

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Charité Campus Mitte  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Zusammenhang zwischen dopaminerger Neurotransmission  
im Striatum und der Arbeitsgedächtnisleistung sowie anderen  
kognitiven Funktionen – eine [<sup>18</sup>F]DOPA-PET-Studie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Saineb Heider  
aus Münster

Datum der Promotion: 04.06.2021

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis.....   | III       |
| <b>Zusammenfassung (Deutsch) .....</b>   | <b>V</b>  |
| <b>Abstract (English) .....</b>  | <b>VI</b> |
| <b>1. Einleitung.....</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1. Struktur und Funktion des dopaminergen Systems .....  | 1         |
| 1.2. Kognitive Funktionen .....  | 2         |
| 1.2.1. Arbeitsgedächtnis .....   | 3         |
| 1.3. Dopamin und Arbeitsgedächtnis .....   | 4         |
| 1.4. Messmethoden des dopaminergen Systems.....  | 6         |
| 1.4.1. PET als Methode der Wahl.....   | 7         |
| 1.5. Zusammenhang von Kognition und PET-Maßen des dopaminergen Systems<br>im Striatum .....          | 9         |
| 1.6. Fragestellung und Hypothese .....   | 11        |
| <b>2. Methoden .....</b>   | <b>12</b> |
| 2.1. Probanden .....   | 12        |
| 2.2. Neuropsychologische Testung .....   | 13        |
| 2.2.1. Wortliste .....   | 13        |
| 2.2.2. Digit-Span .....  | 14        |
| 2.2.3. Digit-Symbol-Substitution-Test (DSST).....  | 15        |
| 2.2.4. Trail-Making-Test (TMT) .....   | 15        |
| 2.2.5. Wortschatztest (WST) .....  | 16        |
| 2.3. Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT).....  | 17        |
| 2.4. Positronen-Emissions-Tomographie (PET) .....  | 18        |
| 2.4.1. PET-Datenerhebung.....  | 18        |
| 2.4.2. Weiterverarbeitung und Analyse der PET-Daten .....  | 19        |
| 2.5. Kombination der PET- mit den kognitiven Daten .....   | 20        |
| <b>3. Ergebnisse.....</b>  | <b>22</b> |
| 3.1. Zusammenhang zwischen striatalen $K_i$ -Werten und Arbeitsgedächtnis .....                      | 23        |
| 3.2. Zusammenhang zwischen striatalen $K_i$ -Werten und weiteren kognitiven Funktionen .....         | 25        |
| 3.3. Poweranalyse .....  | 26        |
| <b>4. Diskussion .....</b>   | <b>27</b> |
| 4.1. Hauptergebnis .....   | 27        |
| 4.2. Überprüfung der Hypothese .....   | 27        |
| 4.3. Funktionen des Arbeitsgedächtnisses korrelieren mit striataler<br>Dopaminsynthesekapazität..... | 28        |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.4. Die kognitive Flexibilität zeigt keinen Zusammenhang mit der Dopaminsynthesekapazität im Striatum ..... | 30        |
| 4.5. Sensomotorische Rekrutierung als kognitives Modell des Arbeitsgedächtnisses .....                       | 31        |
| 4.6. Frontalkortikaler Einfluss auf die dopaminerge Neurotransmission .....                                  | 32        |
| 4.7. Flexibles Gating durch das Striatum.....  | 33        |
| 4.8. Limitationen durch Studiendesign und Methodik .....   | 35        |
| 4.9. Ausblick .....  | 36        |
| <b>5. Schlussfolgerung .....</b>   | <b>38</b> |
| <b>6. Literaturverzeichnis .....</b>   | <b>40</b> |
| <b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>  | <b>46</b> |
| <b>Lebenslauf .....</b>  | <b>47</b> |
| <b>Danksagung.....</b>   | <b>48</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|                |  |
|----------------|--|
| CI             | Konfidenzintervall   |
| COMT           | Catechol-O-Methyltransferase                               |
| DAT            | Dopamin-Transporterprotein                                 |
| DDC            | DOPA-Decarboxylase   |
| DFG            | Deutsche Forschungsgemeinschaft                            |
| DSM-IV         | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - IV |
| DSST           | Digit-Symbol-Substitution-Test                             |
| FDOPA          | [ <sup>18</sup> F]-6-Fluoro-Dihydroxyphenylalanin          |
| fMRT           | funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie                   |
| FMT            | [ <sup>18</sup> F]-6-Fluoro-L-m-tyrosin                    |
| IQ             | Intelligenzquotient  |
| K <sub>i</sub> | Influx-Konstante, Netto-Blut-Hirn-Clearance von FDOPA      |
| L-DOPA         | L-3,4-Dihydroxyphenylalanin                                |
| MAO            | Monoamin-Oxidase   |
| MNI            | Montreal Neurological Institute                            |
| MPRAGE         | magnetization prepared rapid acquisition gradient echo     |
| MRT            | Magnet-Resonanz-Tomographie                                |
| NC             | Nucleus caudatus   |
| OMFD           | O-methyl-FDOPA   |
| PDI            | Peters et al. Delusion Inventory                           |
| PET            | Positronen-Emissions-Tomographie                           |
| PFC            | präfrontaler Kortex  |
| RAC            | [ <sup>11</sup> C]Raclopride                               |
| ROI            | region of interest   |
| SCID-I         | Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders  |

