und den Kontrollen (s. Tabelle 16). In Bezug auf die Mittelwerte der Bonuspunkte, die die Probanden in der Bonusrunde erlangen konnten, zeigten beide Gruppen ähnliche Werte, die Angehörigen wiesen allerdings im Mittel etwas niedrigere Werte auf, die jedoch nicht signifikant waren.

Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen (DRD-Paradigma).

Mittelwerte und Standardabweichungen des *„Desire-reason-Dilemma*"-Paradigma für richtig gelöste Aufgaben in der Bonusrunde und Zielverfolgung sowie Abbrüche und Signifikanzen

	Angehörige (n=17)	Kontrollen (n=17)	T-Wert	Df	p-Wert
Bonusrunde in Prozent					
Mittelwert der richtig angenommenen Boni in % (SD)	88,52 (13,73)	90,712 (8,38)	-0,57	32	0,58
Zielverfolgung in Prozent					
Mittelwert der richtig abgelehnten Farben Rot und Grün in % (SD)	94,22 (8,07)	94,35 (6,55)	-0,53	32	0,96
Abbrüche in Zielverfolgung					
Mittelwert der Anzahl der Abbrüche wegen falsch angenommenem Bonus (SD)	0,82 (1,43)	0,82 (1,24)	0,00	32	1,00
Mittelwert der Reaktionszeiten während der gesamten Aufgaben	511,19 (55,93)	506,54 (33,28)	0,294	32	0,77

3.3.2 Funktionell-hirnbildgebende Daten

Im Kontext des *„Desire-reason-Dilemma"*-Paradigmas konnten die gleichen Aktivierungen wie in vorherigen Studien, insbesondere in subkortikal gelegenen Arealen des dopaminergen Belohnungssystems mit signifikanter bilateraler Aktivierung von ventralen Striatum und VTA gefunden werden (Diekhof and Gruber 2009). Des Weiteren konnten Aktivierungen in orbitofrontalen Regionen (u.a. rechtes und linkes tiefes frontales Operculum, linker prägenualer anteriorer zingulärer Kortex) und dem anteroventralen präfrontalen Kortex sowie parietalen Regionen (rechter und linker intraparietaler Sulcus, bilateraler angularer Gyrus) nachgewiesen werden (s. Tabelle 17 und 18).

Signifikante Unterschiede bei einer Schwelle von $p<0.005$ (unkorrigiert) zwischen den beiden Gruppen fanden sich im *„Desire-Context*" (Kontrast Bonus vs. implizierte Baseline) in einer Minderaktivierung im rechten intraparietalen Sulcus bei den Angehörigen ($T=3,21$; $p<0.005$) (s. Tabelle 17, Abbildung 15 und 16).

Tabelle 17: Signifikante Gehirnaktivierungen bei Präsentation eines konditionierten Belohnungsreizes *(„Desire-Context“)*.

Die Tabelle stellt signifikante Aktivierungen im Zusammenhang mit dem *„Desire-Context“* (Kontrast Bonus vs. implizierte Baseline) des Belohnungssystems dar. Es zeigten sich signifikante Werte bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigiert) und einer minimalen Clustergröße von 10 Voxel. R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre, n.s. = nicht signifikant.

Task/Region	Angehörige T-Wert (x,y,z)	Kontrollen T-Wert (x,y,z)	Ang>Kon T-Wert (x,y,z)	Kon>Ang T-Wert (x,y,z)
L VTA	6,30 (-3 -24 -21)	4,95 (-3 -27 -21)		
R VTA	5,61 (3 -24 -21)	4,76 (3 -27 -24)		
L ventrales Striatum	5,59 (-12 6 6)	6,48 (-12 6 6)		
R ventrales Striatum	6,14 (12 3 -3)	6,47 (12 12 0)		
L Nucleus caudatus	5,83 (-15 3 9)	6,85 (-18 3 12)		
R Nucleus caudatus	7,09 (18 0 18)	5,92 (21 21 3)		
L tiefes frontales Operculum/anteriore Insel	9,66 (-33 18 -6)	5,07 (-24 12 -12)		
R tiefes frontales Operculum/anteriore Insel	11,16 (33 21 3)	7,47 (30 24 -9)		
L angularer Gyrus (Lobulus parietalis inferior)	4,2 (-33 -54 60)	5,97 (-24 -60 63)		
R angularer Gyrus (Lobulus parietalis inferior)	[4,12 (51 -36 45)]	6,15 (51 -36 45)		
L intraparietaler Kortex	6,82 (-36 -42 42)	8,03 (-36 -45 45)		
R intraparietaler Kortex	5,78 (30 -54 45)	9,38 (36 -45 48)		3,21 (24 -39 66)*
L prägenualer ACC	6,57 (-12 24 33)	4,81 (-9 21 30)		
R dorsaler ACC	6,89 (9 27 33)	6,38 (9 21 39)		
L posteriorer superiorer temporaler Sulcus	5,39 (-42 -63 -9)	4,64 (-45 -42 -15)		
L anteriorer superior frontaler Sulcus	4,70 (-45 27 36)	3,8 (-21 39 6)		
L avPFC	5,19 (-36 48 12)	[3,88 (-27 42 -6]		
R IFJ (posteriorer Anteil des Gyrus frontalis)	5,46 (48 3 27)	7,46 (45 6 27)		
L mittlerer okzipitaler Gyrus	8,80 (-12 -102 0)	6,41 (-18 -99 6)		

*** p<0.005, [ ]=Clustergröße unter 10**

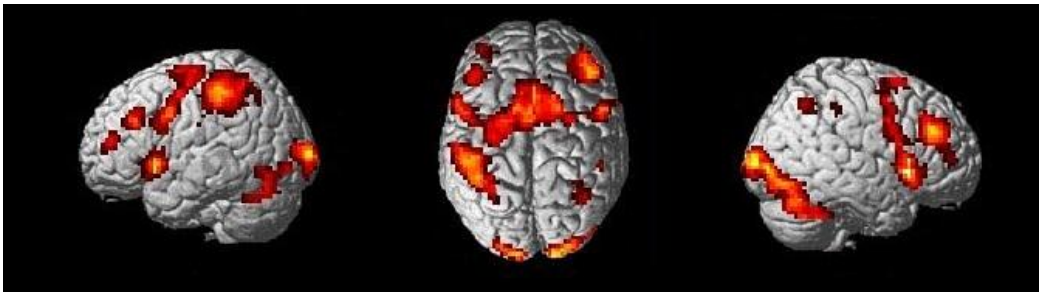

Abbildung 15: Signifikante Gehirnaktivierungen bei Präsentation eines konditionierten Belohnungsreizes (Angehörige).
Die Abbildungen zeigen die Hirnregionen, die bei den Angehörigen während des *„Desire-Context“* bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigiert) aktiviert wurden.

Abbildung 16: Signifikante Gehirnaktivierungen bei Präsentation eines konditionierten Belohnungsreizes (Kontrollen).
Die Abbildungen zeigen die Hirnregionen, die bei den Kontrollen während des *„Desire-Context“* aktiviert wurden.

In einem weiteren Kontrast (Bonus vs. Dilemma, *„Reason-Context“* s. Tabelle 18, Abbildung 17 und 18 zeigen die Aktivierungen) konnten Minderaktivierungen bei den Angehörigen im bilateralen prägenualen Anteil des ACC, anterioren zingulären Kortex (rechts: T=3,32; p<0.005, links: T=3,55; p<0.005), im posterioren zingulären Kortex (T=3,36; p<0.005), im Bereich des posterioren inferioren temporalen Gyrus (T=3,34; p<0.005) sowie im rechten Thalamus (T=2,83; p<0.005) nachgewiesen werden. Sichtbare Minderaktivierungen bei den Angehörigen finden sich zusätzlich in Abbildung 26.

Tabelle 18: Signifikante Suppression in belohnungsassoziierten Arealen *(„Reason-Context“)*

Die Tabelle zeigt Aktivierungen im Zusammenhang mit dem *„Reason-Context“* des Belohnungssystems (Kontrast Bonus vs. Dilemma), es fand eine signifikante Suppression während der Präsentation eines Belohnungsreizes mit assoziierter Hirnaktivität im DRD-Paradigma statt. Es zeigten sich signifikante Werte bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigiert) und einer minimalen Clustergröße von 10 Voxel. R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre, n.s. = nicht signifikant

Task/Region	Angehörige T-Wert (x,y,z)	Kontrollen T-Wert (x,y,z)	Ang >Kon T-Wert (x,y,z)	Kon > Ang T-Wert (x,y,z)
L VTA	4,10 (-6 -9 -12)	[4,87 (-3 -21 -27)]		
R VTA	4,51 (9 -21 -15)	3,44 (6 -21 -27)*		
L ventrales Striatum	4,66 (-9 -6 -9)	[3,69 (-9 15 9)]		
R ventrales Striatum	[5,02 (9 3 -6)]	4,53 (12 3 18)		
L Nucleus caudatus	[2,74 (-15 0 21)*]	4,77 (-18 15 15)		
R Nucleus caudatus	[3,92 (3 -9 27)]	4,74 (15 -9 21)		
L tiefes frontales Operculum/anteriore Insel	4,86 (-33 15 -3)	4,58 (-27 9 -21)		
R tiefes frontales Operculum/anteriore Insel	[3,98 (36 33 -18)]	4,74 (45 30 -12)		
L angularer Gyrus (Lobus parietales inferior)	5,37 (-36 -72 51)	4,39 (-24 -72 48)		
R angularer Gyrus (Lobus parietales inferior)	4,52 (42 -45 30)	4,46 (36 -57 51)		
Supragenualer dorsaler ACC	6,29 (0 27 15)	4,82 (0 36 15)		
L prägenualer ACC	2,09 (-6 54 3)*	4,56 (-6 48 3)		3,55 (-12 42 9)*
R prägenualer ACC	n.s	[3,86 (9 39 6)]		3,32 (9 48 -3)*
R Posteriorer zingulärer Kortex	[3,92 (3 -9 27)]	4,29 (3 -30 39)		3,36 (3 -27 42)*
L posteriorer superiorer temporaler Sulcus	4,48 (-66 -45 15)	3,56 (-60 -45 -3)*		
L anteriorer superiorer frontaler Sulcus	4,49 (-39 45 15)	3,49 (-45 51 3)*		
R posteriorer inferiorer temporaler Gyrus	n.s.	3,73 (60 -57 -15)		3,34 (45 -69 0)*
R präzentraler Gyrus	[3,98 (30 -6 42)]	n.s	3,35 (51 -15 60)*	
R Thalamus	3,98 (9 -12 0)	5,23 (6 -18 15)		[2,83 (6 -15 12)*]

*** p<0.005, [ ]=Clustergröße unter 10**

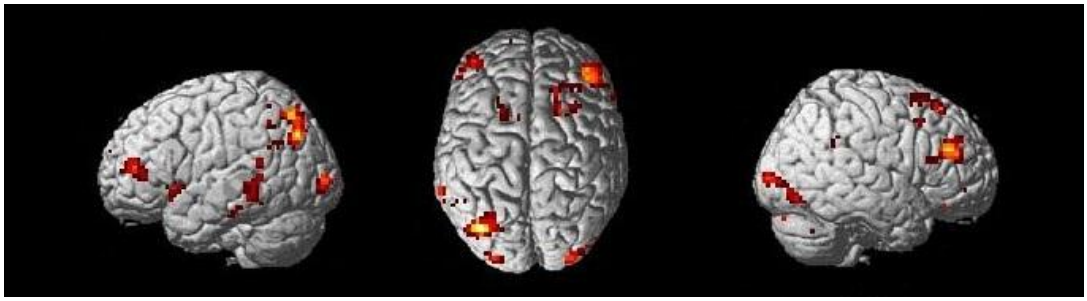

Abbildung 17: Signifikante Gehirnaktivierungen während *„Reason-Context“* (Angehörige).
Die Abbildungen zeigen die Hirnregionen, die bei den Angehörigen während der Aufgabe bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigiert) aktiviert wurden.

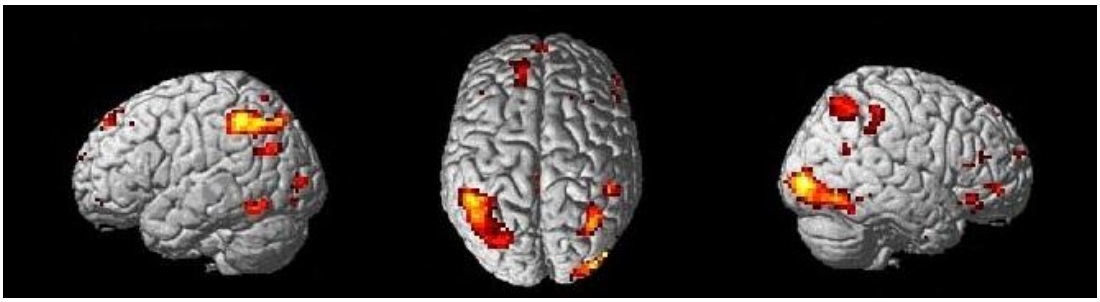

Abbildung 18: Signifikante Gehirnaktivierungen während *„Reason-Context“*(Kontrollen).
Die Abbildungen zeigen die Hirnregionen, die bei den Kontrollen während der Aufgabe aktiviert wurden.

3.3.3 Gruppenstatistiken der Impulsivitätsfragebögen

Es lagen die Werte der Angehörigen bei der BIS-Auswertung im Bereich für die motorische Impulsivität unterhalb des 15. Perzentils und die der Kontrollen auf dem 15. Perzentil. Bei der kognitiven Impulsivität befanden sich die Werte der Angehörigen auf dem 70. Perzentil und die der Kontrollen auf dem 85. Perzentil. Die nicht-planende Impulsivität zeigte die Lage beider Gruppen zwischen dem 15. und 30. Perzentil. Bei BIS gesamt waren die Werte der Angehörigen zwischen dem 30.-50.-, die der Kontrollen zwischen dem 50.-70. Perzentil evident. Signifikante Unterschiede konnten im direkten Vergleich nicht nachgewiesen werden (s. Tabelle 19).

Tabelle 19: Ergebnisse der BIS (DRD-Paradigma).

Ergebnisse der unterschiedlichen Gruppen (Angehörige und Kontrollen) der BIS-Fragebögen der Probanden, die für die Auswertung des DRD-Paradigmas in Frage kamen.

	Angehörige (n=17)	Kontrollen (n=17)	T-Wert	Df	p-Wert
Motorische Impulsivität, Mittelwert (SD)	16,06 (2,680)	17,18 (3,005)	-1,144	32	0,261
Kognitive Impulsivität, Mittelwert (SD)	21,82 (2,325)	22,76 (3,173)	-0,987	32	0,331
Nicht-planende Impulsivität, Mittelwert (SD)	23,65 (2,849)	26,24 (4,603)	-1,971	32	0,057
BIS gesamt, Mittelwert (SD)	61,53 (5,886)	66,18 (8,698)	-1,824	32	0,077

Bezüglich des Neugierverhaltens bei der Auswertung der TCI-Fragebögen waren die Angehörigen auf dem 75. Prozentrang und die Kontrollen auf dem 81. Prozentrang zu finden. Bei der Schadensvermeidung lagen die Angehörigen auf dem 38. Prozentrang und die Kontrollen auf dem 26. Prozentrang. Der 64. Prozentrang galt für alle Angehörigen in Bezug auf die Belohnungsabhängigkeit und der 55. Prozentrang für die Kontrollen. Alle Probanden befanden sich hinsichtlich des Beharrungsvermögens auf dem 55. Prozentrang (s. Tabelle 20).

Tabelle 20: Ergebnisse TCI (DRD-Paradigma).

Ergebnisse der unterschiedlichen Gruppen (Angehörige und Kontrollen) der TCI-Fragebögen der Probanden, die für die Auswertung des DRD-Paradigma in Frage kamen.

	Angehörige (n=17)	Kontrollen (n=17)	T-Wert	Df	p-Wert
Neugierverhalten, Mittelwert (SD)	21,35 (5,82)	22,94 (5,391)	-0,826	32	0,415
Schadensvermeidung, Mittelwert (SD)	14,29 (6,029)	12,88 (5,946)	0,687	32	0,497
Belohnungsabhängigkeit, Mittelwert (SD)	16,88 (3,967)	16,71 (4,312)	0,124	32	0,902
Beharrungsvermögen, Mittelwert (SD)	4,06 (2,164)	4,88 (1,728)	-1,226	32	0,229

3.4 System zur Hintergrundüberwachung und Aufmerksamkeitskontrolle

3.4.1 Verhaltensdaten

Für das Aufgabenwechselparadigma mit Oddball- und Inkongruenzreizen wurden die Mittelwerte der richtig gelösten Aufgaben für Oddball- und Inkongruenzreize ermittelt (s. Tabelle 21). Der T-Test für die Mittelwertgleichheit der beiden Gruppen Angehörige und Kontrollen zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 21: Mittelwerte und Standardabweichungen (Aufgabenwechsel).

Mittelwerte und Standardabweichungen des Aufgabenwechselparadigmas der richtig gelösten Aufgaben für Oddball- sowie Inkongruenzreize (in %) und Signifikanzen

	Angehörige (n=18)	Kontrollen (n=18)	T-Wert	Df	p-Wert
Oddballreiz Mittelwert der richtig gelösten Aufgaben in % (SD)	95,74 (6,24)	98,15 (3,28)	-1,45	34	0,157
Oddballreiz Mittelwert der Reaktionszeiten	541,3 (102,1)	490,33 (70,73)	1,725	33	0,094
Form Inkongruenz Mittelwert der richtig gelösten Aufgaben in % (SD)	90,58 (9,09)	95,596 (4,06)	-2,137	34	0,04
Form Inkongruenz Mittelwert der Reaktionszeiten	493,87 (118,31)	474,93 (70,8)	0,583	34	0,564

3.4.2 Funktionell-hirnbildgebende Daten

Im kombinierten Oddball- und Inkongruenzparadigma (s. Tabelle 22 und 23), welches kognitive Prozesse sensorischer Orientierungsreaktionen untersucht, konnte, wie in Vorgängerstudien bereits berichtet, ein assoziiertes Netzwerk frontal und intraparietal aktivierter Areale gefunden werden (Gruber et al. 2009). Insbesondere sind hier das dorsale Broca-Areal, der bilaterale intraparietale Sulcus, der linke posteriore inferiore temporale Kortex und der linke posteriore superiore frontale Kortex zu nennen (Abbildung 19 und 20 zeigen die während des Oddballreizes aktivierten Gehirnareale).

Tabelle 22: Signifikante Gehirnaktivierungen durch Oddballreize.

Aktivierungen während des Oddballreizes (Verarbeitung salienter Reize) bei einer minimalen Clustergröße von 10 Voxel. Alle Aktivierungen waren bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigiert) signifikant. R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre, n.s. = nicht signifikant

Task/Region	Angehörige T-Wert (x,y,z)	Kontrollen T-Wert (x,y,z)	Ang>Kon T-Wert (x,y,z)	Kon>Ang T-Wert (x,y,z)
L dorsales Broca-Areal (IFJA)	[4,51 (-33 6 21)]	7,09 (-30 0 30)		
L intraparietaler Kortex	4,57 (-27 -54 48)	6,54 (-27 -51 51)		
R intraparietaler Kortex	6,23 (27 -51 48)	7,53 (27 -51 51)		
L posteriorer inferiorer temporaler Kortex	5,96 (-36 -60 -12)	9,77 (-30 -66 -18)		
L posteriorer superiorer frontaler Kortex	5,2 (-15 3 45)	4,78 (-15 6 42)		
R suppl. motorisches Areal (pre-) SMA	5,13 (6 12 48)	4,82 (9 6 54)		
L frontales Augenfeld	7,17 (-24 -9 57)	6,88 (-24 -9 51)		
R frontales Augenfeld	4,37 (27 -6 51)	5,4 (27 -6 51)		
L präzentraler Gyrus	8,07 (-45 -6 51)	6,22 (-45 -9 51)		
R präzentraler Gyrus	4,45 (48 -6 60)	4,72 (48 6 33)		
L superiorer okzipitaler Gyrus cuneus	9,22 (-9 -99 12)	6,15 (-24 -75 21)		
L extrastriataler visueller Kortex	10,89 (-42 -81 -6)	9,77 (-30 -66-18)		
R extrastriataler visueller Kortex	7,4 (30 -78 -9)	10,26 (36 -60 -18)		
L intra-okzipitaler Sulcus	4,05 (-21 -60 48)	6,54 (-27 -51 51)		
R intra-okzipitaler Sulcus	11,2 (36 -87 12)	10,34 (36 -84 0)		
L Insel	[4,51 (-33 6 21)]	4,95 (-30 15 6)		
R Cerebellum	8,25 (30 -66 -21)	5,67 (39 -42 -36)		
R posteriorer zingulärer Kortex	6,58 (24 -54 45)	7,54 (24 -54 48)		
R posteriorer superiorer temporaler Sulcus	10,07 (45 -66 -6)	7,05 (48 -60 -3)		

*** p<0.005, [ ]=Clustergröße unter 10**

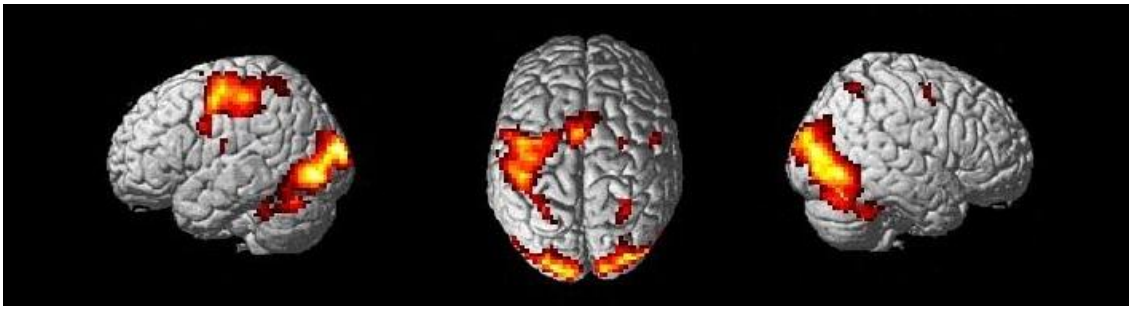

Abbildung 19: Signifikante Gehirnaktivierungen durch Oddballreize (Angehörige).
Die Abbildungen zeigen die aktivierten Hirnregionen, die bei den Angehörigen mit der Verarbeitung salienter Reize assoziiert waren, hier auf dem MNI Standardgehirn dargestellt.