|        |                                    |
|--------|------------------------------------|
| SNC    | Substantia nigra pars compacta     |
| SPM    | Statistical Parametric Mapping®    |
| TAC    | time activity curve                |
| TMT    | Trail-Making-Test                  |
| TMTA   | Trail-Making-Test Part A           |
| TMTB   | Trail-Making-Test Part B           |
| VTA    | ventrales tegmentales Areal        |
| WAIS   | Wechsler Adult Intelligence Scale  |
| WFU    | Wake Forest University             |
| WMS    | Wechsler Memory Scales             |
| WST    | Wortschatztest                     |
| WST-IQ | Wortschatztest-Intelligenzquotient |

## Zusammenfassung (Deutsch)

Kognitive Funktionen beruhen auf fronto-striatalen neuronalen Verbindungen, die ihrerseits stark dopaminerg innerviert sind. Veränderungen im dopaminergen System, wie sie bei Morbus Parkinson oder der Schizophrenie beobachtet werden, gehen auch mit kognitiven Defiziten einher. Die vorliegende Dissertation trägt zum Verständnis des Zusammenhangs zwischen dopaminergem Neurotransmission und kognitiver Leistung bei. Speziell das Arbeitsgedächtnis, welches das Fundament für zahlreiche kognitive Fähigkeiten bildet und zur flexiblen Verhaltensanpassung an die Umwelt notwendig ist, ist stark von der dopaminergen Neurotransmission im präfrontalen Kortex abhängig. Eine zentrale Bedeutung des Striatums für das Arbeitsgedächtnis und weitere kognitive Funktionen ist durch die fronto-striatalen Regelkreise, die diesen Funktionen zugrunde liegen, gegeben. Studien haben bisher in Bezug auf den Zusammenhang dopaminergem Neurotransmission im Striatum und kognitiver Funktionen inkonsistente und teilweise konträre Ergebnisse gezeigt. In der vorliegenden Studie wurde an 42 gesunden, jungen Probanden die Dopaminsynthesekapazität im Striatum mittels Positronen-Emissions-Tomographie mit [<sup>18</sup>F]-6-Fluoro-Dihydroxyphenylalanin (FDOPA) als Liganden gemessen und zusätzlich die individuelle Arbeitsgedächtniskapazität sowie vier weitere kognitive Leistungsparameter behavioral erhoben. Getestet wurden das Kurzzeitgedächtnis, assoziatives Lernen, kognitive Flexibilität und verbale Intelligenz. Es zeigte sich ein signifikanter positiver linearer Zusammenhang zwischen der Dopaminsynthesekapazität im rechten Striatum, besonders im sensomotorischen Teil, und der Arbeitsgedächtniskapazität. Auch nach Kontrolle des Einflusses von Alter, Geschlecht und den vier weiteren kognitiven Funktionen blieb dieser Effekt signifikant. Keines der weiteren vier kognitiven Leistungsparameter (Kurzzeitgedächtnis, assoziatives Lernen, kognitive Flexibilität und verbale Intelligenz) korrelierte mit der striatalen Dopaminsynthesekapazität. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung striataler dopaminergem Neurotransmission für Funktionen des Arbeitsgedächtnisses und damit für die kognitive Kontrolle und an die Umwelt angepasstes Verhalten. Die Studie erreicht in einer post-hoc Poweranalyse eine Teststärke von etwa 0,77. In zukünftigen Studien wäre auf Grundlage dieser Untersuchung eine Replikation des Befundes in einer größeren Anzahl an Probanden interessant, sowie eine weitere Untersuchung mittels multimodaler Bildgebung, um die den kognitiven Funktionen zugrundeliegenden neuronalen Netzwerke zu identifizieren.