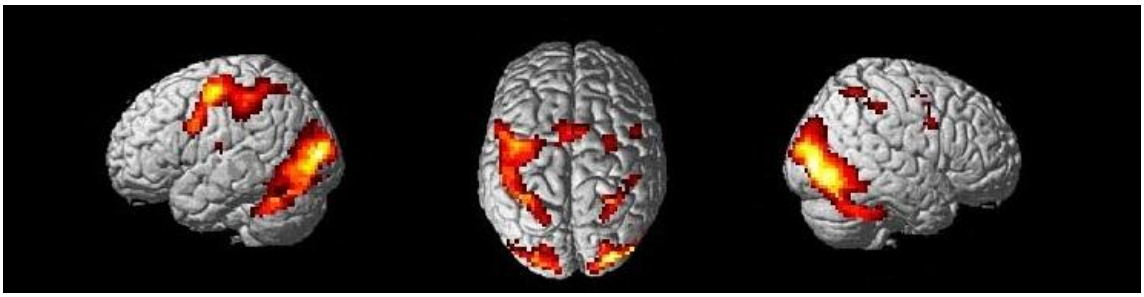

Abbildung 20: Signifikante Gehirnaktivierungen durch Oddballreize (Kontrollen).
Die Abbildungen zeigen die Hirnregionen, die bei den Angehörigen während des Oddballreizes bei einer Schwelle von $p<0.001$ (unkorrigiert) aktiviert wurden.

Bei den inkongruenten Reizen konnten verminderte Aktivierungen bei den Angehörigen im Bereich des tiefen frontalen Operculum/anteriore Insel nachgewiesen werden (s. Tabelle 23).

Tabelle 23: Signifikante Gehirnaktivierungen durch Inkongruenzreize.

Aktivierungen während des Inkongruenzreizes (Hirnregionen, die basalen kognitiven Kontrollprozessen zugrunde liegen). Es zeigten sich signifikante Werte bei einer Schwelle von p<0.001(unkorrigiert) und einer minimalen Clustergröße von 10 Voxel. R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre, n.s. = nicht signifikant

Task/Region	Angehörige T-Wert (x,y,z)	Kontrollen T-Wert (x,y,z)	Ang>Kon T-Wert (x,y,z)	Kon > Ang T-Wert (x,y,z)
L dorsales Broca-Areal (IFJA)	4,66 (-48 3 30)	8,85 (-54 6 24)		
L intraparietaler Sulcus	5,95 (-21 -57 45)	5,41 (-21 -63 57)		
R intraparietaler Sulcus	6,93 (27 -51 48)	8,37 (27 -51 51)		
L posteriorer inferiorer temporaler Kortex	8,36 (-42 -66 0)	7,04 (-42 -66 -3)		
L inferiorer frontaler Gyrus	[3,97 (-39 27 27)]	[3,66 (-33 27 27)]		
R inferiorer frontaler Gyrus	4,16 (33 6 24)	3,67 (24 9 18)		
Tiefes frontales Operculum/anteriore Insel	3,95 (-36 6 24)	7,38 (-36 12 15)		3,28 (-39 15 12)*
L suppl. motorisches Areal, (pre-) SMA	11,25 (-6 0 60)	5,77 (-6 6 57)		
R suppl. motorisches Areal, (pre-)SMA	4,89 (9 9 51)	5,28 (9 3 63)		
L frontales Augenfeld	7,95 (-24 -3 57)	7,56 (-30 -9 54)		
L präzentraler Gyrus	7,56 (-45 -6 51)	8,59 (-45 -6 51)		
R präzentraler Gyrus	4,36 (51 -3 51)	6,07 (48 0 48)		
L superiorer okzipitaler Gyrus cuneus	8,23 (-9 -102 9)	5,71 (-12 -99 9)		
R superiorer okzipitaler Gyrus cuneus	8,31 (27 -84 24)	6,3 (27 -78 27)		
L extrastriataler visueller Kortex	11,86 (-24 -96 15)	8,47 (-30 -90 9)		
R extrastriataler visueller Kortex	10,85 (39 -84 6)	11,13 (30 -90 15)		
L Insel	[3,81 (-30 12 27)]	7,02 (-30 15 9)		
L Cerebellum	6,93 (-42 -63 -24)	8,37 (-36 -60 -30)		
R Cerebellum	8,03 (24 -78 -21)	8,68 (36 -42 -36		
R posteriorer zingulärer Kortex	4,6 (39 -36 45)	5,88 (39 -36 45)		
R posteriorer superiorer temporaler Sulcus	9,98 (51 -69 -6)	7,82 (45 -60 -12)		
R lateraler okzipitaler Gyrus	8,79 (33 -48 -21)	8,21 (36 -78 -9)		

*** p<0.005, [ ]=Clustergröße unter 10**

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Testergebnisse

4.1.1 Artikulatorisches Rehearsal-System und System zur „nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung“ phonologischer Information im Arbeitsgedächtnis

Ziel dieser Studie war es, Gehirnregionen zu identifizieren, die als mögliche Marker genetischer Vulnerabilität (Endophänotypen) dienen könnten. Die vorliegende Arbeit zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der Angehörigen und der Kontrollen im Sinne von Mehraktivierungen bei den Angehörigen im Bereich des linken präzentralen Gyrus, linken intraparietalen Kortex und rechten mittleren frontalen Gyrus hinsichtlich des verbalen Arbeitsgedächtnisses. Es fanden sich unterschiedliche Gehirnaktivierungen der Angehörigen und auch der Patientengruppe in einer Parallelstudie dieser Arbeitsgruppe (bipolare Patienten durchliefen die gleiche Studie wie die Probanden in der vorliegenden Arbeit) in Gehirnbereichen, die Arbeitsgedächtnisprozessen zugrunde liegen. Unterschiede in der Aktivierung bei Arbeitsgedächtnisprozessen konnten auch in zahlreichen weiteren Studien (s.u.) bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen nachgewiesen werden und lassen auf das Vorliegen von neuronalen Korrelaten genetischer Vulnerabilität schließen.

<u>Verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger Arbeitsgedächtnisanforderung (4 Buchstaben)</u>

Vorgängerstudien mit gesunden Probanden zeigten Aktivierungen eines frontoparietalen Netzwerks, die auch in der vorliegenden Studie in beiden Probandengruppen gefunden werden konnten. In Anknüpfung an eine Studie von Gruber und von Cramon 2003 waren auch in dieser Studie Aktivierungen im Bereich der linken frontalen und parietalen Hirnregionen (einschließlich dem Broca-Areal und linken präzentralen Gyrus), des rechten Cerebellum und des Nucleus caudatus nachweisbar (Gruber and von Cramon 2003).

Hochsignifikante Unterschiede zwischen den Angehörigen und den Kontrollen präsentierten sich unter anderem in einer Mehraktivierung des linken präzentralen Gyrus (s. Abbildung 21). Monks fand 2004 ebenfalls Mehraktivierungen während eines *„two-back working-memory tasks“* (es werden nacheinander Buchstaben gezeigt, die Probanden müssen eine Taste drücken, wenn der aktuelle Buchstabe mit dem zwei Positionen vorher gezeigten übereinstimmte) in einer Studie mit Patienten mit bipolarer Störung im Vergleich zu gesunden Kontrollen in Bereichen frontaler Hirnregionen (Monks et al. 2004). Erhöhte Aktivierungen markierten wie in der vorliegenden Studie Bereiche des linken präzentralen Gyrus sodass es sich hier um einen potenziellen Endophänotyp handeln könnte.

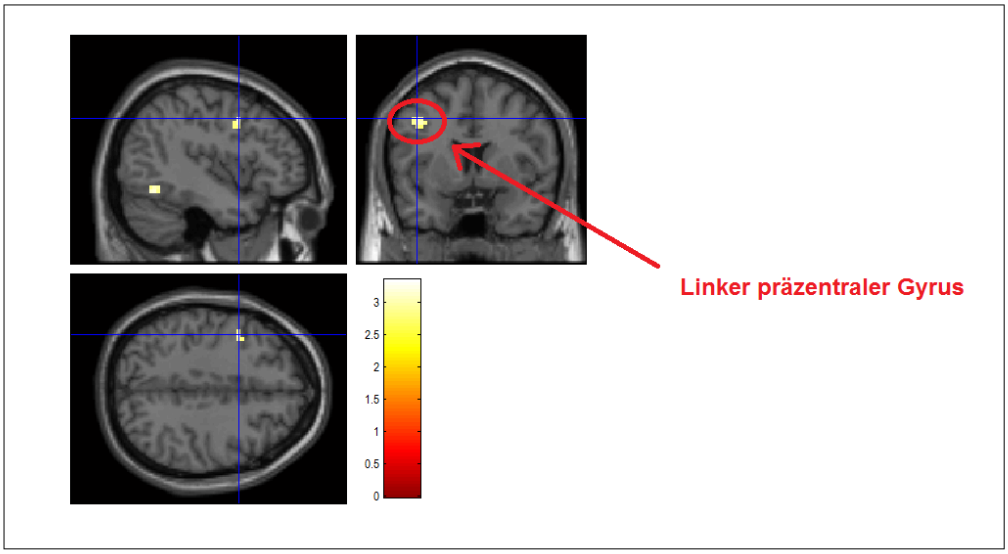

Abbildung 21: Unterschiede zwischen Angehörige > Kontrollen (Li präzentraler Gyrus).

Mehraktivierungen bei den Angehörigen während artikulatorischem Rehearsal mit niedriger Arbeitsgedächtnisanforderung (4 Buchstaben) bei einer Schwelle von p<0.005 (unkorrigiert). Die Abbildung zeigt einen möglichen **Endophänotypenkandidaten** für Arbeitsgedächtnisleistungen im Sinne einer Mehraktivierung der klinisch gesunden, erstgradig Angehörigen von bipolaren Patienten im Bereich des **linken präzentralen Gyrus**.

In der Parallelstudie dieser Arbeitsgruppe mit bipolaren Patienten ließen sich wie auch in der vorliegenden Arbeit Hyperaktivierungen im rechten mittleren frontalen Gyrus darstellen (s. Abbildung 22). Dieser Befund entspricht dem anderer Studien, denn auch Adler wies 2004 auf Mehraktivierungen bei Patienten gegenüber gesunden Kontrollen aus nicht-affizierten Familien insbesondere im Bereich des rechten fronto-polaren präfrontalen Kortex während eines *„two-back working-memory tasks“* hin (Adler et al. 2004). Erhöhte Aktivierungen im linken frontopolaren Kortex (mittlerer frontaler Gyrus) zeigten sich in einer Arbeitsgedächtnisstudie mit Angehörigen bipolarer Patienten während eines *„two-back working-memory tasks“* und können auf einen weiteren vielversprechenden bildgebenden Endophänotypenkandidaten hindeuten (Thermenos et al. 2011). Die Befunde der Patienten und Angehörigen dieser Arbeit sowie weitere Studien signalisieren, dass es sich hier um einen validen Endophänotypen handeln könnte.

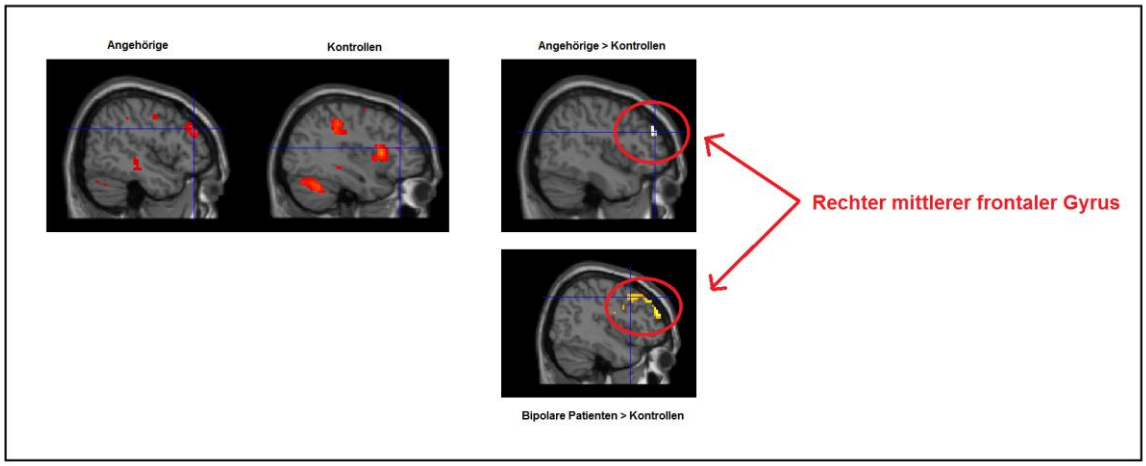

Abbildung 22: Unterschiede zwischen Angehörige > Kontrollen (re mittl. frontaler Gyrus).

Aktivierungsmuster bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigiert) bei den Angehörigen (linkes Bild) gegenüber den Kontrollen (mittleres Bild bei einer Schwelle von p<0.001) während artikulatorischem Rehearsal mit niedriger Arbeitsgedächtnisanforderung (4 Buchstaben). Das rechte obere Bild zeigt die Mehraktivierung bei den Angehörigen bei einer Schwelle von p<0.005 (unkorrigiert). Die Abbildung stellt einen weiteren **Endophänotypenkandidaten** für Arbeitsgedächtnisleistungen im Sinne einer Mehraktivierung bei den Angehörigen und den bipolaren Patienten (rechtes unteres Bild) bei einer Schwelle von p<0.05 (unkorrigiert) im Bereich des **rechten mittleren frontalen Gyrus** dar.

Erhöhte BOLD-Signale während artikulatorischem Rehearsal bei bipolaren Patienten gegenüber gesunden Kontrollen aus nicht-affizierten Familien fanden sich in einer Studie von Gruber 2010 insbesondere im Bereich der rechten Amygdala, die auch bei den Probanden in dieser Arbeit aktiviert wurde (Gruber et al. 2010b). Die Amygdala gilt als eine wichtige Region im Zusammenhang mit der Pathophysiologie der bipolaren Erkrankung. Auch andere fMRT-Studien zeigten eine Mehraktivierung von limbischen Regionen bei Patienten (McIntosh et al. 2008) während eines *„Hayling-Sentence-Completion-Tests“* (den Probanden werden Sätze ohne das letzte Wort gezeigt, diese sollen dann in Gedanken von den Probanden vervollständigt werden) und Angehörigen gegenüber gesunden Kontrollpersonen (Whalley et al. 2011). Nicht nur die funktionellen Aspekte sondern auch das Volumen von Amygdala und Hippocampus, die in einer Familienstudie untersucht wurden, scheinen für die Erforschung von Endophänotypen relevant zu sein (Boccardi et al. 2009). Dennoch präsentierten sich hier heterogene Befunde in Bezug auf die Volumina. Hajek stellte 2009 keine signifikanten Unterschiede im Volumen der Amygdala und des Hippocampus bei Angehörigen, Patienten und Kontrollen fest (Hajek et al. 2009). Die vorliegende Studie ließ ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Aktivierung im Bereich der Amygdala erkennen, aber einen leicht erhöhten T-Wert bei den Angehörigen > Kontrollen (Angehörige: T= 5,37; Kontrollen: T=4,75; s. Tabelle 12).

Es konnten in dieser Arbeit weitere Mehraktivierungen bei den Angehörigen im linken intraparietalen und linken posterioren temporalen sowie rechten mittleren temporalen Gyrus nachgewiesen werden. Diverse andere Studien mit Angehörigen oder Patienten zeigten hierzu allerdings keine einheitlichen Befunde.

Drapier führte 2008 eine mit der vorliegenden Studie vergleichbare Untersuchung zum Arbeitsgedächtnis mit Angehörigen, Patienten und gesunden Kontrollpersonen mit Hilfe eines *„n-back working memory task“* (Probanden müssen entscheiden, ob der angezeigte Buschstabe der gleiche wie 1-vorher, 2-vorher oder 3-vorher gezeigt war) durch. Er fand eine links präfrontale Hyperaktivierung bei Patienten mit bipolarer Störung und Angehörigen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und beschrieb diese als potenziellen neurobiologischen Endophänotypen für die bipolare Erkrankung (Drapier et al. 2008). 2009 zeigte eine Neuroimaging-Studie von Thermenos Mehraktivierungen bei Patienten und Angehörigen verglichen mit gesunden Kontrollen aus nicht-affizierten Familien im Bereich der anterioren Insel, die eine wichtige Rolle in der Regulation von Emotion und hedonischen Funktionen spielt und einen Endophänotypkandidaten darstellt (Thermenos et al. 2009). In der vorliegenden Arbeit konnten diese Befunde nicht repliziert werden.

Insgesamt lassen sich in dieser Studie wie auch in anderen Studien gehäufte Hyperaktivierungen bei Patienten und Angehörigen während Arbeitsgedächtnisaufgaben eruieren (Adler et al. 2004; Drapier et al. 2008; Gruber et al. 2010b). Die Angehörigen in der vorliegenden Studie, wie auch die Patienten der Parallelstudie dieser Arbeitsgruppe, zeigten ebenfalls Minderaktivierungen während artikulatorischem Rehearsal mit niedriger Arbeitsgedächtnisanforderung in parietalen und temporalen Gehirnregionen (rechter inferiorer parietaler Lappen, linker mittlerer temporaler Gyrus). Auch bezüglich der Hypoaktivierungen existieren unterschiedliche Angaben in der Literatur. Minderaktivierungen bei Angehörigen und Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen konnten in mehreren Studien gefunden werden (Lagopoulos et al. 2007; Monks et al. 2004; Thermenos et al. 2011). Es ließen sich Diskrepanzen zwischen einigen Gehirnregionen, die eventuell auf geringe Fallzahlen der Studien und unterschiedlichen Methoden bzw. Paradigmen beruhen könnten, darstellen. Mit Hilfe weiterer Studien mit höheren Fallzahlen und einheitlicheren Paradigmen sollten die vorliegenden Ergebnisse daher überprüft werden.

Verbales Sternberg-Paradigma mit hoher Arbeitsgedächtnisanforderung (8 Buchstaben)

Während dieser Aufgabe, die eine höhere Anforderung an das Arbeitsgedächtnis stellt (8 Buchstaben), fanden sich Aktivierungen in den gleichen Regionen wie bei der Aufgabe mit niedrigerer Anforderung (s.o.). Zusätzlich präsentierte sich ein zweites System, welches insbesondere bilateral frontale und parietale Gehirnregionen (anteriorer mittlerer frontaler Gyrus, tiefes frontales Operculum, inferiorer parietaler Gyrus) sowie das linke ventrale Striatum aktivierte. Dieses zweite System wurde im Gegensatz zum artikulatorischen Rehearsal aktiviert, wenn Probanden nicht mehr die Möglichkeit hatten, sich die zu merkenden Buchstaben innerlich aufzusagen. Die gleichen Hirnregionen, die in dieser Studie während der „nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung“ phonologischer Information aktiviert wurden, konnten durch weitere Studien bestätigt werden (Gruber and von Cramon 2001; Gruber et al. 2010b).

Mehraktivierungen während artikulatorischem Rehearsal in einigen linkshemisphärischen Regionen (Broca-Areal, präzentraler Gyrus, ventrales Striatum, temporo okzipitaler Gyrus) sowie in dem rechten VTA und dem rechten Sulcus temporalis superior konnten bei den Angehörigen gegenüber den Kontrollen nachgewiesen werden (s. Abbildung 23). In einer fMRT-Studie mit bipolaren Patienten und gesunden Kontrollen mit vergleichbarem Paradigma zu dieser Studie zeigten sich Verstärkungen des BOLD-Signals bei den Patienten unter artikulatorischem Rehearsal, allerdings rechtshemisphärisch betont (u.a. präzentraler Gyrus, Cerebellum, Amygdala) (Gruber et al. 2010b). In dem zweiten System („nicht-artikulatorische Aufrechterhaltung“ phonologischer Information), welches als Reservesystem aufgefasst werden kann, präsentierten sich bis auf das linke Cerebellum in dieser Studie keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Gehirnaktivierungen. Zum gleichen Ergebnis kam 2010 auch die Studie von Gruber, denn hier waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen während „nicht-artikulatorischer Aufrechterhaltung“ phonologischer Informationen zu finden (Gruber et al. 2010b). Insgesamt konnten sowohl bei den Angehörigen als auch bei den Patienten unter artikulatorischem Rehearsal vermehrte Aktivierungen spezifischer Gehirnregionen im Vergleich zu den Kontrollen gezeigt werden. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass bei Patienten und deren Angehörigen eine geringere kortikale Effizienz während des Lösens der Aufgaben vorhanden ist. Diese beiden Gruppen (Angehörige und Patienten) versuchten dies durch Kompensation (Mehraktivierung) auszugleichen, um am Ende auf ähnliche Verhaltensdaten wie die gesunden Kontrollen aus nicht-affizierten Familien zu kommen (Henseler et al. 2009a).

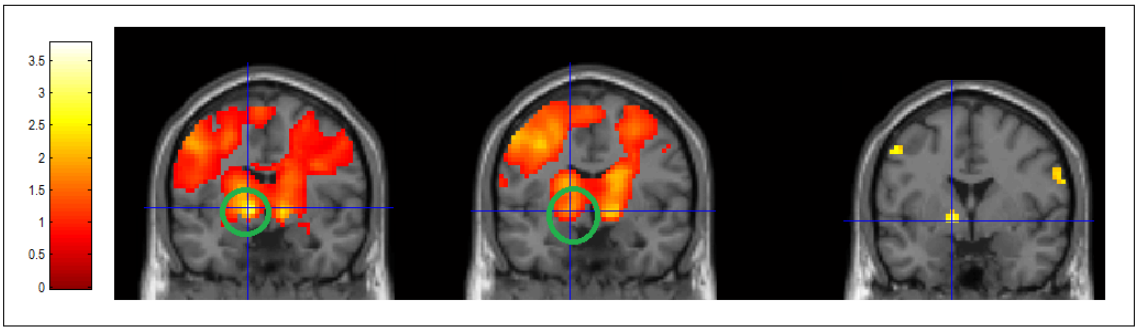

Abbildung 23: Unterschiede zwischen Angehörige > Kontrollen (Mehraktivierungen).

Beispielhafte Mehraktivierungen (rechtes Bild) bei den Angehörigen im Bereich des linken ventralen Striatums/anteriorer Thalamus während artikulatorischem Rehearsal mit hoher Arbeitsgedächtnisanforderung (8 Buchstaben) bei einer Schwelle von p<0.005 (unkorrigiert). Das linke Bild zeigt die Aktivierungen der Angehörigen bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigiert), das mittlere Bild stellt die Aktivierungen der Kontrollen bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigiert) dar.

4.1.2 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis

Wie aus anderen Studien bekannt, konnte die vorliegende Arbeit ebenfalls Aktivierungen in einem dem visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis zugrunde liegenden bilateralen präfronto-intraparietalen Netzwerk bestätigen (Gruber and von Cramon 2003; Henseler et al. 2009a,b; Carlson et al. 1998; Thomas et al. 1999). Aktiviert wurden hierbei unter anderem die bilateralen Anteile der frontalen Augenfelder, die superioren parietalen Lobuli sowie die mittleren okzipitalen Gyri. Hochsignifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten sich in Bereichen der bilateralen Lobuli parietales und in dem linken ventralen Striatum/anterioren Thalamus.

Diese genannten Unterschiede im Gruppenvergleich präsentierten sich in einer Mehraktivierung bei den Angehörigen Angehörigen im Bereich der bilateralen Lobuli parietales. Auch bei den bipolaren Patienten aus der Parallelstudie zeigten sich erhöhte BOLD-Signale im rechten und linken Lobulus parietalis. Diese Ergebnisse sprechen für das Vorliegen eines bilateralen Endophänotypen (s. Abbildung 24).

Zusätzlich konnten Mehraktivierungen bei den Angehörigen gegenüber den Kontrollen im Bereich des linken anterioren Thalamus bzw. ventralen Striatums ermittelt werden (s. Abbildung 25). Eine Studie mit bipolaren Patienten im Alter zwischen 9 und 18 Jahren konnte belegen, dass während einer visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe *„two-back visospatial working memory task“* (bei welcher die Probanden eine Taste drückten, sobald aufeinanderfolgende Punkte sich an dergleichen Stelle in einem Raster befanden wie zwei

Positionen vorher gezeigt wurde) Hyperaktivierungen im Bereich des linken Thalamus zu finden waren (Chang et al. 2004). Der Thalamus mit seinen vielen verschiedenen Funktionen steht in Verbindungen zum präfrontalen Kortex (Chang et al. 2004) und zeigte bei bipolaren Patienten in weiteren Studien Abnormitäten in seiner Struktur (Dupont et al. 1995). In einer Untersuchung mittels Voxel-basierter Morphometrie konnten bei Patienten und Angehörigen Minderungen der grauen Substanz im linken anterioren Thalamus verglichen mit gesunden Kontrollen aus nicht-affizierten Familien festgestellt werden (McIntosh et al. 2004). Im ventralen Striatum demonstrierten sich Veränderungen der grauen Substanz während computational morphometrischen Techniken bei bipolaren Patienten (McDonald et al. 2004). Da der linke anteriore Thalamus auch schon bei der Aufgabe zum verbalen Arbeitsgedächtnis mit hoher Anforderung (8 Buchstaben) während artikulatorischem Rehearsal signifikante Mehraktivierungen aufwies, deuten die gesamten Ergebnisse aus den o.g. Studien auf einen Endophänotypenkandidaten von Arbeitsgedächtnisprozessen hin. Ferrier berichtete 2004, dass nicht-betroffene Angehörige von Patienten mit bipolarer Störung Leistungsdefizite im räumlichen Arbeitsgedächtnis vorwiesen (Ferrier et al. 2004).

Andere Studien zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis haben gezeigt, dass keine Unterschiede während eines visuellen Gedächtnisspannetests zwischen Angehörigen, Patienten und gesunden Kontrollen zu finden waren (Pirkola et al. 2005). Allerdings wurden in diesen Studien kein fMRT, sondern neuropsychologische Tests benutzt, die wie die vorliegende Arbeit keine signifikanten Unterschiede bei den Verhaltensdaten während der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe herausstellen konnten.

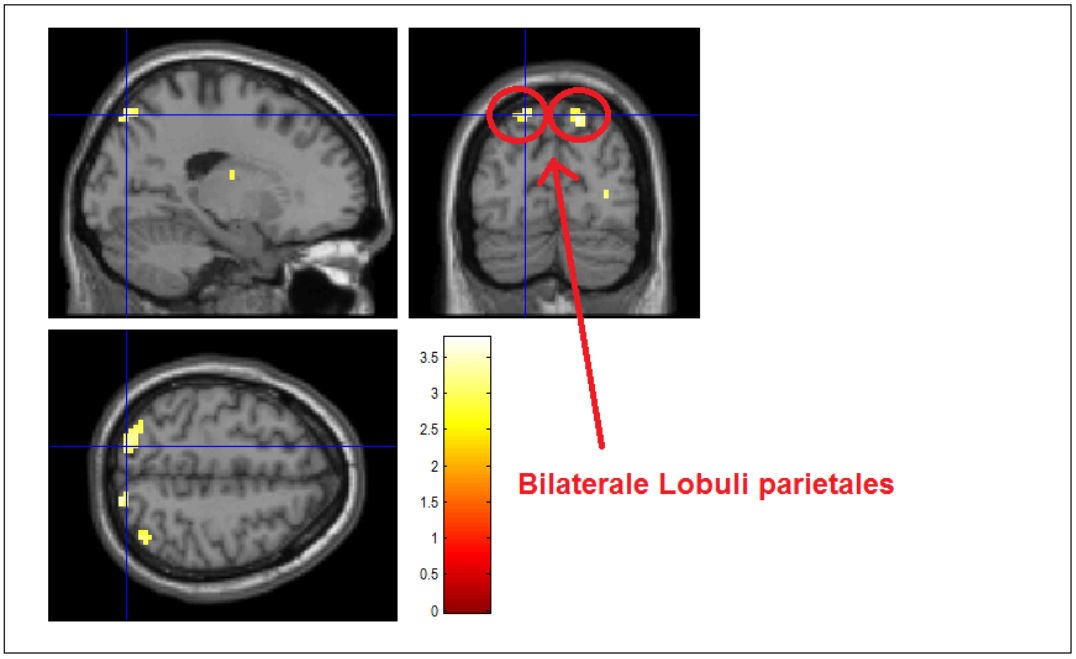

Abbildung 24: Unterschiede zwischen Angehörige > Kontrollen (Lobuli parietales).

Mehraktivierungen bei den klinisch gesunden Angehörigen während dem visuell-räumlichen Sternberg-Paradigma bei einer Schwelle von p<0.005 (unkorrigiert). Die Abbildung zeigt die **bilateralen Lobuli parietales** als **Endophänotypenkandidaten.**

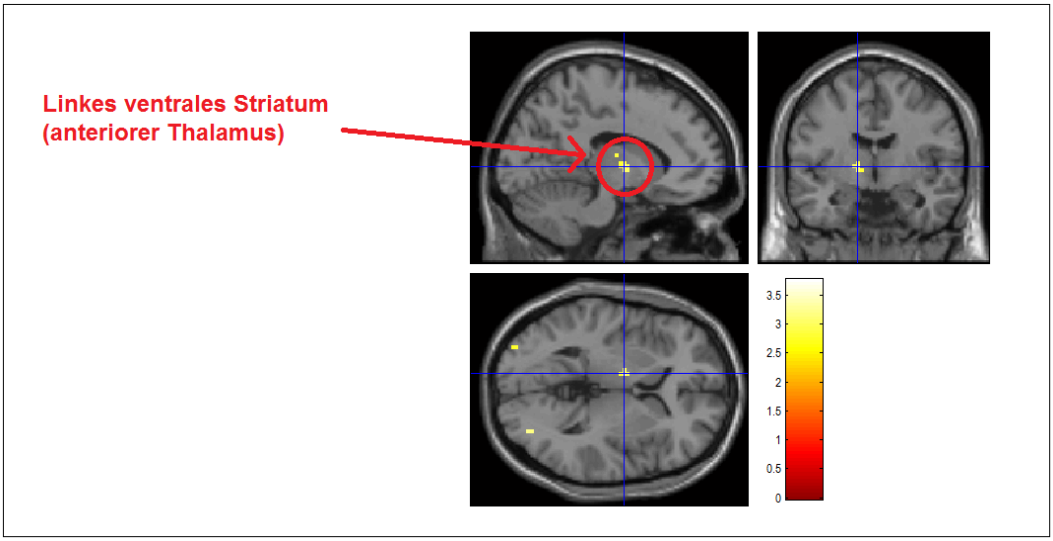

Abbildung 25: Unterschiede zwischen Angehörige > Kontrollen (li ventrales Striatum).

Hyperaktivierungen bei den Angehörigen während dem visuell-räumlichen Sternberg-Paradigma bei einer Schwelle von p<0.005 (unkorrigiert). Das **linke ventrale Striatum**/anteriorer Thalamus wurde bei den Angehörigen sichtbar mehr aktiviert und gilt als **Endophänotypenkandidat.**

Zusammenfassend für alle drei Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis lässt sich erkennen, dass es sich häufiger um Mehraktivierungen bei den Angehörigen gegenüber den Kontrollen handelt. Erklärt werden könnte dieses Phänomen dadurch, dass sich Patienten und auch deren Angehörige vermehrt anstrengen mussten, um Arbeitsgedächtnisaufgabe zu lösen, die dann wiederum zu Mehraktivierungen führten. Auch in den Verhaltensdaten zeigte der Trend bei allen drei Paradigmen zu den Arbeitsgedächtnisprozessen in den Mittelwerten richtig gelöster Aufgaben geringere Prozentzahlen und erhöhte Reaktionszeiten der Angehörigen im Gegensatz zu den gesunden Kontrollen (allerdings keine signifikanten Unterschiede). Unterstützt wird dies durch andere Studien, die ähnliche Ergebnisse in den Verhaltensdaten bestätigen konnten (Thermenos et al. 2009). Diese Befunde belegen, dass Mehraktivierungen während Arbeitsgedächtnisprozessen Vulnerabilitätsfaktoren bzw. Endophänotypen für die bipolare Erkrankung darstellen können.

Weitere diskussionswürdige Aspekte sind Veränderungen im Bereich des präfrontalen Kortex, die für die bipolare Erkrankung häufig beschrieben wurden (Blumberg et al. 2003). Die Angehörigen dieser Studie präsentierten verstärkte BOLD-Signale im rechten mittleren frontalen Gyrus und dem Broca-Areal während der Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben. Curtis beschrieb 2001 in einer fMRT-Studie eine extensive präfrontale Aktivierung bei bipolaren Patienten im Vergleich zu schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen aus nicht-affizierten Familien während des Lösens einer Aufgabe zur Wortflüssigkeit (Curtis et al. 2001).

4.1.3 Dopaminerges Belohnungssystem mit Interaktion des PFC

Im Zusammenhang mit dem dopaminergen Belohnungssystem wurden in dieser Studie neurofunktionale Mechanismen untersucht, um durch Selbstkontrolle übergeordnete langfristige Ziele zu erreichen. Im Einklang mit anderen fMRT-Studien (Knutson et al. 2001a; O´Doherty 2004) und vorherigen Studien der Arbeitsgruppe (Diekhof and Gruber 2009) konnten signifikante Aktivierungen des mesolimbischen Dopaminsystems während dem Belohnungskontext, *„Desire-Context“* (*„Bottom-up“*-Prozess) bestätigt werden.

Während diesem *„Desire-Context“* (Kontrast Bonus vs. implizierte Baseline) zeigte sich als einziger signifikanter Unterschied zwischen Angehörigen und Kontrollen eine Minderaktivierung bei den Angehörigen im rechten intraparietalen Kortex.

Während des *„Reason-Context“* mit signifikanter Suppression in belohnungsassoziierten Arealen (Interaktion zwischen *„Top-down“*- und *„Bottom-up“*-Prozess; Kontrast Bonus vs. Dilemma) konnten Minderaktivierungen bei den Angehörigen im Bereich des bilateralen prägenualen ACCs sowie des rechten posterioren zingulären Kortex und des rechten posterioren inferioren temporalen Gyrus gefunden werden. Hypoaktivierungen stellten sich außerdem bei den Angehörigen im Bereich des rechten Thalamus dar. Bei niedrigerer Schwelle von p<0.005 (unkorrigiert) ließen sich diese Hypoaktivierungen im Bereich des rechten Thalamus bei den bipolaren Patienten aus der Parallelstudie bestätigen und deuten somit auf einen weiteren Endophänotypenkandidaten hin (s. Abbildung 26).

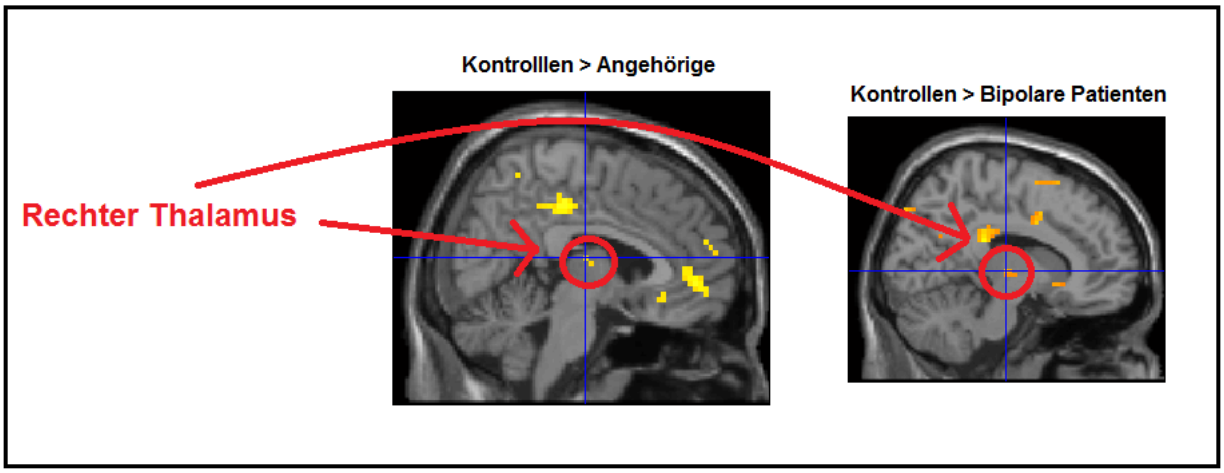

Abbildung 26: Unterschiede zwischen Kontrollen > Angehörige & bipolare Patienten (re Thalamus) .

Minderaktivierungen bei den Angehörigen und den bipolaren Patienten während der Suppression in belohnungsassoziierten Arealen *(„Reason-Context“)*. Der **rechte Thalamus** stellt einen möglichen **Endophänotypenkandiaten** im Sinne einer Minderaktivierung bei den Angehörigen dar. Die Abbildung zeigt links die Minderaktivierungen bei den Angehörigen bei einer Schwelle von p<0.005 (unkorrigiert) und rechts die Minderaktivierungen bei bipolaren Patienten bei einer Schwelle von p<0.005 (unkorrigiert).

In beiden Kontexten *(„Reason“*- und *„Desire-Context“)* waren größtenteils Minderaktivierungen bei den Angehörigen im Gegensatz zu den Kontrollen nachweisbar. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen aus der Parallelstudie mit den bipolaren Patienten, bei denen im Vergleich zu den Kontrollen auch leicht reduzierte Gehirnaktivierungen während der Suppression des Belohnungssignals gefunden werden konnten. Hier ist eine ideale Vergleichbarkeit zwischen den beiden Studien gegeben, da die Angehörigen wie auch die Patienten der Parallelstudie den identischen Versuchsablauf durchliefen.

Diese Ergebnisse sprechen für eine Dysfunktion in der Suppression des Belohnungssignals sowohl bei Patienten mit bipolarer Störung wie auch bei deren Angehörigen. Veränderte Prozesse im Bereich des Belohnungssystems lassen sich deshalb als Kandidaten für einen Endophänotypen darstellen. Die Ergebnisse dieser Studie bezüglich einer pathophysiologischen Veränderung bei Belohnungsprozessen im Gehirn bei bipolarer Störung entsprechen dem derzeitigen in der Literatur beschriebenen Forschungsstand. Abler berichtete 2008 über reduzierte Gehirnaktivierungen hinsichtlich Antizipation und Belohnung bei manischen Patienten, die an einer fMRT-Studie teilnahmen. Die Folgen dieser veränderten Aktivierungen könnten in einen Zusammenhang mit Enthemmungssymptomen und abnormalen Zielverfolgungen bei manischen Patienten gebracht werden (Abler et al. 2008).

Die Relevanz von Belohnungsprozessen und Genetik bei bipolarer Störung zeigt eine fMRT-Studie mit einem dieser Studie ähnlichen Paradigma zu Belohnungsprozessen. Dort wiesen gesunde Probanden mit dem Risikogen CACNA 1C veränderte Aktivierungen im Bereich des limbischen Systems auf (Wessa et al. 2010). Erhöhte Aktivitäten des orbitofrontalen Kortex und der Amygdala ließen sich 2012 in einer weiteren fMRT-Studie von Linke darstellen. In dieser wurden bipolare Patienten und Angehörige mit gesunden Kontrollen aus nicht-affizierten Familien (ähnliches Design wie in dieser Studie) hinsichtlich Motivationsverarbeitung und Belohnung verglichen. Signifikante Unterschiede in den oben genannten Bereichen markierten dabei einen möglichen Endophänotypkandidaten (Linke et al. 2012). Alloy deutete 2011 an, dass hohe Belohnungsreaktionsfähigkeiten den Ausbruch der bipolaren Störung vorhersagen können und somit einen weiteren Vulnerabilitätsmarker für die Erkrankung darstellen (Alloy et al. 2011). Er prüfte diese These mit Hilfe einer prospektiven Studie, bei der die Probanden den CARROT *(Card-Arranging- Reward-Responsivity-Objective-Test)* durchführten. Dieser Test wird häufig benutzt, um Belohnungsreaktionsfähigkeiten zu untersuchen.