## **Abstract (English)**

Cognitive functions are based on fronto-striatal neuronal connections which are strongly relying on dopaminergic neurons. Changes in the dopaminergic system, as observed in Parkinson's Disease or Schizophrenia, are accompanied by cognitive deficits. Understanding the relation of dopaminergic neurotransmission and cognitive performance is essential for the treatment of cognitive deficits and for the comprehension of interindividual differences in cognitive performance. Working memory, being fundamental for numerous cognitive functions and for adjusting behavior to the environment, is especially dependent on dopaminergic neurotransmission in the prefrontal cortex (PFC). Because of fronto-striatal connections linking the PFC with the striatum, both regions are of great significance for working memory and other cognitive functions which are based on these connections. Nevertheless, studies investigating the relation of striatal dopaminergic neurotransmission and cognition revealed rather inconsistent and partly contrary results. In this study 42 healthy young participants were examined with positron-emission-tomography (PET) using [<sup>18</sup>F]-6-Fluoro-Dihydroxyphenylalanin (FDOPA) as a tracer. Striatal dopamine synthesis capacity was estimated and tested for associations with performance in a digit span task measuring working memory capacity and with four other cognitive parameters including short-term memory, associative learning, flexible switching and verbal intelligence. Digit span correlated positively with the individual dopamine synthesis capacity in the right striatum, especially in the sensorimotor subregion. This correlation remained significant after controlling for age, sex and the performance in the other four cognitive tasks. There were no significant correlations between the other four cognitive domains and striatal dopamine synthesis capacity. These findings emphasize the importance of striatal dopaminergic neurotransmission for working memory functioning and therefore for cognitive control and behavioral adjustment. As a limitation, this study reaches a post-hoc power of only 0.77. Analysis revealed that the sample size was too low. Future studies need to investigate this hypothesis with more participants and should also combine and complement PET with functional imaging to identify neuronal correlates of cognition and their relation to the dopaminergic system.

# 1. Einleitung

Die dichte dopaminerge Innervation des Striatums impliziert mögliche Zusammenhänge zwischen den mit ihm assoziierten kognitiven Funktionen und dopaminergem Neurotransmission. Die genauere Beschreibung dieser Zusammenhänge ist Gegenstand aktueller Forschung. Im Folgenden werden zunächst die neuronalen Strukturen des dopaminergen Systems erläutert und kognitive Funktionen, insbesondere das Arbeitsgedächtnis, definiert. Danach wird die Rolle von dopaminergem Neuromodulation, sowie die Auswirkungen eines gestörten dopaminergen Systems auf das Arbeitsgedächtnis erörtert. Letztlich wird nach einer Einführung in die Möglichkeiten, das dopaminerge System des Menschen zu untersuchen, an einem Überblick über die Ergebnisse bisheriger Vorstudien die Fragestellung und Hypothese erarbeitet.

## 1.1. Struktur und Funktion des dopaminergen Systems

Von der Substantia nigra pars compacta (SNc) und dem ventralen tegmental Areal (VTA) aus projizieren aufsteigende dopaminerge Neuronen größtenteils ins Striatum, bestehend aus dem Nucleus caudatus (NC) und dem Putamen (Szabo 1980), sowie in den präfrontalen Kortex (PFC), welcher durch neuronale Schleifen, sogenannte kortiko-striatale Regelkreise, wiederum stark mit dem Striatum verbunden ist. Dabei dient das Striatum, welches die Eingangsstruktur der Basalganglien bildet und essentiell für die Kontrolle von extrapyramidaler Motorik, Kognition, Emotion, Motivation und Belohnungsverhalten ist, als ein wichtiges Zentrum zur Informationsverarbeitung und Verhaltensanpassung. Funktionell unterscheidet man drei Subregionen des Striatums: die sensomotorische, assoziative und limbische Region, welche anatomisch ungefähr dem dorsolateralen, dorsomedialen und ventralen Striatum entsprechen (Alexander und Crutcher 1990, Hunnicutt et al. 2016, McCutcheon et al. 2019). Diese funktionelle Unterteilung beruht auf anatomisch und funktionell separierbaren parallelen kortiko-striatalen Regelkreisen, wobei Signale aus den mit der jeweiligen Funktion assoziierten kortikalen Arealen in einen bestimmten Teil des Striatums führen, z. B. projizieren Hippocampus und Amygdala in das limbische Striatum und motorische Areale des Kortex ins sensomotorische Striatum. Vom Striatum aus führen efferente Verbindungen in den Globus pallidus und die Substantia nigra pars reticulata und konvergieren dann in den