Hinsichtlich der Verhaltensdaten konnten bei den Angehörigen leicht verringerte Mittelwerte und leicht erhöhte Reaktionszeiten während der Durchführung der Aufgaben im Gegensatz zu den Kontrollen nachgewiesen werden. Allerdings fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Vereinbar mit diesem Befund fanden sich auch bei den bipolaren Patienten in der Parallelstudie der Arbeitsgruppe im Mittel geringere Prozentzahlen für richtig gelöste Aufgaben.

4.1.4 System zur Hintergrundüberwachung und Aufmerksamkeitskontrolle

Wichtige neuronale Netzwerke, die in Prozesse kognitiver Kontrolle und Aufmerksamkeitsfunktionen involviert sind, konnten während des kombinierten Oddball- und Inkongruenzparadigmas auch in dieser Studie definiert werden. In Anlehnung an eine Studie aus der Arbeitsgruppe zeigten sich sowohl bei dem Oddball- als auch bei den Inkongruenzreizen die gleichen Aktivierungen im Bereich des linken dorsalen Broca-Areals (IFJA), bilateralen intraparietalen Kortex und des linken inferioren temporalen Kortex. Hier präsentierten sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede (Gruber et al. 2009).

Die vorliegende Studie konnte keine signifikanten Unterschiede bei den Gehirnaktivierungen während des Oddballreizes zwischen der Gruppe der Angehörigen und den Kontrollen aufzeigen. Bei den Aktivierungen bezüglich des Inkongruenzreizes fand sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, der mit einer Minderaktivierung bei den Angehörigen im tiefen frontalen Operculum/anteriore Insel einhergeht. Es konnten weder während des Oddballreizes noch während des Inkongruenz-Reizes verstärkte BOLD-Signale bei den Angehörigen im Gegensatz zu den Kontrollen gefunden werden.

Andere Studien stellten Minderaktivierungen während Aufmerksamkeitsprozessen bei Patienten mit bipolarer Störung während der Durchführung von klassischen Stroop Paradigmen (z.B das Wort „GELB“ ist in der Farbe Rot geschrieben und die Probanden sollen die Farbe des geschriebenen Wortes benennen) oder abgewandelten Stroop-Interferenz-Aufgaben im präfrontalen Kortex fest (Kronhaus et al. 2006). Unterschiede zwischen bipolaren Patienten und gesunden Kontrollen aus nicht-affizierten Familien konnten in einer fMRT-Studie im Sinne von abgeschwächten BOLD-Signalen bei den Patienten während Stroop-Interferenz-Aufgaben in Bereichen des temporalen- und frontalen Gyrus sowie des Putamens und des Vermis cerebelli gefunden werden (Strakowski et al. 2005b). Die Studien zeigten vermehrte Hypoaktivierungen bei Patienten in Gehirnregionen, die für Fehlererkennung, Reaktionsinhibition und Konfliktlösung verantwortlich sind und wiesen darauf hin, dass bipolare Patienten daran scheiterten, passende Gehirnregionen für die Unterdrückung impulsiver Antworten zu aktivieren (Strakowski et al. 2005b).

Als Endophänotypenkandidaten während der Durchführung von kognitiven Flexibilitätsaufgaben mit Hilfe von Veränderungsaufgaben („change trials“) können abnormale Aktivitäten im Sinne von Mehraktivierungen im ventrolateralen präfrontalen Kortex, inferioren parietalen Kortex und im Striatum gelten (Kim et al. 2011). Diese Studie

wurde ähnlich wie die vorliegende Studie mit Patienten, gesunden Angehörigen und gesunden Kontrollen aus nicht-affizierten Familien durchgeführt. Die dort beschriebenen Endophänotypenkandidaten ließen sich allerdings durch die vorliegende Studie nicht bestätigen.

Hinsichtlich der Verhaltensdaten bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dennoch erlangten die Angehörigen im Mittel niedrigere Prozentwerte bei den richtig gelösten Oddball- und Inkongruenzreizen. Der Mittelwert für die Reaktionszeiten bei beiden Reizen ließ leicht erhöhte Werte für die Gruppe der Angehörigen erkennen. Dies ist vereinbar mit weiteren Studien zur selektiven Aufmerksamkeit, bei denen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verhaltensdaten jedoch leicht erhöhte Reaktionszeiten der Patienten während der Durchführung der Aufgaben fanden (Kronhaus et al. 2006). Pierson konnte 2000 zeigen, dass Angehörige bipolarer Patienten während einer auditorischen Oddballstimulusaufgabe eine geringere P300 Amplitude und längere Reaktionszeiten aufwiesen und beschrieb dies als möglichen endophänotypischen Marker (Pierson et al. 2000).

Für Patienten mit bipolarer Erkrankung ergaben sich in anderen Studien zwar Leistungsdefizite bei Aufmerksamkeitskontroll- und Hintergrundüberwachungsprozessen allerdings waren diese Befunde nicht einheitlich (Melcher et al. 2008). Da sich bei den Angehörigen in dieser Studie keine relevanten Auffälligkeiten (bis auf eine Minderaktivierung während des Inkongruenz-Reizes) und Abweichungen zu den Kontrollen zeigten, ist davon auszugehen, dass während der Durchführung von Aufgabenwechselparadigmen mit Oddball- und Inkongruenzreizen veränderte Gehirnaktivierungen keinen geeigneten endophänotypischen Marker bei bipolaren Patienten darstellen. Auch wenn in anderen Studien potenzielle Endophänotypenkandidaten bei Aufmerksamkeitsprozessen gesehen werden (Clark et al. 2005), sollten durch weitere Studien mit einer größeren Anzahl von Patienten und Angehörigen die Abnormitäten während der Durchführung von kognitiven Aufgabenleistungen weiter klassifiziert werden.

4.2 Allgemeine Diskussion und Schlussfolgerung

4.2.1 Klinische Anwendung und Relevanz

Im klinischen Alltag sind immer noch hohe Raten an Behandlungsfehlern bei psychiatrischen Patienten zu verzeichnen, weil diese entweder nicht den korrekten Diagnosen oder im zeitlichen Verlauf zu spät den korrekten Diagnosen zugeordnet werden (Keener and Phillips 2007). Laut Hirschfeld nahmen 2003 von 600 Befragten mit bipolarer Störung nur 1/3 im ersten Jahr professionelle Hilfen in Anspruch und davon wurden 70% fehldiagnostiziert. Vor der abschließenden Diagnose konsultierten die Befragten im Durchschnitt vier verschiedene Ärzte. 1/3 der Patienten bekam erst zehn Jahre nach Symptombeginn eine korrekte Diagnose gestellt (Hirschfeld et al. 2003). Eine große Herausforderung ist somit die korrekte Differenzierung zwischen der bipolaren und der schizoaffektiven Störung bzw. der unipolaren Depression. Problematisch bleibt dabei die Abgrenzung zwischen der bipolaren und unipolaren Depression, da bei der bipolaren Erkrankung häufig klassische Zeichen der Manie, insbesondere zu Beginn der Erkrankung, fehlen können. Daher sollten in folgenden Studien neuronale Abnormitäten bei Patienten mit bipolarer Störung von Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen gut differenziert und abgegrenzt werden. Die Arbeitsgruppe führte neben der vorliegenden Studie bei Patienten mit bipolarer Störung noch weitere fMRT-Untersuchungen mit schizophrenen und depressiven Patienten durch, um in Zukunft zwischen neuronalen Veränderungen dieser Erkrankungen unterscheiden zu können.

Fehldiagnosen führen zu inadäquater Behandlung und damit einer schlechteren Prognose der Patienten. Als langfristiges Ziel sollte eine Verbesserung der psychischen Gesundheit jedes Patienten mit bipolarer Störung angestrebt werden. Um dieser Herausforderung gerecht zu werden, gilt es, biologische Marker zu identifizieren, welche die pathophysiologischen Prozesse der Erkrankung abbilden (Phillips and Vieta 2007). Für eine angemessene Klassifikation könnten Endophänotypen als Indikatoren dienen. Die Identifikation von Endophänotypen könnte sowohl für die Früherkennung und Therapie als auch für die genetische Forschung nützlich sein (Clark et al. 2005).

Einer verbesserten individualisierten Therapie des Einzelnen stellen intermediäre Phänotypen eine wichtige Grundlage des Ansprechens auf bestimmte pharmakologische Interventionen dar (Gruber and Falkai 2009; Pan et al. 2009). Das Ziel der Forschung der nächsten Jahre sollte sein, Ursachen psychiatrischer Erkrankungen zu eruieren, um damit den Patienten korrekte Diagnosen zuordnen zu können. Somit kann mit effektiveren und

frühzeitigen sowie individualisierten Therapien begonnen werden. Mit Hilfe der genannten Ansätze soll die Diagnosefindung optimiert und eine verbesserte Lebensqualität für Patienten mit bipolarer Störung geschaffen werden.

4.2.1.1 Hochrisiko-Personen

Wichtig für die Identifizierung von Hochrisiko-Personen (z.B. gesunde, erstgradig Angehörige von Patienten mit bipolarer Störung) ist eine frühe Diagnose. Ziel ist es dabei, präventiv intervenieren zu können, noch bevor die Krankheit ausbricht (Keener and Phillips 2007). Langzeit-Follow-up-Studien wären notwendig, um kognitive Fehlfunktionen bei Hochrisiko-Personen und Patienten vor Beginn der Erkrankung bzw. direkt nach dem Einsetzen von bipolar-typischen Veränderungen zu erkennen und daraufhin angemessen reagieren zu können (Bora et al. 2009). Biomarker sollten identifiziert werden, um die Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung einer noch unerkannten bipolaren Störung bei Hochrisiko-Personen frühzeitig feststellen zu können (Phillips and Vieta 2007). Zu diskutieren wäre, ob nicht schon in der vorliegenden Studie Fragebögen zur Erkennung von subklinischen Symptomen benutzt oder Beurteilungen durch einen Psychiater mit den Angehörigen hätten vorgenommen werden können. Es stellt sich auch die Frage nach der Notwendigkeit, Hochrisiko-Personen in bestimmten Abständen prospektiv zu überprüfen oder erst nach der Manifestation von klinischen Symptomen die Erkrankung festzustellen. Frühe Interventionen könnten die Ausprägung der bipolaren Störung beeinflussen und die Langzeitprognosen verbessern (Alloy et al. 2011).

4.2.1.2 Stärken der Studie

Bei funktionellen MRT-Studien muss berücksichtigt werden, dass die Gehirnaktivierungen von der Motivation der Probanden, die Aufgaben richtig lösen zu wollen, abhängig sind. Bei gesunden Probanden könnte es zu Aktivierungen in nicht für die Aufgabe typischen Hirnregionen aufgrund von schlechten Testleistungen kommen. Aus diesem Grund wurden in die endgültige Auswertung nur die Probanden aufgenommen, welche bei den Aufgaben in den Verhaltensdaten eine definierte Prozentzahl erreicht hatten. Beide Gruppen (Angehörige und Kontrollen) zeigten in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede in den Verhaltensdaten. Dieses Vorgehen gewährleistete eine verlässlichere Interpretation der Gehirnaktivierungen der beiden Gruppen.

Die Voraussetzung für die Gewinnung valider Ergebnisse hinsichtlich der neurofunktionellen Implementierung des menschlichen Arbeitsgedächtnis, des dopaminergen Belohnungssystems und der kognitiven Kontrolle ist ein hochspezifisches experimentelles Vorgehen. Mit Hilfe von bestimmten Paradigmen können genau die Bereiche des Gehirns aktiviert werden, die tatsächlich in den zu untersuchenden Prozessen involviert sind (Gruber and Falkai 2009). Soweit Studien vorlagen, welche die spezifischen Subkomponenten menschlicher Arbeitsgedächtnisprozesse bei gesunden Probanden untersucht hatten, wurden diese in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt (Gruber 2001; Gruber and von Cramon 2001; Gruber and von Cramon 2003; Gruber et al. 2010b). Diekhof schuf 2009 die Grundlage der Paradigmen für die Erforschung von subkortikalen Strukturen des dopaminergen Belohnungssystems (Diekhof and Gruber 2009). Gruber 2009 und Gruber 2010 entwickelten darüber hinaus Methoden zur Untersuchung der Hintergrundüberwachung und Aufmerksamkeitskontrolle (Gruber et al. 2009; Gruber et al. 2010a).

Die vorliegende Arbeit ist gut mit diesen oben genannten Studien vergleichbar, da die bereits etablierten experimentellen Aufgaben zur gezielten Aktivierung von neurofunktionellen Systemen verwendet wurden. In Bezug auf die anderen zitierten Studien ist eine uneingeschränkte Vergleichbarkeit nicht gegeben, weil sich die Paradigmen in den Studien unterscheiden. Wichtig für folgende Forschungsarbeiten wäre demnach ein einheitlicher Aufbau der Paradigmen, der zu einer besseren Vergleichbarkeit der Studien untereinander führen würde. Die Paradigmen, die in dieser Studie verwendet wurden, wurden in Vorläuferstudien etabliert und auch schon in der Grundlagenforschung verwendet.

Für die Durchführung von Studien sollte ein multifunktioneller Ansatz gewählt werden. Dabei wurden auf der Basis größerer Fallzahlen und mit gesunden Probanden neuronale Netzwerke identifiziert, die spezifischen Subkomponenten des menschlichen Arbeitsgedächtnisses und Belohnungsprozessen im Gehirn zugrunde liegen. Patienten führten dieselben fMRT-Untersuchungen durch, um Abweichungen und Unterschiede in funktionellen Netzwerken des Gehirns zwischen dem Patientenkollektiv und den gesunden Kontrollen aus nicht-affizierten Familien feststellen zu können. Im folgenden Schritt wurden dann die Untersuchungen mit Angehörigen vs. Kontrollen zur Überprüfung auf mögliche Endophänotypenkandidaten durchgeführt.

Vorangegangene Studien zeigten, dass sich bestimmte kognitive Beeinträchtigungen hinsichtlich verbalen Lernens, Gedächtnis und exekutiver Funktionen bei Angehörigen bipolarer Patienten finden lassen (Kulkarni et al. 2010; Christensen et al. 2006). Allerdings wurden in diesen Studien lediglich Aufmerksamkeits- und Gedächtnistests sowie ein Test zu exekutiven Funktionen durchgeführt. Antila berichtete 2007 von Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen bei Angehörigen und Patienten während neuropsychologischer Tests (Antila et al. 2007). Glahn beschrieb 2004 in einem Review, dass insbesondere Arbeitsgedächtnis- und Exekutivfunktionen die Kriterien eines validen Endophänotypen erfüllen, da diese erblich, mit der Krankheit zu assoziieren sind und unabhängig vom klinischen Stadium sind sowie in der Familie co-segregieren (Glahn et al. 2004). Die Befunde dieser Studie im Hinblick auf Arbeitsgedächtnisprozesse und dopaminerges Belohnungssystem entsprechen den idealen Kriterien (s. oben), für die Beschreibung eines validen Endophänotypen.

4.2.1.3 Limitationen der Studie

Ein potenzieller Confounder, der Einfluss auf Beeinträchtigungen bei den Angehörigen hinsichtlich Gehirnaktivierungen haben könnte, ist die Familienzugehörigkeit und unabhängig davon, ob es sich um die Eltern, Geschwister oder Kinder der betroffenen Patienten handelt. In der vorliegenden Studie wurden sowohl Eltern, Geschwister als auch Kinder bipolarer Patienten unterschiedlicher Altersklassen eingeschlossen. Die Kontrollen wurden entsprechend dem Alter, der Bildung und dem Geschlecht ausgewählt. Die Untersuchung obligater Träger (d.h. gesunde Angehörige, die z.B. selbst ein erkranktes Kind und ein erkranktes Elternteil haben) und Familien mit mehreren Erkrankten, würde die Sensitivität für einen kognitiven Endophänotypen in der weiteren Forschung erhöhen (Clark et al. 2005). In nachfolgenden Angehörigenstudien sollten Multiplex-Familien (mehr als ein Familienmitglied erkrankt) mit mindestens zwei erst- oder zweitgradig Verwandten mit bipolarer Störung miteingeschlossen werden, um die Ergebnisse dieser Studie zu überprüfen bzw. zu verifizieren.

Eine wichtige Einschränkung bei der Beurteilung von Studien mit Angehörigen stellt die geringe Anzahl an Studienteilnehmern dar. In zukünftigen Studien werden größere Gruppen benötigt, um Endophänotypen zu beurteilen und damit die Pathophysiologie der bipolaren Störung besser verstehen zu können. Eine Studie mit einer größeren Stichprobe von 700 Teilnehmern wurde mit Hilfe von diagnostischen Interviews durchgeführt und untersuchte

neurokognitive Beurteilungen hinsichtlich Arbeitsgedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Gesichterkennung (Glahn et al. 2010).

4.2.1.4 Ausblick

Als Konsequenz für die weitere Forschung beschreibt Schulze 2010, dass genetische Studien allein nicht zum Verständnis der komplexen Faktoren der bipolaren Erkrankung ausreichen. Durch genomweite Assoziationsstudien konnten einige Vulnerabilitätsgene für die bipolare Störung identifiziert werden (s. oben), dennoch sind aber nicht nur diese Gene, sondern multifaktorielle Prozesse an der Entstehung der bipolaren Störung beteiligt. Demnach müssten größere Kollektive untersucht werden, um eine bessere Varianzaufklärung zu ermöglichen. Zusätzlich zu diesem Ansatz sollten die umweltbedingte Komponente (Lebensereignisse, Traumata und soziodemographische Faktoren), die Epigenomik (Erforschung chemischer Vorgängen an der DNA, wie z.B Methylierungen), die Neurobiologie (in-vitro-Studien, Studien mit Tiermodellen) sowie die Phänomik (Phänotypverfeinerung und Pharmakoresponse) in die Forschung miteinbezogen werden (Schulze 2010).

4.2.2 Schlussfolgerung

Ziel dieser Studie war, eine genetische Vulnerabilität für Dysregulationen bestimmter Netzwerke bei Angehörigen im Vergleich zu gesunden Kontrollen aus nicht-affizierten Familien bei der bipolaren Erkrankung zu verifizieren. Da bei Patienten mit bipolarer Erkrankung Störungen im Arbeitsgedächtnis und dopaminergen Belohnungssystem beschrieben sowie Suszeptibilitätsgene nachgewiesen werden konnten, liegt die Hypothese nahe, dass es sich hierbei um Endophänotypenkandidaten für die bipolare Erkrankung handelt. Die vorliegenden Ergebnisse stehen in keinem Widerspruch zu vorherigen Studien und zeigen, dass die hier identifizierten Gehirnregionen im Zusammenhang mit einem erhöhten genetischen Risiko und der Pathophysiologie der bipolaren Störung stehen. Die ermittelten Regionen umfassen den linken präzentralen und rechten mittleren frontalen Gyrus bei verbalen Arbeitsgedächtnisprozessen. Ein bilaterales Netzwerk konnte im Bereich des Lobulus parietalis während visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisprozesse im Sinne einer Mehraktivierung identifiziert werden wie auch der linke anteriore Thalamus bzw. das ventrale Striatum. Im *„Desire-Context“* konnte ein vermindertes BOLD-Signal bei den Angehörigen gegenüber den Kontrollen im rechten intraparietalen Kortex gefunden werden. Im *„Desire-reason-Dilemma“*-Paradigma konnten Minderaktivierungen (insbesondere des rechten

Thalamus) bei den Angehörigen wie auch Aktivierungen während des Inkongruenzreizes im Paradigma zum System der Hintergrundüberwachung und Aufmerksamkeitskontrolle verzeichnet werden. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Befunde zeigen Endophänotypenkandidaten bei der bipolaren Erkrankung für Arbeitsgedächtnis- und Belohnungssystemprozesse auf.

5 Zusammenfassung (deutsch)

Hintergrund

Die bipolare Erkrankung zeichnet sich durch eine multifaktorielle Genese aus. Trotz zahlreicher Studien konnte bisher keine einheitliche Ätiologie der Erkrankung dargestellt werden. Aus diesem Grund stellt die Suche nach neuronalen Korrelaten genetischer Vulnerabilität, sogenannten Endophänotypen, einen wichtigen Forschungsansatz der Ursachensuche von psychiatrischen Erkrankungen dar. Endophänotypen, die eine Mittelstellung zwischen genetischen Faktoren und phänotypischen Merkmalen einnehmen, spielen eine wichtige Rolle, um pathogenetische Faktoren von Erkrankungen zu erforschen. Durch den Einsatz moderner, funktioneller Bildgebungsverfahren konnten in zahlreichen Studien potenzielle Endophänotypenkandidaten gefunden werden. Insbesondere Beeinträchtigungen der Arbeitsgedächtnisfunktionen und Belohnungssystemprozesse zeigten sich bei Patienten und deren Angehörigen.