Thalamus, der sowohl zurück in striatale als auch in kortikale Areale projiziert und damit den Regelkreis schließt (Alexander et al. 1986, Hazy et al. 2007, Haber und Behrens 2014). Diese Regelkreise sind im Striatum auch untereinander vernetzt. Dabei konvergieren Afferenzen aus zahlreichen distalen, insbesondere präfrontalen und parietalen, kortikalen Arealen im assoziativen Striatum, das daher als Verbindungs- und Kontrollzentrum der Informationsverarbeitung aufgefasst wird (Averbeck et al. 2014, Choi et al. 2017).

Durch dopaminerge Neuromodulation im Striatum wird dessen Funktion, darunter die kognitive Leistungsfähigkeit, maßgeblich vom dopaminergen System beeinflusst, wobei regionale Unterschiede im Dopaminrezeptor-Besatz und -Subtyp zu unterschiedlichen Wiederaufnahme-Kapazitäten, zu Selbstregulierung sowie zu Signalpotenzierung und -inhibition beitragen (Cools 2019). Effekte einer kurzzeitig erhöhten Verfügbarkeit von Dopamin im Striatum sind abhängig von der endogenen dopaminergen Grundaktivität, so zeigten Dopaminrezeptoragonisten in Systemen mit niedriger Grundaktivität eine Verbesserung der kognitiven Leistung, während sie in Systemen mit höherer Grundaktivität zu einer Verschlechterung führten (Cools und D'Esposito 2011).

## **1.2. Kognitive Funktionen**

Kognitive Funktionen umfassen jegliche informationsverarbeitenden Prozesse eines intelligenten Individuums, wie Gedächtnis, Denken, Argumentieren, Lernen, Aufmerksamkeit und Wahrnehmung (Kluwe 2000). Als exekutive Funktionen werden jene meta-kognitiven Prozesse bezeichnet, die das Verhalten unter Berücksichtigung der Umweltbedingungen steuern, modulieren und regulieren, z. B. durch Aufmerksamkeitslenkung und -verschiebung zwischen mehreren Aufgaben, durch Veränderung der Strategie, Aufrechterhaltung präsentierter Reize, Aktualisierung der Informationen und Hemmung bzw. Unterdrückung dominanter Impulse (Miyake et al. 2000). Eine klare Trennung von kognitiven und exekutiven Funktionen ist schwierig und die beiden Begriffe werden in der Literatur oft synonym oder einander ergänzend verwendet. Zudem erfassen bestimmte kognitive Tests meistens verschiedene Domänen. Zur Bewahrung der Einheitlichkeit werden daher in dieser Arbeit alle kognitiven Funktionen, sowohl mit als auch ohne exekutiver Komponente, als solche bezeichnet.

Wie zuvor erwähnt, beruhen kognitive Funktionen – neurophysiologisch betrachtet – auf neuronale Schleifen, die präfrontale und striatale Areale verbinden. Eine Läsion im Striatum verursacht viele der gleichen kognitiven Defizite wie eine Läsion im PFC (Middleton und Strick 2000). Vor Einführung moderner Bildgebungsmöglichkeiten wurden jahrzehntelang kognitive Funktionen über Verhaltensstudien untersucht, völlig losgelöst von einer möglichen neurophysiologischen Grundlage. Bildgebende Studien zeigen heute mittels funktioneller Magnet-Resonanz-Tomografie (fMRT) während kognitiver Leistungsarbeit eine verteilte Aktivierung in verschiedenen Arealen, was darauf schließen lässt, dass ein Zusammenspiel mehrerer Regionen einer kognitiven Funktion zugrunde liegen könnte (McIntosh 2000, D'Esposito 2007, Nour et al. 2019).

Natürlich ist die kognitive Funktion eines Menschen durch verschiedene Komponenten bedingt, die sich einzeln nicht völlig unabhängig voneinander betrachten lassen. Jedoch erhält man mittels Verhaltensaufgaben und neuropsychologischen Tests, die vorwiegend ein einzelnes Konstrukt prüfen, Anhaltspunkte über jene geprüfte kognitive Komponente (Wechsler 1997). Mit diesen Aufgaben lassen sich Anteile kognitiver Leistungen von mehreren Individuen miteinander vergleichen.