Zielsetzung

Ziel dieser Studie war, mit Hilfe von funktionell-hirnbildgebenden Untersuchungen genetische Einflussfaktoren auf die Aktivierbarkeit derjenigen Gehirnregionen zu identifizieren, die bei bipolaren Patienten eine abnorme Aktivierung zeigen. Die Studie diente der Erforschung von Arbeitsgedächtnis- und Belohnungssystemprozessen bei klinisch gesunden erstgradigen Angehörigen von Patienten mit bipolarer Störung (d.h. aus affizierten Familien).

Design

Die Arbeitsgruppe verglich 18 gesunde, nicht-betroffene Angehörige ersten Grades bipolarer Patienten mit 18 gesunden Kontrollpersonen mit Hilfe modifizierter Sternberg-Paradigmen zur Untersuchung des verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses. Zusätzlich zum Arbeitsgedächtnis wurde das dopaminerge Belohnungssystem anhand eines *„Desire-reason-Dilemma“*-Paradigmas getestet. Das System zur Hintergrundüberwachung und Aufmerksamkeitskontrolle wurde mittels eines Oddball- und Inkongruenzparadigmas überprüft.

Ergebnisse

Mehraktivierungen während artikulatorischem Rehearsal mit niedriger Arbeitsgedächtnisanforderung konnte die Arbeitsgruppe bei den Angehörigen im Bereich des linken präzentralen und rechten mittleren frontalen Gyrus nachweisen. Im Zusammenhang mit dem visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis fanden sich im Bereich des ventralen Striatums/anterioren Thalamus und dem bilateralen superioren parietalen Lobulus erhöhte Aktivitäten. Beide Gruppen zeigten während des *„Desire-reason-Dilemma"*-Paradigmas Aktivierungen in Gehirnregionen, die im Zusammenhang mit dem Belohnungssystem, insbesondere dem mesolimbischen Dopaminsystem stehen, und aus Vorstudien bereits bekannt waren. Es konnten Minderaktivierungen bei den Angehörigen in mehreren Gehirnbereichen gefunden werden, die mit Hypoaktivierungen bei Patienten mit bipolarer Störung vergleichbar sind. Hinsichtlich des Systems für die Hintergrundüberwachung und Aufmerksamkeitskontrolle ließen sich keine einheitlichen Befunde darstellen.

Schlussfolgerung

Gehirnaktivierungen während Arbeitsgedächtnisaufgaben und Belohnungssystemprozessen differenzierten gesunde, erstgradige Angehörige von Patienten mit bipolarer Störung von gesunden Kontrollpersonen aus nicht-affizierten Familien und markierten potenzielle Endophänotypen. Diese fanden sich als Mehraktivierungen bei den Angehörigen bei verbalen Arbeitsgedächtnisprozessen im linken präzentralen sowie rechten mittleren frontalen Gyrus und bei visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisprozessen im Bereich des bilateralen superioren parietalen Lobulus sowie im linken ventralen Striatum/anterioren Thalamus. Bei der Untersuchung des dopaminergen Belohnungssystems zeigte sich ein Endophänotypenkandidat in Form einer Hypoaktivierung im Bereich des rechten Thalamus.

6 Zusammenfassung (englisch)

Background

Bipolar disorder is marked by multifactorial etiology. As there is no evidence for a uniform etiology the search for neurobiological correlates, so called endophenotypes, are an important part of the research approach. Endophenotypes, which seem to have a close relationship to the genome, are important to investigating pathogenetic factors of disease. The use of functional magnetic resonance imaging (fMRI) to explore neural activity, particularly impairments in working memory and reward system, in samples of bipolar disorder patients and their unaffected first-degree relatives may present potential neurobiological endophenotypes for this disorder.

Aim

The aim of this study (with the help of functional-brain imaging investigations) was to find more endophenotypical markers in working memory and reward system with the assistance of healthy, unaffected, first degree relatives of people with bipolar disorder.

Method

18 unaffected first degree relatives and 18 healthy controls performed a modified “Sternberg-paradigm” to investigate human verbal and visospatial working memory. In addition to this, the reward system, selective attention and task switching (with oddballs and incongruence) were also tested.

Results

Hyper activation of the left praecentral and right middle frontal gyrus was shown in the relatives during articulatory rehearsal. When testing the visospatial working memory, higher activations were shown in the area of the ventral striatum/anterior thalamus and bilateral superior parietal lobules.

During the *"Desire-reason-Dilemma"*-paradigm, both groups (relatives and controls) presented activations in the same brain areas (mesolimbic dopamine system) found in preliminary studies. In relation to the system of background monitoring and attention control no consistent findings could be shown.

Conclusion

Brain activations during working memory tasks and reward system processes differentiated unaffected first degree relatives from healthy controls and marked potential candidates of endophenotypes. In the relatives more activation was shown in the left praecentral and right middle frontal gyrus during verbal working memory processes. More activation was also found in the ventral striatum/anterior thalamus and bilateral superior parietal lobuli during visual-spatial working memory process. The investigation of the reward system showed a hypo activation of the relatives in the area of the right thalamus, another potential endophenotype candidate.

7 Literaturverzeichnis

Abler B, Greenhouse I, Ongur D, Walter H, Heckers S (2008): Abnormal reward system activation in mania. Neuropsychopharmacology 33, 2217-2227

Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Tuchfarber MJ, Strakowski SM (2004): Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. Bipolar Disord 6, 540-549

Ahearn EP, Speer MC, Chen YT, Steffens DC, Cassidy F, Van Meter S, Provenzale JM, Weisler RH, Krishnan KR (2002): Investigation of Notch3 as a candidate gene for bipolar disorder using brain hyperintensities as an endophenotype. Am J Med Genet 114, 652-658

Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R (2000): Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. J Affect Disord 59 5-30

Alloy LB, Bender RE, Whitehouse WG, Wagner CA, Liu RT, Grant DA, Jager-Hyman S, Molz A, Choi JY, Harmon-Jones E (2011): High Behavioral Approach System (BAS) sensitivity, reward responsiveness, and goal-striving predict first onset of bipolar spectrum disorders: A prospective behavioral high-risk design. J Abnorm Psychol 121, 339-351

Antila M, Tuulio-Henriksson A, Kieseppa T, Eerola M, Partonen T, Lonnqvist J (2007): Cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. Psychol Med 37, 679-687

Baddeley A (1992): Working memory. Science 255, 556-559

Baddeley A (2000): The episodic buffer: a new component of working memory? Trends Cogn Sci 4, 417-423

Baddeley A (2003): Working memory: looking back and looking forward. Nat Rev Neurosci 4, 829-839

Baddeley H, Hitch G: Working memory; in: The psychology of learning and motivation, Band 8; hrsg. v. Bower G H; Academic Press, New York 1974, 47–89

Bandelow B, Gruber O, Falkai P (2008): Bipolar affektive Störungen; in: Kurzlehrbuch Psychiatrie, 1. Auflage; hrsg. v. Bandelow B, Gruber O, Falkai P; Steinkopff-Verlag von Springer Science + Business Media, Heidelberg 2008, 105-108

Baum AE, Akula N, Cabanero M, Cardona I, Corona W, Klemens B, Schulze TG, Cichon S, Rietschel M, Nothen MM (2008): A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. Mol Psychiatry 13, 197-207

Berridge KC, Robinson TE (2003): Parsing reward. Trends Neurosci 26, 507-513

Bertelsen A, Harvald B, Hauge M (1977): A Danish twin study of manic-depressive disorders. Br J Psychiatry 130, 330-351

Blumberg HP, Stern E, Martinez D, Ricketts S, de Asis J, White T, Epstein J, McBride PA, Eidelberg D, Kocsis JH (2000): Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. Biol Psychiatry 48, 1045-1052

Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, Charney DS, Gore JC, Krystal JH, Peterson BS (2003): A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. Arch Gen Psychiatry 60, 601-609

Boccardi M, Almici M, Bresciani L, Caroli A, Bonetti M, Monchieri S, Gennarelli M, Frisoni GB (2009): Clinical and medial temporal features in a family with mood disorders. Neurosci Lett 468, 93-97

Bora E, Yucel M, Pantelis C (2009): Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. J Affect Disord 113, 1-20

Buxton RB (2010): Interpreting oxygenation-based neuroimaging signals: the importance and the challenge of understanding brain oxygen metabolism. Front Neuroenergetics 2, 8

Carlson S, Martinkauppi S, Rama P, Salli E, Korvenoja A, Aronen HJ (1998): Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. Cereb Cortex 8, 743-752

Chang K, Adleman NE, Dienes K, Simeonova DI, Menon V, Reiss A (2004): Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation. Arch Gen Psychiatry 61, 781-792

Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV (2006): Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. Psychol Med 36, 1119-1129

Clark L, Sarna A, Goodwin GM (2005): Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. Am J Psychiatry 162, 1980-1982

Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM (1991): The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. normative data. Psychol Rep 69, 1047-1057

Craddock N, Jones I (1999): Genetics of bipolar disorder. J Med Genet 36, 585-594

Curtis VA, Dixon TA, Morris RG, Bullmore ET, Brammer MJ, Williams SC, Sharma T, Murray RM, McGuire PK (2001): Differential frontal activation in schizophrenia and bipolar illness during verbal fluency. J Affect Disord 66, 111-121

Derntl B, Habel U, Schneider F (2010): Functional magnetic resonance imaging in psychiatry and psychotherapy. Nervenarzt 81, 16-23

Diekhof EK, Gruber O (2009): When desire collides with reason: functional interactions between anteroventral prefrontal cortex and nucleus accumbens underlie the human ability to resist impulsive desires. J Neurosci 30, 1488-1493

Diekhof EK, Falkai P, Gruber O (2008): Functional neuroimaging of reward processing and decision-making: a review of aberrant motivational and affective processing in addiction and mood disorders. Brain Res Rev 59, 164-184

Doyle AE, Wozniak J, Wilens TE, Henin A, Seidman LJ, Petty C, Fried R, Gross LM, Faraone SV, Biederman J (2009): Neurocognitive impairment in unaffected siblings of youth with bipolar disorder. Psychol Med 39, 1253-1263

Drapier D, Surguladze S, Marshall N, Schulze K, Fern A, Hall MH, Walshe M, Murray RM, McDonald C (2008): Genetic liability for bipolar disorder is characterized by excess frontal activation in response to a working memory task. Biol Psychiatry 64, 513-520

Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, Hesselink J, Gillin JC (1995): Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white matter and other subcortical abnormalities. Arch Gen Psychiatry 52, 747-755

Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, Fan J, Kirov G, Perlis RH, Green EK (2008): Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. Nat Genet 40, 1056-1058

Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM, Watson S, Young AH (2004): Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. Bipolar Disord 6, 319-322

Gershon ES, Goldin LR (1986): Clinical methods in psychiatric genetics. I. Robustness of genetic marker investigative strategies. Acta Psychiatr Scand 74, 113-118

Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA (2004): The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. Bipolar Disord 6, 171-182

Glahn DC, Almasy L, Barguil M, Hare E, Peralta JM, Kent JW, Jr., Dassori A, Contreras J, Pacheco A, Lanzagorta N (2010): Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. Arch Gen Psychiatry 67, 168-177

Gottesman, II, Gould TD (2003): The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. Am J Psychiatry 160, 636-645

Graubner B: ICD-10-GM 2011 Systematisches Verzeichnis; Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision - German modification; Deutscher Ärzte Verlag, Köln 2011

Gruber O (2001): Effects of domain-specific interference on brain activation associated with verbal working memory task performance. Cereb Cortex 11, 1047-1055

Gruber O, von Cramon DY (2001): Domain-specific distribution of working memory processes along human prefrontal and parietal cortices: a functional magnetic resonance imaging study. Neurosci Lett 297, 29-32

Gruber O, von Cramon DY (2003): The functional neuroanatomy of human working memory revisited. Evidence from 3-T fMRI studies using classical domain-specific interference tasks. Neuroimage 19, 797-809

Gruber O, Goschke T (2004): Executive control emerging from dynamic interactions between brain systems mediating language, working memory and attentional processes. Acta Psychol (Amst) 115, 105-121

Gruber O, Falkai P (2009): From identification of neurofunctional systems to individualization of treatment for schizophrenic disorders. Nervenarzt 80, 12, 14, 16-18

Gruber SA, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA (2004): Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fMRI study. J Affect Disord 82, 191-201

Gruber O, Gruber E, Falkai P (2005): Neural correlates of working memory deficits in schizophrenic patients. Ways to establish neurocognitive endophenotypes of psychiatric disorders. Radiologe 45, 153-160

Gruber O, Melcher T, Diekhof EK, Karch S, Falkai P, Goschke T (2009): Brain mechanisms associated with background monitoring of the environment for potentially significant sensory events. Brain and Cognition 69, 559-564

Gruber O, Diekhof EK, Kirchenbauer L, Goschke T (2010a): A neural system for evaluating the behavioural relevance of salient events outside the current focus of attention. Brain Res 1351, 212-221

Gruber O, Tost H, Henseler I, Schmael C, Scherk H, Ende G, Ruf M, Falkai P, Rietschel M (2010b): Pathological amygdala activation during working memory performance: Evidence for a pathophysiological trait marker in bipolar affective disorder. Hum Brain Mapp 31, 115-125

Hajek T, Gunde E, Slaney C, Propper L, MacQueen G, Duffy A, Alda M (2009): Amygdala and hippocampal volumes in relatives of patients with bipolar disorder: a high-risk study. Can J Psychiatry 54, 726-733

Haldane M, Frangou S (2004): New insights help define the pathophysiology of bipolar affective disorder: neuroimaging and neuropathology findings. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 28, 943-960

Hauser M, Pfennig A, Ozgurdal S, Heinz A, Bauer M, Juckel G (2007): Early recognition of bipolar disorder. Eur Psychiatry 22, 92-98

Hecker R, Mapperson B (1997): Dissociation of visual and spatial processing in working memory. Neuropsychologia 35, 599-603

Henseler I, Falkai P, Gruber O (2009a): Disturbed functional connectivity within brain networks subserving domain-specific subcomponents of working memory in schizophrenia: relation to performance and clinical symptoms. J Psychiatr Res 44, 364-372

Henseler I, Falkai P, Gruber O (2009b): A systematic fMRI investigation of the brain systems subserving different working memory components in schizophrenia. Eur J Neurosci 30, 693-702

Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA (2003): Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 64, 161-174

Jänig W, Birbaumer N: Motivation und Emotion; in: Physiologie des Menschen, hrsg. v. Schmidt R F, Lang F, Thews G; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2005, 240-259

Keener MT, Phillips ML (2007): Neuroimaging in bipolar disorder: a critical review of current findings. Curr Psychiatry Rep 9, 512-520

Kim P, Jenkins SE, Connolly ME, Deveney CM, Fromm SJ, Brotman MA, Nelson EE, Pine DS, Leibenluft E (2011): Neural correlates of cognitive flexibility in children at risk for bipolar disorder. J Psychiatr Res 46, 22-30

Klimes-Dougan B, Ronsaville D, Wiggs EA, Martinez PE (2006): Neuropsychological functioning in adolescent children of mothers with a history of bipolar or major depressive disorders. Biol Psychiatry 60, 957-965

Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D (2001a): Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. J Neurosci 21, RC159

Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D (2001b): Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. Neuroreport 12, 3683-3687

Kronhaus DM, Lawrence NS, Williams AM, Frangou S, Brammer MJ, Williams SC, Andrew CM, Phillips ML (2006): Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. Bipolar Disord 8, 28-39

Kulkarni S, Jain S, Janardhan Reddy YC, Kumar KJ, Kandavel T (2010): Impairment of verbal learning and memory and executive function in unaffected siblings of probands with bipolar disorder. Bipolar Disord 12, 647-656

Lagopoulos J, Ivanovski B, Malhi GS (2007): An event-related functional MRI study of working memory in euthymic bipolar disorder. J Psychiatry Neurosci 32, 174-184

Laux G, Bauer M (2010): Bipolare affektive Störungen; in: Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie. Band 2: Spezielle Psychiatrie: hrsg. v. Möller H J, Laux G, Kapfhammer H P; Springer Verlag 2010, 461-496

Lenox RH, Gould TD, Manji HK (2002): Endophenotypes in bipolar disorder. Am J Med Genet 114, 391-406

Leung HC, Skudlarski P, Gatenby JC, Peterson BS, Gore JC (2000): An event-related functional MRI study of the stroop color word interference task. Cereb Cortex 10, 552-560

Linke J, King AV, Rietschel M, Strohmaier J, Hennerici M, Gass A, Meyer-Lindenberg A, Wessa M (2012): Increased Medial Orbitofrontal and Amygdala Activation: Evidence for a Systems-Level Endophenotype of Bipolar I Disorder. Am J Psychiatry 169, 316-325

Matsuo K, Kopecek M, Nicoletti MA, Hatch JP, Watanabe Y, Nery FG, Zunta-Soares G, Soares JC (2010): New structural brain imaging endophenotype in bipolar disorder. Mol Psychiatry 17, 412-420

McClure SM, York MK, Montague PR (2004a): The neural substrates of reward processing in humans: the modern role of FMRI. Neuroscientist 10, 260-268

McClure SM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD (2004b): Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. Science 306, 503-507

McDonald C, Bullmore ET, Sham PC, Chitnis X, Wickham H, Bramon E, Murray RM (2004): Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. Arch Gen Psychiatry 61, 974-984

McIntosh AM, Job DE, Moorhead TW, Harrison LK, Forrester K, Lawrie SM, Johnstone EC (2004): Voxel-based morphometry of patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. Biol Psychiatry 56, 544-552

McIntosh AM, Whalley HC, McKirdy J, Hall J, Sussmann JE, Shankar P, Johnstone EC, Lawrie SM (2008): Prefrontal function and activation in bipolar disorder and schizophrenia. Am J Psychiatry 165, 378-384

Melcher T, Gruber O (2006): Oddball and incongruity effects during Stroop task performance: a comparative fMRI study on selective attention. Brain Res 1121, 136-149

Melcher T, Falkai P, Gruber O (2008): Functional brain abnormalities in psychiatric disorders: neural mechanisms to detect and resolve cognitive conflict and interference. Brain Res Rev 59, 96-124

Mendlewicz J, Rainer JD (1977): Adoption study supporting genetic transmission in manic--depressive illness. Nature 268, 327-329

Milham MP, Banich MT, Barad V (2003a): Competition for priority in processing increases prefrontal cortex's involvement in top-down control: an event-related fMRI study of the stroop task. Brain Res Cogn Brain Res 17, 212-222

Milham MP, Banich MT, Claus ED, Cohen NJ (2003b): Practice-related effects demonstrate complementary roles of anterior cingulate and prefrontal cortices in attentional control. Neuroimage 18, 483-493

Miller GA (1956): The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. Psychol Rev 63, 81-97

Monks PJ, Thompson JM, Bullmore ET, Suckling J, Brammer MJ, Williams SC, Simmons A, Giles N, Lloyd AJ, Harrison CL (2004): A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction. Bipolar Disord 6, 550-564

O´Doherty JP (2004): Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. Neurobiol Behav 14, 769-776

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci U S A 87, 9868-9872

Olds J, Milner P (1954): Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J Comp Physiol Psychol 47, 419-427

Pan L, Keener MT, Hassel S, Phillips ML (2009): Functional neuroimaging studies of bipolar disorder: examining the wide clinical spectrum in the search for disease endophenotypes. Int Rev Psychiatry 21, 368-379

Patton JH, Stanford MS, Barratt ES (1995): Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. J Clin Psychol 51, 768-774

Phillips ML, Vieta E (2007): Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. Schizophr Bull 33, 893-904

Pierson A, Jouvent R, Quintin P, Perez-Diaz F, Leboyer M (2000): Information processing deficits in relatives of manic depressive patients. Psychol Med 30, 545-555

Pirkola T, Tuulio-Henriksson A, Glahn D, Kieseppa T, Haukka J, Kaprio J, Lonnqvist J, Cannon TD (2005): Spatial working memory function in twins with schizophrenia and bipolar disorder. Biol Psychiatry 58, 930-936

Preuss UW, Rusjescu D, Giegling I, Watzke S, Koller G, Zetsche T, E.M. M, Soyka M, Möller HJ (2008): Psychometrische Evaluation der deutschsprachigen Version der Barratt-Impulsiveness-Skala. Nervenarzt 79, 305-319

Richter J, Eisemann M, Richter G (2000): Zur deutschsprachigen Version des Temperament- und Charakterinventars. Klin Psychol Psychother 29, 117-126

Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB (2006): A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. J Affect Disord 93, 105-115

Roussos P, Giakoumaki SG, Georgakopoulos A, Robakis NK, Bitsios P (2011): The CACNA1C and ANK3 risk alleles impact on affective personality traits and startle reactivity but not on cognition or gating in healthy males. Bipolar Disord 13, 250-259

Saß H, Wittchen H-U, Zaudig M, Houben I: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – Textrevision – DSM-IV-TR ; hrsg. v. Saß H, Wittchen H-U, Zaudig M, Houben I; Hoegrefe, Göttingen 2003

Schultz W (2000): Multiple reward signals in the brain. Nat Rev Neurosci 1, 199-207

Schulze TG (2010): Genetic research into bipolar disorder: the need for a research framework that integrates sophisticated molecular biology and clinically informed phenotype characterization. Psychiatr Clin North Am 33, 67-82

Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP (2004): A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. Int Rev Psychiatry 16, 260-283

Stöcker T, Shah NJ: Grundlagen der MR-Bildgebung; in: Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie; hrsg. v. Schneider F, Fink G R.; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007, 61-78

Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM (2005a): The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. Mol Psychiatry 10, 105-116

Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills NP, DelBello MP, Eliassen JC (2005b): Abnormal FMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. Am J Psychiatry 162, 1697-1705

Thermenos HW, Goldstein JM, Milanovic SM, Whitfield-Gabrieli S, Makris N, Laviolette P, Koch JK, Faraone SV, Tsuang MT, Buka SL (2009): An fMRI study of working memory in persons with bipolar disorder or at genetic risk for bipolar disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 153, 120-131

Thermenos HW, Makris N, Whitfield-Gabrieli S, Brown AB, Giuliano AJ, Lee EH, Faraone SV, Tsuang MT, Seidman LJ (2011): A functional MRI study of working memory in adolescents and young adults at genetic risk for bipolar disorder: preliminary findings. Bipolar Disord 13, 272-286

Thomas KM, King SW, Franzen PL, Welsh TF, Berkowitz AL, Noll DC, Birmaher V, Casey BJ (1999): A developmental functional MRI study of spatial working memory. Neuroimage 10, 327-338

Wessa M, Linke J, Witt SH, Nieratschker V, Esslinger C, Kirsch P, Grimm O, Hennerici MG, Gass A, King AV (2010): The CACNA1C risk variant for bipolar disorder influences limbic activity. Mol Psychiatry 15, 1126-1127

Whalley HC, Sussmann JE, Chakirova G, Mukerjee P, Peel A, McKirdy J, Hall J, Johnstone EC, Lawrie SM, McIntosh AM (2011): The neural basis of familial risk and temperamental variation in individuals at high risk of bipolar disorder. Biol Psychiatry 70, 343-349

Wolf C, Walter H: Arbeitsgedächtnis - Psychologie; in: Neuropsychologie der Schizophrenie; hrsg. v. Kircher T, Gauggel S; Springer Medizinverlag, Heidelberg 2008, 232 - 241

Zborowski M, Ostera GR, Moore LR, Milliron S, Chalmers JJ, Schechter AN (2003): Red blood cell magnetophoresis. Biophys J 84, 2638-2645

Zobel A, Maier W (2004): Endophenotype-a new concept for biological characterization of psychiatric disorders. Nervenarzt 75, 205-214

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley..... 6

Abbildung 2: Hypothetische Beziehung (Ätiologie, Gehirnfunktionen, Outcome). 13

Abbildung 3: Verbales Sternberg-Paradigma mit niedriger AG-Anforderung.....22

Abbildung 4: Visuell-räumliches Sternberg-Paradigma. 24

Abbildung 5: Experimentelles Design der Konditionierung.....25

Abbildung 6: Experimentelles Design der Bonusrunde: *„Desire-Context“.* 27

Abbildung 7: Experimentelles Design der Zielverfolgung: *„Reason-Context“.* 29

Abbildung 8: Aufgabenwechselparadigma mit Oddballreizen und Inkongruenz. 31

Abbildung 9: Signifikante Gehirnaktivierungen (4 Buchstaben) der Angehörigen.....41

Abbildung 10: Signifikante Gehirnaktivierungen (4 Buchstaben) der Kontrollen.....41

Abbildung 11: Signifikante Gehirnaktivierungen (8 Buchstaben) der Angehörigen.....43

Abbildung 12: Signifikante Gehirnaktivierungen (8 Buchstaben) der Kontrollen.....43

Abbildung 13: Signifikante Gehirnaktivierungen visuell-räumlich der Angehörigen. 45

Abbildung 14: Signifikante Gehirnaktivierungen visuell-räumlich der Kontrollen. 45

Abbildung 15: Signifikante Gehirnaktivierungen bei Präsentation eines konditionierten Belohnungsreizes (Angehörige). 48

Abbildung 16: Signifikante Gehirnaktivierungen bei Präsentation eines konditionierten Belohnungsreizes (Kontrollen).....48

Abbildung 17: Signifikante Gehirnaktivierungen während *„Reason-Context“* (Angehörige)…50

Abbildung 18: Signifikante Gehirnaktivierungen während *„Reason-Context“*(Kontrollen). 50

Abbildung 19: Signifikante Gehirnaktivierungen durch Oddballreize (Angehörige).....54

Abbildung 20: Signifikante Gehirnaktivierungen durch Oddballreize (Kontrollen).....54

Abbildung 21: Unterschiede zwischen Angehörige > Kontrollen (Li präzentraler Gyrus). 57

Abbildung 22: Unterschiede zwischen Angehörige > Kontrollen (re mittl. frontaler Gyrus). ...58

Abbildung 23: Unterschiede zwischen Angehörige > Kontrollen (Mehraktivierungen).....61

Abbildung 24: Unterschiede zwischen Angehörige > Kontrollen (Lobuli parietales). 63

Abbildung 25: Unterschiede zwischen Angehörige > Kontrollen (li ventrales Striatum).....63

Abbildung 26: Unterschiede zwischen Kontrollen > Angehörige & bipolare Patienten (re Thalamus) 65

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien. 17

Tabelle 2: Charakterisierung der Stichprobe (4 Buchstaben und visuell-räumlich).....18

Tabelle 3: Charakterisierung der Stichprobe (8 Buchstaben). 18

Tabelle 4: Charakterisierung der Stichprobe (DRD-Paradigma, *"Desire-reason-Dilemma"*-Paradigma).....18

Tabelle 5: Charakterisierung der Stichprobe (Aufgabenwechselparadigma). 19

Tabelle 6: Neurofunktionelle Systeme und Paradigmenabfolge. 20

Tabelle 7: Umwandlung der Abschlusspunkte in einen Geldbetrag. 30

Tabelle 8: Zeiten und Repetition der einzelnen Paradigmen im MRT. 33

Tabelle 9: Verwendete Kontraste und deren Erläuterungen 36

Tabelle 10: Beschreibende Eigenschaften für Temperament und Charakter. 37

Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen (4 + 8 Buchstaben).....38

Tabelle 12: Signifikante Gehirnaktivierungen (4 Buchstaben). 40

Tabelle 13: Signifikante Gehirnaktivierungen (8 Buchstaben). 42

Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichungen (visuell-räumlich). 43

Tabelle 15: Signifikante Gehirnaktivierungen (visuell-räumlich). 44

Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen (DRD-Paradigma). 46

Tabelle 17: Signifikante Gehirnaktivierungen bei Präsentation eines konditionierten Belohnungsreizes *(„Desire-Context"*).....47

Tabelle 18: Signifikante Suppression in belohnungsassoziierten Arealen *(„Reason-Context")* 49

Tabelle 19: Ergebnisse der BIS (DRD-Paradigma). 51

Tabelle 20: Ergebnisse TCI (DRD-Paradigma). 51

Tabelle 21: Mittelwerte und Standardabweichungen (Aufgabenwechsel). 52

Tabelle 22: Signifikante Gehirnaktivierungen durch Oddballreize. 53

Tabelle 23: Signifikante Gehirnaktivierungen durch Inkongruenzreize. 55

Tabelle 24: Alle gefundenen Hirnregionen mit signifikanten Aktivierungen (4 Buchstaben). .89

Tabelle 25: Alle gefundenen Hirnregionen mit signifikanten Aktivierungen (8 Buchstaben). .90

Tabelle 26: Alle gefundenen Hirnregionen mit sign. Aktivierungen (visuell-räumlich).....91

Tabelle 27: Alle gefundenen Hirnregionen mit sign. Aktivierungen *(„Desire-Context").* 92

Tabelle 28: Alle gefundenen Hirnregionen mit sign. Aktivierungen *(„Reason-Context“).* 93

Tabelle 29: Alle gefundenen Hirnregionen mit signifikanten Aktivierungen (Oddballreiz). 94

Tabelle 30: Alle gefundenen Hirnregionen mit signifikanten Aktivierungen (Inkongruenz). ...95

Tabelle 31: Weitere Auswertungen 1. 95

Tabelle 32: Weitere Auswertungen 2. 96

Tabelle 33: Prozentränge und Perzentile BIS. 98

Tabelle 34: Prozentränge TCI. 106

10 Anhang

10.1 Artikulatorisches Rehearsal-System und System zur „nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung“ phonologischer Information im Arbeitsgedächtnis

10.1.1 Rohtabellen Koordinaten

Tabelle 24: Alle gefundenen Hirnregionen mit signifikanten Aktivierungen (4 Buchstaben).

Aktivierungen im Zusammenhang mit dem verbalen Arbeitsgedächtnis mit niedriger Anforderung (4 Buchstaben) unter artikulatorischem Rehearsal. Es zeigten sich signifikante Werte bei einer Schwelle von p< 0.001 (unkorrigiert) und einer minimalen Clustergröße von 10 Voxel. R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre, n.s. = nicht signifikant

Region	Angehörige T-Wert (x,y,z)	Kontrollen T-Wert (x,y,z)	Angehörige > Kon T-Wert (x,y,z)	Kontrollen > Ang T-Wert (x,y,z)
L inferiorer frontaler Gyrus (Broca)	9,08 (-45 6 27)	7,32 (-54 9 24)		
L präzentraler Gyrus	10,13 (-54 3 45)	8,21 (-51 -3 45)	3,09 (-42 6 42)*	
R präzentraler Gyrus	5,17 (57 0 48)	[3,7 (54 3 48)]		
L supplementäre motorische Area, (pre-)SMA	6,51 (0 3 53)	7,37 (-9 6 60)		
L intraparietaler Kortex	6,43 (-27 -63 42)	6,68 (-21 -57 45)	3,00(-21 -78 54)*	
R intraparietaler Kortex	5,44 (36 -54 45)	5,71 (33 -48 51)		
L cerebellum	4,82 (-15 -54 -21)	6,81 (-27 -60 -24)		
R cerebellum	12,33 (30 -60 -27)	8,05 (24 -72 -21)		3,06 (21 -54 -27)*
L Nucleus caudatus	8,68 (-15 3 24)	9,02 (-21 -3 27)		
R Nucleus caudatus	9,57 (12 6 21)	5,33 (9 6 27)		
L VTA	6,19 (-6 -21 -18)	6,20 (-3 -33 -33)		
R VTA	5,36 (3 -27 -24)	6,39 (6 -36 -36)		
L anteriorer fusiformer Gyrus	4,83 (-27 -15 -9)	6,81 (-27 -15 -6)		
L superiorer temporaler Gyrus	4,16 (-60 -36 9)	5,15 (-51 -39 21)		
R superiorer temporaler Sulcus	4,58 (51 -24 -9)	[3,85 (39 -30 -9)]		
L inferior posterior temporaler Gyrus	6,96 (-45 -53 -18)	6,91 (-51 -51 -18)	3,35(-39-60-12)*	
R mittlerer frontaler Gyrus	5,86 (48 39 30)	4,07 (39 36 15)	3,25 (45 45 27)*	
R Amygdala	5,37 (21 -6 -12)	4,75 (30 -6 -12)		
Unterschiede Angehörige + Kontrollen				
R inferiorer parietaler Lappen	3,86 (48 -36 42)	5,11 (42 -33 36)		3,90 (60 -24 18)
L medialer temporaler Gyrus	4,46 (-57 -33 3)	4,91 (-51 -54 3)		3,51 (-51 -54 6)*
R medialer temporaler Gyrus	4,89 (42 -39 -6)	[3,85 (39 -30 -9)]	3,31 (66 -27 -18)*	
Aktivierungen Frontallappen				
L superiorer frontaler Gyrus	5,76 (-24 -9 54)	4,33 (-27 0 45)		
R inferiorer frontaler Gyrus	[3,69 (51 6 30)]	4,47 (54 6 21)		
L tiefer frontaler operculärer Kortex	4,38 (-21 27 6)	7,64 (-30 36 9)		
Aktivierungen Parietallappen				
L inferiorer parietaler Lappen	6,81 (-42 -39 39)	5,40 (-45 -36 33)		
R Ende des Sulcus centralis	3,74 (39 -33 33)	5,76 (27 -39 39)		
Aktivierungen Temporallappen				
R inferiorer temporaler Gyrus	3,68 (54 -45 -18)	5,34 (42 -57 -33)		
Aktivierungen Okzipitallappen				
L okzipitaler Kortex	3,91 (-15 -90 3)	5,14 (-12 -90 0)		
L intraokzipitaler Sulcus	7,34 (-27 -60 33)	8,96 (-27 -66 24)		
L superiorer okzipitaler Gyrus	6,34 (-27 -69 30)	8,02 (-24 -69 30)		
L medialer okzipitaler Gyrus	3,91 (-15 -90 3) *	5,19 (-12 -84 9)		
R mittlerer okzipitaler Gyrus	4,54 (30 -63 29)	4,57 (30 -66 30)		
L inferiorer okzipitaler Gyrus	6,01 (-48 39 12)	4,44 (-42 -69 -9)		
R inferiorer okzipitaler Gyrus	3,37 (18 -90 0)*	3,92 (15 -84 6)		
Subkortikal gelegene Aktivierungen				
Cerebellum vermis	5,25 (0 -54 -15)	6,60 (0 -48 -3)		
L Pallidum	7,10 (-21 -3 3)	6,33 (-12 -3 6)		
R Pallidum	7,15 (15 9 -3)	5,37 (15 12 0)		
L Putamen	8,16 (-21 6 0)	8,58 (-30 15 0)		
L Thalamus	6,03 (-3 -21 6)	7,53 (-12 -9 -3)		
R Thalamus	8,97 (3 -3 3)	6,87 (18 -12 12)		

*** p<0.005, [ ]=Clustergröße unter 10**

Tabelle 25: Alle gefundenen Hirnregionen mit signifikanten Aktivierungen (8 Buchstaben).

Aktivierungen im Zusammenhang mit dem verbalen Arbeitsgedächtnis mit hoher Anforderung (8 Buchstaben) unter artikulatorischem Rehearsal. Es zeigten sich signifikante Werte bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigiert) und einer minimalen Clustergröße von 10 Voxel. R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre, n.s. = nicht signifikant

Regionen	Angehörige T-Wert (x,y,z)	Kontrollen T-Wert (x,y,z)	Ang > Kon T-Wert (x,y,z)	Kon>Ang T-Wert (x,y,z)
Regionen des artikulatorischen Rehearsal				
L inferiorer frontaler Gyrus (Broca)	12,84 (-42 9 24)	11,63 (-48 27 27)	3,48 (-60 9 24)*	
L präzentraler Gyrus	12,27 (-54 0 45)	11,24 (-51 6 30)	3,12 (-51 0 45)*	
R präzentraler Gyrus	6,28 (54 0 45)	5,83 (48 6 42)		
L supplementär motorische Area (pre-) SMA	9,35 (-3 3 66)	16,27 (-6 6 60)		
R supplementär motorische Area (pre-) SMA	10,42 (12 18 51)	8,33 (12 9 54)		
L intraparietaler Kortex	8,17 (-24 -66 51)	10,03 (-24 -63 51)	3,11 (-27 -72 54)*	
R intraparietaler Kortex	10,22 (30 -60 45)	13,84 (33 -60 63)		3,49 (30 -60 66)*
L cerebellum	13,83 (-39 -57 -33)	9,93 (-15 -75 -27)	3,54 (-30 -42 -24)*	
R cerebellum	19,92 (15 -72 -24)	11,48 (18 -75 -21)		
L Nucleus caudatus	6,07 (-3 6 27)	8,48 (-15 -3 15)		
R Nucleus caudatus	10,13 (15 3 15)	8,76 (18 -3 15)		
R VTA	11,71 (3 -27 -21)	9,17 (3 -27 -15)	3,17 (0 -24 -15)*	
L anteriorer fusiformer Gyrus	7,93 (-24 -21 -3)	7,54 (-27 -21 -6)		
L superiorer temporaler Gyrus	6,8 (-57 -33 3)	4,42 (-60 -33 0)		
L inferior posterior temporaler Gyrus	11,83 (-42 -63 -27)	14,44 (-42 -60 -21)		
R mittlerer frontaler Gyrus	10,92 (36 36 24)	12,58 (36 36 24)		
Regionen zur „nicht-artikulatorischen Aufrechterhaltung“ phonologischer Information				
L anteriorer mittlerer frontaler Gyrus	5,97 (-36 48 21)	7,98 (-33 51 15)		
R anteriorer mittlerer frontaler Gyrus	10,05 (39 51 30)	7,92 (33 51 36)		
L inferiorer parietaler Gyrus	8,33 (-45 -36 39)	10,16 (-30 -51 48)		
R inferiorer parietaler Gyrus	5,48 (48 -40 42)	11,72 (30 -54 48)		
L tiefer frontaler operculärer Kortex	9,93 (-45 18 -6)	10,73 (-45 15 -6)		
R tiefer frontaler operculärer Kortex	13,94 (33 24 -3)	11,09 (33 24 -3)		
L ventrales Striatum/anteriorer Thalamus	16,21 (-12 -3 0)	8,4 (-15 -3 -3)	3,62 (-12 0 -3)	
R ventrales Striatum/anteriorer Thalamus	16,25 (15 -9 -3)	9,53 (15 0 -3)		
Unterschiede Angehörige + Kontrollen				
Temporo okzipitaler Gyrus 4	11,48 (-39 -75 -12)	6,51 (-33 -84 -9)	3,41 (-39 -72 -12)*	
Sulcus temporalis superior	5,78 (45 -30 -12)*		3 (54 -15 -9)	
L mittlerer okzipitaler Gyrus	9,40 (-27 -72 33)	6,78 (-27 -78 27)		3,55 (-42 -72 24)*
Aktivierung Frontallappen				
R superiorer frontaler Gyrus	8,11 (12 18 39)	10,7 (6 24 42)		
Aktivierung Insellappen				
L Insel	14,2 (-30 21 -3)	13,04 (-33 24 3)		

*** p<0.005, [ ]=Clustergröße unter 10**

10.2 Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis

10.2.1 Rohtabellen Koordinaten

Tabelle 26: Alle gefundenen Hirnregionen mit sign. Aktivierungen (visuell-räumlich).

Aktivierungen im Zusammenhang mit dem visuell-räumlichem Arbeitsgedächtnis. Es zeigten sich signifikante Werte bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigiert) und einer minimalen Clustergröße von 10 Voxel. R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre, n.s. = nicht signifikant.

Regionen	Angehörige T-Wert (x,y,z)	Kontrollen T-Wert (x,y,z)	Ang>Kon T-Wert (x,y,z)	Kon>Ang T-Wert (x,y,z)
L frontales Augenfeld	9,64 (-27 0 54)	10,59 (-27 -6 57)		
R frontales Augenfeld	12,42 (27 3 57)	12,53 (21 0 60)		
R medialer orbitofrontaler Kortex	-5,79 (3 45 -12)	-3,82 (9 48 -3)		3,33 (3 51 -15)
R mittlerer frontaler Gyrus	10,56 (39 -3 51)	9,08 (45 0 39)		
L superiorer paritaler Lappen	11,46 (-27 -54 57)	9,65 (-24 -54 60)		3,35 (-18 -42 57)
R superiorer parietaler Lappen	15,06 (21 -72 60)	12,22 (18 -60 66)	3,77 (15 -81 51)	
R inferiorer parietaler Lappen	12,72 (42 -39 48)	16,92 (42 -36 51)		
L inferiorer temporaler Gyrus	8,03 (-51 -66 -9)	11,07 (-51 -63 -3)		
R inferiorer temporaler Gyrus	12,34 (54 -57 -15)	8,87 (54 -60 -9)		
L mittlerer okzipitaler Gyrus	12,87 (-30 -87 24)	14,14 (-36 -84 9)		
R mittlerer okzipitaler Gyrus	11,97 (36 -75 33)	10,91 (36 -81 18)		
Unterschiede Angehörige und Kontrollen				
L präkuneus	12,34 (-15 -57 48)	8,53 (-12 -60 54)	3,34 (-18 -78 54)	
L ventrales Striatum/anteriorer Thalamus	10,89 (-15 -12 18)	9,79 (-18 -6 -6)	3,17 (-12 -6 3)	
Aktivierung Frontallappen				
L medialer frontaler Gyrus	7,08 (-45 36 33)	5,50 (-36 36 33)		
R inferiorer frontaler Gyrus (Operculum)	13,05 (51 9 21)	9,03 (51 12 21)		
L supplementär motorisches Areal	11,21 (-6 18 51)	8,89 (-9 9 57)		
R supplementär motorisches Areal	9,63 (15 0 66)	10,11 (12 6 54)		
Aktivierung Parietallappen				
R präzentraler Gyrus	11,8 (54 9 33)	8,57 (48 3 36)		
R medialer parietaler Gyrus	14,8 (12 -72 54)	11,09 (9 -60 60)		
L supramaginaler parietaler Gyrus	9,24 (-48 -36 42)	9,72 (-60 -27 42)		
L inferiorer parietaler Gyrus	10,42 (-36 -45 45)	13,47 (39 -69 12)		
Aktivierung Okzipitallappen				
L superiorer okzipitaler Gyrus	9,29 (-24 -72 42)	10,21 (-21 -66 33)		
R superiorer okzipitaler Gyrus	12,03 (30 -66 42)	8,57 (33 -72 33)		
L inferiorer okzipitaler Gyrus	9,28 (-33 -78 -3)	11,38 (-33 -81 -3)		
R inferiorer okzipitaler Gyrus	10,28 (39 -75 -6)	7,83 (27 -78 -6)		
L Okzipitallappen Fusiformer Gyrus	8,55 (-27 -81 -9)	9,69 (-24 -75 -9)		
R Okzipitallappen Fusiformer Gyrus	9,37 (39 -63 -9)	9,65 (36 -60 -12)		
Aktivierung Insellappen				
L Insel (Operculum)	10,03 (-27 30 3)	7,03 (-21 21 0)		
Subkortikal gelegene Aktivierungen				
R ventrales Striatum/anteriorer Thalamus	6,07 (18 15 0)	7,51 (18 15 -3)		
L nucleus caudatus	7,49 (-18 -27 9)	10,49 (-24 -27 15)		
R nucleus caudatus	8,45 (15 -18 15)	7,96 (21 -18 15)		
VTA	7,65 (0 -24 -15)	9,93 (3 -27 -21)		

*** p<0.005, [ ]=Clustergröße unter 10**

10.3 Dopaminerges Belohnungssystem mit Interaktion des PFC

10.3.1 Rohtabellen Koordinaten

Tabelle 27: Alle gefundenen Hirnregionen mit sign. Aktivierungen *(„Desire-Context“).*

Aktivierungen im Zusammenhang des *„Desire- Context“* des Belohnungssystems. Es zeigten sich signifikante Werte bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigiert) und einer minimalen Clustergröße von 10 Voxel. R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre, n.s. = nicht signifikant

Regionen	Angehörige T-Wert (x,y,z)	Kontrollen T-Wert (x,y,z)	Ang vs. Kon T-Wert (x,y,z)	Kon vs. Ang T-Wert (x,y,z)
VTA links	6,30 (-3 -24 -21)	4,95 (-3 -27 -21)		
VTA rechts	5,61 (3 -24 -21)	4,76 (3 -27 -24)		
L ventrales Striatum	5,59 (-12 6 6)	6,48 (-12 6 6)		
R ventrales Striatum	6,14 (12 3 -3)	6,47 (12 12 0)		
L Nucleus caudatus	5,83 (-15 3 9)	6,85 (-18 3 12)		
R Nucleus caudatus	7,09 (18 0 18)	5,92 (21 21 3)		
L anteriore Insel (tiefes frontales Operculum, posteriorer orbitaler Gyrus)	9,66 (-33 18 -6)	5,07 (-24 12 -12) *		
R anteriore Insel (tiefes frontales Operculum, posteriorer orbitaler Gyrus)	11,16 (33 21 3)	7,47 (30 24 -9)		
L angularer Gyrus (Lobulus parietalis inferior)	4,2 (-33 -54 60)	5,97 (-24 -60 63)		
R angularer Gyrus (Lobulus parietalis inferior)	[4,12 (51 -36 45)]	6,15 (51 -36 45)		
L intraparietaler Sulcus	6,82 (-36 -42 42)	8,03 (-36 -45 45)		
R intraparietaler Sulcus	5,78 (30 -54 45)	9,38 (36 -45 48)		3,21 (24 -39 66)*
L prägenualer ACC	6,57 (-12 24 33)	4,81 (-9 21 30)		
R dorsaler ACC	6,89 (9 27 33)	6,38 (9 21 39)		
L posterior superiorer temporaler Sulcus	5,39 (-42 -63 -9)	4,64 (-45 -42 -15)		
L anteriorer superior frontaler Sulcus/ mittlerer frontaler Gyrus	4,70 (-45 27 36)	3,8 (-21 39 6)		
L avPFC	5,19 (-36 48 12)	[3,88 (-27 42 -6)]		
IFJ (posteriorer Anteil des Gyrus frontalis inferior)	5,46 (48 3 27)	7,46 (45 6 27)		
R inferiorer frontaler Gyrus (opercularer Teil)	10,1 (42 15 3)	6,15 (45 15 6)		
L mittlerer okzipitaler Gyrus	8,80 (-12 -102 0)	6,41 (-18 -99 6)		
Aktivierungen Frontallappen				
L superiorer frontaler Gyrus	7,02 (-24 -6 51)	5,47 (-21 -3 54)		
R superiorer frontaler Gyrus	6,59 (15 6 63)	7,24 (12 3 51)		
R mittlerer frontaler Gyrus	6,49 (33 36 27)	6,42 (42 3 39)		
L inferiorer frontaler Gyrus (triangularer Part)	4,66 (-45 30 27)	[3,87 (-36 21 33)]		
R inferiorer frontaler Gyrus (triangularer Part)	10,57 (33 24 12)	6,06 (48 18 3)		
L supplementär motorische Area (dorsaler frontaler medianer Kortex)	9,51 (-6 -3 69)	8,78 (-3 6 60)		
R supplementär motorische Area	8,47 (6 15 51)	6,63 (6 21 45)		
L präzentraler Gyrus	6,28 (-54 6 36)	5,7 (-36 -21 57)		
Aktivierungen Parietallappen				
L postcentraler Gyrus	6,57 (-51 -33 60)	10,53 (-45 -33 51)		
Aktivierungen Temporallappen				
R inferiorer temporaler Gyrus	3,89 (42 -54 -12)	5,87 (48 -39 -12)		
Aktivierungen Okzipitallappen				
R mittlerer okzipitaler Gyrus	6,05 (39 -87 0)	6,37 (36 -60 -27)		
L inferiorer okzipitaler Gyrus	4,58 (-33 -84 -6)	7,26 (-15 -99 -3)		
R inferiorer okzipitaler Lappen	10,61 (18 -96 3)	6,74 (24 -96 12)		
R inferiorer okzipitaler Gyrus	4,98 (48 -69 -15)	6,5 (45 -78 -6)		
Subkortikal gelegene Aktivierungen				
R Thalamus	9,05 (9 -6 -6)	5,99 (9 -18 9)		
L Thalamus	7,48 (-9 -9 -6)	5,85 (-6 -15 0)		
L Putamen	[4,40 (-21 9 18) *]	6,68 (-21 12 9)		
L cerebellum	6,00 (-33 -60 -30)	6,16 (-33 -60 -27)		
R cerebellum	8,01 (42 -66 -27)	9,2 (24 -51 -33)		
Vermis cerebellum	4,71 (6 -54 -15)	8,85 (6 -51 -18)		

*** p<0.005, [ ]=Clustergröße unter 10**

Tabelle 28: Alle gefundenen Hirnregionen mit sign. Aktivierungen *(„Reason-Context“).*

Aktivierungen im Zusammenhang des *„Reason -Contexts“* des Belohnungssystems. Es zeigten sich signifikante Werte bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigiert) und einer minimalen Clustergröße von 10 Voxel. R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre, n.s. = nicht signifikant

Regionen	Angehörige T-Wert (x,y,z)	Kontrollen T-Wert (x,y,z)	Ang >Kon T-Wert (x,y,z)	Kon > Ang T-Wert (x,y,z)
L VTA	4,10 (-6 -9 -12)	[4,87 (-3 -21 -27)]		
R VTA	4,51 (9 -21 -15)	3,44 (6 -21 -27)*		
L ventrales Striatum	4,66 (-9 -6 -9)	[3,69 (-9 15 9)]		
R ventrales Striatum	[5,02 (9 3 -6)]	4,53 (12 3 18)		
L Nucleus caudatus	[2,74 (-15 0 21)*]	4,77 (-18 15 15)		
R Nucleus caudatus	[3,92 (3 -9 27)]	4,74 (15 -9 21)		
L anteriore Insel (tiefes frontales Operculum, posterior orbitaler Gyrus)	4,86 (-33 15 -3)	4,58 (-27 9 -21)*		
R anteriore Insel (tiefes frontales Operculum, posterior orbitaler Gyrus)	[3,98 (36 33 -18)]	4,74 (45 30 -12)		
L angularer Gyrus (Lobus parietalis inferior)	5,37 (-36 -72 51)	4,39 (-24 -72 48)		
R angularer Gyrus (Lobus parietalis inferior)	4,52 (42 -45 30)	4,46 (36 -57 51)		
Supragenualer dorsaler ACC	6,29 (0 27 15)	4,82 (0 36 15)		
L prägenualer ACC	2,09 (-6 54 3)*	4,56 (-6 48 3)		3,55 (-12 42 9)*
R prägenualer ACC	n.s	[3,86 (9 39 6)]		3,32 (9 48 -3)*
Posteriorer zingulärer Kortex	[3,92 (3 -9 27)]	4,29 (3 -30 39)		3,36 (3 -27 42)*
L posterior superiorer temporaler Sulcus (supramarginal)	4,48 (-66 -45 15)	3,56 (-60 -45 -3)*		
L anteriorer superior frontaler Sulcus/ mittlerer frontaler Gyrus	4,49 (-39 45 15)	3,49 (-45 51 3)*		
Unterschiede Angehörige und Kontrollen				
R posteriorer inferiorer temporaler Gyrus	n.s.	3,73 (60 -57 -15)		3,34 (45 -69 0)*
R präzentraler Gyrus	[3,98 (30 -6 42)]	n.s	3,35 (51 -15 60)*	
Weiße Substanz Frontallappen	n.s	[3,79 (30 -3 30)]		4,58 (27 0 30)
R Thalamus	3,98 (9 -12 0)	5,23 (6 -18 15)		[2,83 (6 -15 12)*]
Aktivierungen Frontallappen				
L superiorer frontaler Gyrus	4,17 (-18 12 51)	5,07 (-15 48 48)		
R mittlerer frontaler Gyrus (mittleres vorderes Drittel)	5,62 (45 39 21)	4,05 (42 48 -6)		
L inferiorer frontaler Gyrus (triangulärer Anteil)	5,01 (-51 39 9)	3,42 (48 45 12)*		
Aktivierungen Parietallappen				
L inferiorer parietaler Gyrus	[3,83 (-57 -54 45)]	5,62 (-48 -45 45)		
L mittlerer temporaler Gyrus	4,86(-66 -42 -9)	3,68 (-60 -36 -6)		
L inferiorer temporaler Gyrus	[3,37 (-57 -48 -15)]	4,68 (-48 -57 -18)		
Aktivierungen Okzipitallappen				
L superiorer okzipitaler Gyrus	4 (-30 -75 30)	4,76 (-18 -66 27)		
L mittlerer okzipitaler Gyrus	7,11 (-42 -75 36)	4,27 (-33 -78 51)		
L mittlerer okzipitaler Gyrus	5,3 (-27 -93 3)	4,83 (-27 -90 6)		
R mittlerer okzipitaler Gyrus	4,95 (27 -96 3)	6,46 (30 -93 3)		
L inferiorer okzipitaler Gyrus	[3,73 (-57 -48 -15)]	4,47 (-51 -60 -15)		
R inferiorer okzipitaler Gyrus	5,51 (48 -78 -12)	7,03 (45 -81 -9)		

*** p<0.005, [ ]=Clustergröße unter 10**

10.4 System zur Hintergrundüberwachung und Aufmerksamkeitskontrolle

10.4.1 Rohtabellen Koordinaten

Tabelle 29: Alle gefundenen Hirnregionen mit signifikanten Aktivierungen (Oddballreiz).

Aktivierungen während des Oddballreizes. Es zeigten sich signifikante Werte bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigert) und einer minimalen Clustergröße von 10 Voxel. R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre, n.s. = nicht signifikant

Regionen con_001	Angehörige T-Wert (x,y,z)	Kontrollen T-Wert (x,y,z)	Ang > Kon T-Wert (x,y,z)	Kon > Ang T-Wert (x,y,z)
L dorsales Broca-Areal (IFJA)	[4,51 (-33 6 21)]	7,09 (-30 0 30)		
L intraparietaler Sulcus	4,57 (-27 -54 48)	6,54 (-27 -51 51)		
R intraparietaler Sulcus	6,23 (27 -51 48)	7,53 (27 -51 51)		
L posteriorer inferiorer temporaler Kortex	5,96 (-36 -60 -12)	9,77 (-30 -66 -18)		
L posterior superiorer frontaler Kortex	5,2 (-15 3 45)	4,78 (-15 6 42)		
R supplementär motorisches Areal (pre-) SMA	5,13 (6 12 48)	4,82 (9 6 54)		
L frontales Augenfeld	7,17 (-24 -9 57)	6,88 (-24 -9 51)		
R frontales Augenfeld	4,37 (27 -6 51)	5,4 (27 -6 51)		
L präzentraler Gyrus	8,07 (-45 -6 51)	6,22 (-45 -9 51)		
R präzentrales Areal	4,45 (48 -6 60)	4,72 (48 6 33)		
L lateraler okzipitaler Sulcus (L superiorer okzipitaler Gyrus cuneus)	9,22 (-9 -99 12)	6,15 (-24 -75 21)		
L extrastriataler visueller Kortex	10,89 (-42 -81 -6)	9,77 (-30 -66-18)		
R extrastriataler visueller Kortex	7,4 (30 -78 -9)	10,26 (36 -60 -18)		
L intra-okzipitaler Sulcus	4,05 (-21 -60 48)	6,54 (-27 -51 51)		
R intraokzipitaler Sulcus	11,2 (36 -87 12)	10,34 (36 -84 0)		
L Insel	[4,51 (-33 6 21)]	4,95 (-30 15 6)		
R cerebellum	8,25 (30 -66 -21)	5,67 (39 -42 -36)		
R posteriorer zingulärer Kortex	6,58 (24 -54 45)	7,54 (24 -54 48)		
R posterior superiorer temporaler Sulcus	10,07 (45 -66 -6)	7,05 (48 -60 -3)		
Unterscheide Angehörige + Kontrollen				
L Sulcus frontalis superior	3,66 (-12 15 33)	4,42 (-18 12 42)		3,33 (-18 21 45)*
Aktivierungen Frontallappen				
R mittlerer frontaler Gyrus	4,38 (51 -3 51)	4,03 (51 0 48)		
L supplementär motorisches Areal	10,24 (-6 0 60)	5,96 (-6 6 57)		
Aktivierungen Parietallappen				
L postcentrales Areal	8,57 (-39 -30 48)	6,19 (-45 -36 48)		
R postcentrales Areal	4,45 (48 -6 60)	4,33 (48 -30 48)		
Aktivierungen Temporallappen				
L superiorer temporaler Gyrus	3,93 (-60 -12 12)	[4,24 (-63 -15 15)]		
Aktivierungen Okzipitallappen				
R superiorer okzipitaler Gyrus	7,28 (27 -87 24)	5,82 (27 -78 27)		
L mittlerer okzipitaler Gyrus	10,34 (-24 -96 15)	9,68 (-30 -87 6)		
Subkortikal gelegene Aktivierungen				
L cerebellum	5,37 (-33 -63 -27)	8,31 (-36 -57 -27)		
Vermis cerebellum	4,67 (-6 -75 -24)	5,88 (3 -63 -33)		
Limbischer Lappen	4,22 (15 18 36)	4,33 (15 18 33)		
R Hippocampus	8,06 (30 -48 -18)	4,55 (33-36 0)		
L Hippocampus	[3,94 (-30 -33 0)]	4,45 (-24 -36 6)		

*** p<0.005, [ ]=Clustergröße unter 10**

Tabelle 30: Alle gefundenen Hirnregionen mit signifikanten Aktivierungen (Inkongruenz).

Aktivierungen während des Inkongruenz-Reizes. Es zeigten sich signifikante Werte bei einer Schwelle von p<0.001 (unkorrigiert) und einer minimalen Clustergröße von 10 Voxel. R = rechte Hemisphäre, L = linke Hemisphäre, n.s. = nicht signifikant

Regionen con_002	Angehörige T-Wert (x,y,z)	Kontrollen T-Wert (x,y,z)	Ang>Kon T-Wert (x,y,z)	Kon > Ang T-Wert (x,y,z)
L dorsales Broca-Areal (IFJA)	4,66 (-48 3 30)	8,85 (-54 6 24)		
L intraparietaler Sulcus	5,95 (-21 -57 45)	5,41 (-21 -63 57)		
R intraparietaler Sulcus	6,93 (27 -51 48)	8,37 (27 -51 51)		
L posterior inferiorer temporaler Kortex	8,36 (-42 -66 0)	7,04 (-42 -66 -3)		
L inferiorer frontaler Gyrus	[3,97 (-39 27 7)]	[3,66 (-33 27 27)]		
R inferiorer frontaler Gyrus	4,16 (33 6 24)	3,67 (24 9 18)		
Tiefes frontales Operculum/anteriore Insel	3,95 (-36 6 24)	7,38 (-36 12 15)		3,28 (-39 15 12)*
L supplementär motorische Area	11,25 (-6 0 60)	5,77 (-6 6 57)		
R supplementär motorisches Area (pre-SMA)	4,89 (9 9 51)	5,28 (9 3 63)		
L frontales Augenfeld	7,95 (-24 -3 57)	7,56 (-30 -9 54)		
L präzentraler Gyrus	7,56 (-45 -6 51)	8,59 (-45 -6 51)		
R präzentraler Gyrus	4,36 (51 -3 51)	6,07 (48 0 48)		
L superiorer okzipitaler Gyrus cuneus	8,23 (-9 -102 9)	5,71 (-12 -99 9)		
R superiorer okzipitaler Gyrus cuneus	8,31 (27 -84 24)	6,3 (27 -78 27)		
L extrastriataler visueller Kortex	11,86 (-24 -96 15)	8,47 (-30 -90 9)		
R extrastriataler visueller Kortex	10,85 (39 -84 6)	11,13 (30 -90 15)		
L Insel	[3,81 (-30 12 27)]	7,02 (-30 15 9)		
L cerebellum	6,93 (-42 -63 -24)	8,37 (-36 -60 -30)		
R cerebellum	8,03 (24 -78 -21)	8,68 (36 -42 -36		
R posteriorer zingulärer Kortex	4,6 (39 -36 45)	5,88 (39 -36 45)		
R posterior superiorer temporaler Sulcus	9,98 (51 -69 -6)	7,82 (45 -60 -12)		
R lateraler okzipitaler Gyrus	8,79 (33 -48 -21)	8,21 (36 -78 -9)		
Aktivierungen Frontallappen				
R mittlerer frontaler Gyrus	4,18 (48 -3 60)	4,71 (39 -3 63)		
Aktivierungen Parietallappen				
L inferiorer parietaler Lappen	6,46 (-54 -24 39)	10,07 (-42 -39 48)		
L inferiorer temporaler Gyrus	4,66 (-42 -42 -18)	4,2 (-45 -45 -15)		
L postcentraler Gyrus	8,83 (-39 -30 48)	5,83 (-63 -15 15)		
R postcentraler Gyrus	4,02 (48 -30 45)	4,16 (42 -45 66)		
Aktivierungen Okzipitallappen				
L inferiorer okzipitaler Gyrus (fusiform)	14,19 (-42 -81 -6)	7,93 (-30 -66 -18)		
Subkortikal gelegene Aktivierungen				
Vermis cerebellum	6,44 (6 -75 -21)	4,67 (6 -60 -33)		
Limbischer Lappen	4,43 (9 18 39)	[4,45 (12 18 39)]		
R Insel	3,04 (30 30 3)	4,86 (33 21 6)		

*** p<0.005, [ ]=Clustergröße unter 10**

Tabelle 31: Weitere Auswertungen 1.

Regionen Con_004	Angehörige T-Wert (x,y,z)	Kontrollen T-Wert (x,y,z)	Ang > Kon T-Wert (x,y,z)	Kon>Ang T-Wert (x,y,z)
L superiorer frontaler Gyrus				3,19 (-9 42 27)*
R supramarginaler Gyrus	3,39 (51 -12 60) *		4,17 (66 -24 39)	
R mittlerer temporaler Gyrus	4,36 (45 -69 -12)*		3,92 (54 -63 3)	
R präzentraler Gyrus	3,39 (51 -12 60)*		3,32 (51 -12 57)* 2,88 (42 -15 54)*	
L limbischer Lappen				3,68 (-3 27 15) 3,36 (0 51 9)* 3,06 (0 36 21)*
R limbischer Lappen				3,23 (3 45 18)

*** p<0.005, [ ]=Clustergröße unter 10**

Tabelle 32: Weitere Auswertungen 2.

Con_006	Angehörige T-Wert (x,y,z)	Kontrollen T-Wert (x,y,z)	Ang > Kon T-Wert (x,y,z)	Kon>Ang T-Wert (x,y,z)
L frontaler Lappen				4,98 (-18 60 27) 4,61 (0 54 6) 4,51 (-6 48 -18) 3,99 (-9 27 -12) 3,98 (-12 63 12) 3,59 (0 36 -21)* 2,83 (-21 54 12)*
R frontaler Lappen				3,42 (12 45 -18)*
R parietaler Lappen				3,22 (6 -51 21)*
R mittlerer temporaler Gyrus			3,32 (51 -66 3)*	
R inferiorer okzipitaler Lappen			3,13 (27 -42 -21)* 2,95 (30 -51 -18)*	
L limbischer Lappen				4,59 (-6 48 0) 4,25 (-6 36 24) 3,97 (0 30 15) 3,24 (-12 36 -6)*
R limbischer Lappen				3,89 (6 33 15) 3,39 (9 39 9)* 3,26 (6 36 -6)* 3,07 (9 -48 33)*

*** p<0.005, [ ]=Clustergröße unter 10**

10.5 Impulsivitätsfragebögen

10.5.1 Fragebogen BIS

Instruktion: In diesem Fragebogen geht es darum, wie man sein eigenes Verhalten steuert. Darin unterscheiden sich Menschen sehr voneinander. Manche Menschen mögen es gar nicht, langfristig zu planen und handeln lieber ganz spontan. Andere Menschen ziehen es vor, nichts dem Zufall zu überlassen, sondern möchten auf alles vorbereitet sein. Niemand kann beurteilen, welches der bessere Weg ist. Bitte geben Sie an, wie oft die einzelnen Aussagen auf Sie zutreffen. Überlegen Sie dabei nicht, wie Sie sich gerne verhalten würden oder wie Sie meinen, dass man sich verhalten sollte, sondern versuchen Sie zu beurteilen, wie Sie sich tatsächlich verhalten.

	nie/selten	gelegentlich	oft	fast immer/ immer
1. Ich bereite mich auf meine Aufgaben und Pflichten sorgfältig vor.				
2. Ich tue Dinge, ohne darüber nachzudenken.				
3. Ich bin entschlußfreudig.				
4. Ich bin sorglos.				
5. Ich passe nicht auf.				
6. Gedanken rasen durch meinen Kopf.				
7. Ich plane einen Ausflug rechtzeitig im voraus.				
8. Ich bin beherrscht.				
9. Ich kann mich leicht konzentrieren.				
10. Ich spare mein Geld.				
11. Ich drücke mich vor Theaterbesuchen oder Vorträgen.				
12. Ich bin ein gründlicher Denker/ eine gründliche Denkerin.				
13. Ich kümmere mich um Sicherheit am Arbeitsplatz.				
14. Ich sage Dinge, ohne darüber nachzudenken.				
15. Ich mag es, über schwierige Probleme nachzudenken.				
16. Ich wechsle meine Jobs.				
17. Ich handle impulsiv.				
18. Mir wird schnell langweilig, wenn ich über ein Problem nachdenke.				
19. Ich folge meinen augenblicklichen Eingebungen.				
20. Ich bin ein ausdauernder Denker / eine ausdauernde Denkerin.				
21. Ich wechsle meine Wohnung.				
22. Ich kaufe Sachen spontan.				
23. Ich kann nicht über zwei Dinge gleichzeitig nachdenken.				

10.5.2 Tabelle BIS Prozentrang und Perzentile

Tabelle 33: Prozentränge und Perzentile BIS.

Die Tabelle zeigt die Prozentränge für die Nichtplanende-, motorische- und kognitive Impulsivität sowie die Perzentile

Nichtplanende Impulsivität	Motorische Impulsivität	Kognitive Impulsivität	BIS-Gesamt	*Perzentile*
33	25	22	75	85
30	23	20	70	70
27	21	18	65	50
24	19	16	60	30
21	17	14	55	15

10.5.3 Fragebogen TCI

In diesem Fragebogen werden Sie Äußerungen finden, mit denen Menschen ihre Meinungen, Einstellungen, Interessen oder andere persönliche Gefühle ausdrücken.

Jede Aussage kann mit ja oder nein beantwortet werden. Lesen Sie bitte diese Aussagen durch und entscheiden Sie, was für sie am besten zutrifft.

Wir bitten Sie, dass Sie diesen Fragebogen selbstständig ausfüllen und vollständig ausgefüllt zurückzugeben.

Vorgehensweise:

Bitte kreuzen Sie "J" für ja bzw. richtig oder "N" nein bzw. für falsch nach jeder Aussage an.

"Ich verstehe, wie dieser Fragebogen ausgefüllt werden soll."	**J**	**N**

(Wenn Sie verstehen, wie Sie diesen Fragebogen ausfüllen sollen, machen Sie bitte ein Kreuz bei "J".)

Lesen Sie bitte alles sorgfältig durch und antworten Sie, ohne lange zu überlegen. Bitte beantworten Sie jede Frage, auch wenn Sie sich der Antwort nicht ganz sicher sind.

Bitte denken Sie daran, dass es keine richtigen oder falschen Antworten auf die Aussagen gibt. Sie beschreiben nur ihre eigenen Einstellungen und Gefühle.

1	Ich probiere oft neue Dinge nur aus Spaß oder der Herausforderung wegen, auch wenn die meisten Menschen der Meinung sind, dass es Zeitverschwendung ist.		
2	Ich bin mir meistens sicher, dass alles gut laufen wird, sogar in Situationen, die andere beunruhigend finden.		
3	Ich bin oft von einer guten Rede oder von einem Gedicht tief berührt.		
4	Ich könnte wahrscheinlich mehr leisten, aber ich kann keinen Sinn darin sehen, mich mehr als nötig anzustrengen.		
5	Ich fühle mich in neuen Situationen oft angespannt und beunruhigt, auch wenn andere meinen, es gäbe nichts, worüber man sich Sorgen machen müsste.		
6	Ich handle meistens nach meinen Gefühlen, unabhängig davon, wie es in der Vergangenheit gemacht wurde.		
7	Meistens tue ich etwas so, wie ich es für richtig halte, ohne den Wünschen anderer nachzukommen.		
8	Ich bin reservierter und kontrollierter als die meisten Menschen.		
9	Ich muss oft das was ich gerade tue abbrechen, weil ich mir Sorgen darüber mache, was eventuell schief gehen könnte.		
10	Ich spreche gern offen über meine Erfahrungen und Gefühle mit Freunden, anstelle sie für mich selbst zu behalten.		
11	Ich habe weniger Energie und ermüde schneller als die meisten Menschen.		
12	Meistens würde ich es bevorzugen, etwas zu tun, was ein gewisses Risiko beinhaltet (z.B. schnelles Auto - steile Berge - scharfe Kurven), anstelle für ein paar Stunden ruhig und passiv zu bleiben.		
13	Ich vermeide es oft, Fremde kennenzulernen, da ich Unbekannten gegenüber kein Vertrauen aufbringen kann.		
14	Ich möchte anderen Menschen so viel wie nur möglich gefällig sein.		
15	Ich erledige Dinge lieber auf die 'alte und erprobte' Weise, als auf eine 'neue und verbesserte' Art.		
16	Ich bin gern sehr organisiert und stelle Regeln für andere Menschen auf, wann immer es möglich ist.		

17	Es fällt mir schwer, mich über längere Zeit für etwas zu interessieren, weil meine Aufmerksamkeit oft zu etwas anderem abschweift.		
18	Ich bin gewöhnlich so ausdauernd, dass ich auch dann noch weitermache, wenn andere schon lange aufgegeben haben.		
19	Ich gebe oft so viel Geld aus, dass ich ohne Bargeld dastehe oder sogar mein Konto überziehe.		
20	Ich glaube, dass ich in der Zukunft viel Glück haben werde.		
21	Ich erhole mich langsamer als die meisten anderen Menschen von kleineren Erkrankungen und Stress.		
22	Es würde mir nichts ausmachen, immer allein zu sein.		
23	Es ist mir egal, ob andere Menschen mich oder die Art und Weise, wie ich etwas tue, mögen.		
24	In Gesprächen bin ich ein viel besserer Zuhörer als Erzähler.		
25	Ich verliere die Beherrschung schneller als die meisten Menschen.		
26	Wenn ich eine Gruppe Fremder treffe, bin ich schüchterner als die meisten Menschen.		
27	Ich bin empfindsamer als die meisten Menschen.		
28	Ich denke gern sehr lange nach, bevor ich eine Entscheidung treffe.		
29	Ich arbeite mehr als die meisten anderen.		
30	Ich brauche oft ein Nickerchen oder Extrapausen, weil ich so leicht ermüde.		
31	Ungeachtet aller zeitweiligen Probleme, die ich überwinden muss, denke ich immer, dass es sich zum besten wendet.		
32	Ich könnte mich nicht darüber freuen, Geld für mich selbst auszugeben, selbst wenn ich viel Geld gespart hätte.		

33	Ich bleibe normalerweise in Situationen, die die meisten Menschen als gefährlich empfinden würden, ruhig und gelassen.		
34	Ich behalte meine Probleme lieber für mich selbst.		
35	Ich bevorzuge, zu Hause zu bleiben, statt zu verreisen oder neue Dinge zu erforschen.		
36	Ich glaube nicht, dass es klug ist, anderen Menschen zu helfen, die sich nicht selbst helfen können.		
37	Ich finde es gut, wenn man tun kann, was man will ohne strenge Regeln und Beschränkungen.		
38	Ich würde wahrscheinlich auch dann entspannt und offen einer Gruppe von Leuten, die ich nicht kenne, gegenübertreten, wenn ich gehört habe, dass diese unfreundlich sind.		
39	Gewöhnlich bin ich besorgter als die meisten Menschen, dass in der Zukunft etwas schief gehen könnte.		
40	Ich denke meistens über alle Fakten im Einzelnen nach, bevor ich eine Entscheidung treffe.		
41	Ich denke, es ist wichtiger, mitfühlend und verständnisvoll zu anderen zu sein, als praktisch und hartgesotten.		
42	Gewöhnlich gelingt es mir, andere Menschen dazu zu bringen, mir zu glauben, obwohl das, was ich sage, übertrieben und unwahr ist.		
43	Ich brauche besondere Ruhe, Sicherheit und Unterstützung, um mich von kleineren Erkrankungen oder Stress zu erholen.		
44	Ich habe den Ruf, sehr rational zu sein und nicht nach meinen Gefühlen zu handeln.		
45	Es fällt mir leicht meine Gedanken zu ordnen, während ich mit jemandem spreche.		
46	Ich bin tief bewegt von sentimentalen Hilferufen (wie z. B. behinderten Kindern zu helfen).		
47	Ich fordere mich gewöhnlich härter als die meisten Leute, weil ich alles so gut wie möglich tun will.		
48	Ich hasse es, Entscheidungen zu treffen, die nur auf meinem ersten Eindruck basieren.		

49	Ich bevorzuge es, Geld auszugeben anstatt es zu sparen.		
50	Ich bin ganz gut darin, es mit der Wahrheit nicht so genau zu nehmen, um etwas Lustiges zu erzählen oder jemandem einen Streich zu spielen.		
51	Wenn ich blamiert oder erniedrigt wurde, komme ich sehr schnell darüber hinweg.		
52	Ich finde es extrem schwierig, mich auf Veränderungen meiner normalen Handlungsweisen einzustellen, da ich dann angespannt, müde und besorgt werde.		
53	Ich brauche normalerweise gute Gründe, ehe ich bereit bin, meine alten Gewohnheiten zu ändern.		
54	Ich hätte gern für die meiste Zeit gute und enge Freunde um mich herum.		
55	Ich bin meist auch dann noch entspannt und sorglos, wenn fast alle schon Angst haben.		
56	Ich finde traurige Lieder und Filme ziemlich langweilig.		
57	Ich bin mit dem Erreichten zufrieden und habe wenig Verlangen, es besser zu machen.		
58	ich fühle mich in neuen Situationen oft angespannt und besorgt, selbst wenn andere darin überhaupt keine Gefahr sehen.		
59	Ich verlasse mich oft auf meine Instinkte, meine Vorahnungen und meine Intuition, ohne lange über die Einzelheiten nachzudenken.		
60	Andere Menschen denken oft, dass ich zu unabhängig bin, weil ich nicht das mache, was sie wollen.		
61	Mir fällt es leichter, Geld zu sparen, als anderen Menschen.		
62	Auch wenn die meisten denken, dass es nicht wichtig ist, bestehe ich oft darauf, dass Dinge in einer strengen, ordentlichen Art und Weise erledigt werden.		
63	Ich bin sehr selbstbewusst und fühle mich in nahezu allen Situationen sehr sicher.		
64	Meine Freunde finden es sehr schwierig, meine Gefühle zu erkennen, da ich nur selten über meine privaten Probleme spreche.		

65	Ich hasse es, die Art und Weise wie ich etwas tue zu verändern, selbst wenn mir viele erzählen, dass es eine neue und bessere Herangehensweise gibt.		
66	Ich habe mehr Energie und ermüde nicht so schnell wie die meisten Menschen.		
67	Ich bin sehr genau bei allem, was ich tue.		
68	Ich unterbreche oft meine Tätigkeiten, weil ich beginne, mir Sorgen zu machen, auch wenn meine Freunde mir sagen, dass alles gut laufen wird.		
69	Meistens bevorzuge ich etwas risikoreiches (z.B. Fallschirmspringen oder Drachensegeln), anstatt für ein paar Stunden ruhig und passiv zu sein.		
70	Weil ich so oft spontan zu viel Geld ausgebe, fällt es mir schwer, Geld zu sparen, selbst wenn es um besondere Pläne, z.B. um meinen Urlaub geht.		
71	Ich verstelle mich nicht, um anderen zu gefallen.		
72	Fremden gegenüber bin ich überhaupt nicht schüchtern.		
73	Ich gebe den Wünschen meiner Freunde oft nach.		
74	Ich grüble nie über furchtbare Dinge, die in der Zukunft passieren könnten.		
75	Ich rege mich fast nie so sehr auf, dass ich die Kontrolle über mein Verhalten verliere.		
76	Ich gebe oft eine Tätigkeit auf, weil es länger dauert, als ich gedacht habe.		
77	Ich bevorzuge es, ein Gespräch anzufangen, als zu warten, bis mich jemand anspricht.		
78	Es macht mir Spaß, Sachen für mich selbst einzukaufen.		
79	Ich bin gegenüber anderen gewöhnlich kühl und gleichgültig.		
80	ich weine eher bei einem traurigen Film als andere.		

81	Ich erhole mich schneller als andere von leichteren Erkrankungen oder Stress.		
82	Ich breche oft Regeln und Normen, wenn ich denke, dass ich damit durchkomme.		
83	Ich treffe gern schnelle Entscheidungen, so dass ich mit dem vorankomme, was gemacht werden muss.		
84	Gewöhnlich habe ich Glück, was immer ich auch tue.		
85	Normalerweise bin ich mir sicher, dass ich mühelos Dinge tun kann, die andere als gefährlich ansehen würden (z.B. mit dem Auto schnell über nasse und vereiste Straßen fahren).		
86	Ich erkunde gern neue Wege, an eine Sache heranzugehen.		
87	Es bereitet mir viel mehr Freude, Geld zu sparen, als es für Vergnügungen oder spannende Sachen auszugeben.		
88	Individuelle Ansprüche sind wichtiger als die Bedürfnisse einer Gruppe.		
89	Sogar wenn ich mit Freunden zusammen bin, bevorzuge ich es, mich nicht zu sehr zu öffnen.		
90	Normalerweise bin ich den ganzen Tag in Bewegung, ohne mich anstrengen zu müssen.		
91	Ich durchdenke fast immer jedes Detail, bevor ich eine Entscheidung treffe, auch wenn andere Leute eine schnelle Entscheidung verlangen.		
92	Ich bin nicht sehr gut darin, mich aus einer Situation herauszureden, wenn ich bei etwas Schlechtem erwischt werde.		
93	Ich bin ein größerer Perfektionist als die meisten Leute.		
94	Ich glaube daran, dass ich selbstbewusst und entspannt bleiben würde beim Zusammentreffen mit Fremden, auch wenn mir erzählt würde, dass sie böse auf mich wären.		
95	Andere finden es leicht, zu mir zu kommen, um Hilfe, Mitgefühl und Verständnis zu erhalten.		
96	Bei mir dauert es länger als bei anderen, mich für neue Ideen und Unternehmungen zu begeistern.		

97	Es fällt mir schwer, eine Lüge zu erzählen, selbst wenn es darum geht, die Gefühle eines anderen Menschen nicht zu verletzen.		
98	Ich fühle mich meistens angespannt und besorgt, wenn ich etwas Neues, Unbekanntes tun muss.		
99	Ich treibe mich oft bis zur Erschöpfung bzw. versuche mehr zu tun, als ich eigentlich schaffen kann.		
100	Einige denken, dass ich knauserig oder geizig mit meinem Geld umgehe.		
101	Ich nehme mir regelmäßig die Zeit, um darüber nachzudenken, ob das, was ich tue, richtig oder falsch ist.		
102	Irgendetwas läuft oft schief, wenn ich nicht besonders vorsichtig bin.		
103	Wenn ich mich ärgere, fühle ich mich besser unter Freunden als allein.		
104	Gewöhnlich halte ich mich von Situationen fern, in denen ich andere Leute treffen müsste, auch wenn mir versichert wird, dass diese Leute nett wären.		
105	Ich fühle mich im allgemeinen selbstsicherer und energiegeladener als andere Menschen, auch nach kleineren Erkrankungen oder Stress.		
106	Ich lese am liebsten alles vorher durch, bevor ich etwas unterschreibe.		
107	Wenn nichts Neues passiert, suche ich meistens etwas, das spannend und aufregend ist.		

10.5.4 Tabelle TCI Prozentränge

Tabelle 34: Prozentränge TCI.

Die Tabelle zeigt die Prozentränе für Neugierverhalten, Schadensvermeidung, Belohnungsabhängigkeit und Beharrungsvermögen

Neugierverhalten		Schadensvermeidung		Belohnungsabhängigkeit	
Rohwert	Prozentrang	Rohwert	Prozentrang	Rohwert	Prozentrang
0	0	0	0	0	0
1	0	1	0	1	0
2	0	2	0	2	0
3	0	3	1	3	0
4	1	4	2	4	0
5	1	5	4	5	1
6	1	6	7	6	1
7	2	7	10	7	1
8	2	8	13	8	3
9	4	9	15	9	6
10	7	10	18	10	9
11	10	11	21	11	13
12	16	12	26	12	19
13	23	13	32	13	27
14	28	14	38	14	36
15	33	15	45	15	44
16	39	16	52	16	55
17	46	17	58	17	64
18	53	18	66	18	74
19	60	19	72	19	85
20	67	20	77	20	91
21	75	21	81	21	97
22	81	22	85	22	99
23	84	23	88	23	99
24	87	24	90	24	100
25	91	25	93	Beharrungsvermögen	
26	93	26	95	Rohwert	Prozentrang
27	94	27	96	0	1
28	96	28	97	1	7

29	91	29	98	2	16
30	98	30	99	3	34
31	99	31	100	4	55
32	99	32	100	5	74
33	99	33	100	6	88
34	99	34	100	7	96
35	100	35	100	8	100
36	100				
37	100				
38	100				
39	100				
40	100				

11 Publikation zum Thema der Dissertation

Neuronale Korrelate genetischer Vulnerabilität bei schizophrenen und affektiven Psychosen

O. Gruber, H. Vieker, S. Trost, M. Keil, K. Jakob, A. Fanelli, D. Zilles, H. Mohr, C. Wolf, P. Falkai

Vortrag auf dem Kongress der „Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde“ (DGPPN) 23.-26. November 2011 in Berlin