### **1.2.1. Arbeitsgedächtnis**

Das Arbeitsgedächtnis zählt zu einer sehr gut untersuchten kognitiven Funktion und entspricht einem aktiven temporären Informationsspeicher, der laut früheren Überlegungen von Miller (1956) über eine Kapazität von  $7 \pm 2$  Informationseinheiten, oder entsprechend neueren Überlegungen über eine begrenzte Zeitspanne von sehr kurzer Dauer verfügt (Baddeley 1986). Es ermöglicht die sinnvolle und flexible Planung unmittelbar bevorstehender Aktionen (Durstewitz und Seamans 2002) mittels Koordination und Verarbeitung der aufgenommenen Informationen, um das Verhalten an die Umwelt anzupassen (Carpenter et al. 2000). Somit ist es von zentraler Bedeutung für die Ausführung von Handlungen und für zahlreiche weitere kognitive Funktionen mitverantwortlich (Klingberg 2010). Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass es zudem Varianz in dem Konstrukt der allgemeinen Intelligenz erklären kann (Kyllonen und Christal 1990, Conway et al. 2003). Mit der individuellen Arbeitsgedächtniskapazität scheint auch die Fähigkeit, sich neues Wissen anzueignen und neue Fertigkeiten zu erlernen zusammenzuhängen (Buschkuhl et al. 2012). Deshalb kann das

Arbeitsgedächtnis auch als wesentliche Grundlage aller kognitiver Funktionen gesehen werden (Hazy et al. 2007).

Zusammengefasst sind die beiden Hauptaufgaben des Arbeitsgedächtnisses einerseits die Aufrechterhaltung von Informationen über eine kurze Zeit und andererseits deren flexible Aktualisierung beim Auftreten neuer Informationen.

Störungen des Arbeitsgedächtnisses resultieren in schwerwiegenden Verhaltens-, Denk- und Lernstörungen (D'Esposito und Postle 2015), weshalb das Verständnis der ihm zugrunde liegenden neurobiologischen Grundlagen so wichtig ist.

So weitreichend die Funktion des Arbeitsgedächtnisses ist, so vielfältig sind auch die Verhaltensaufgaben, die diese zu messen versuchen. Je nach Aufgabe bzw. Test werden verschiedene Domänen des Arbeitsgedächtnisses untersucht. Beispielsweise kamen in Vorstudien zu möglichen neurobiologischen Grundlagen des Arbeitsgedächtnisses verschiedene Tests zum Einsatz, die das räumliche Arbeitsgedächtnis (Reeves et al. 2005), seine Kapazität (Abi-Dargham et al. 2002), die isolierte Aufrechterhaltung von Informationen (Bäckman et al. 2011), das aktive Abschirmen vor Störfaktoren und Ablenkungen (Landau et al. 2008) sowie die Planungsfähigkeit (Nagano-Saito et al. 2009) prüfen.

### **1.3. Dopamin und Arbeitsgedächtnis**

Es ist lange bekannt, dass der PFC ein wichtiges Areal für das Arbeitsgedächtnis ist (Alexander et al. 1986, Frank et al. 2001), so zeigte sich in Tierstudien eine Aktivierung präfrontaler Neurone während der Aufrechterhaltung von Informationen im Arbeitsgedächtnis (Goldman-Rakic 1995). Darauf folgende Studien zeigten ein Zusammenspiel von präfrontaler und parietaler Aktivierung beim Tier (Chafee und Goldman-Rakic 2000) und beim Menschen (Owen et al. 2005).

Es konnte in Tierstudien gezeigt werden, dass die Arbeitsgedächtnis-Performance von präfrontalem Dopamin beeinflusst wird und von der Dopamin-D1- und D2-Rezeptor-Aktivierung abhängig ist (Wang et al. 2004). In einem Review wird eine stärkere D1-Aktivierung mit einer robusteren Aufrechterhaltung von Informationen in Verbindung gebracht, während eine stärkere D2-Aktivierung durch ein flexibles und schnelles

Wechseln zwischen den präsentierten Informationen charakterisiert wird (Durstewitz und Seamans 2008).

Studien beschreiben den Zusammenhang von Dopamin-D1-Rezeptor-Stimulation im PFC und Arbeitsgedächtnisleistung vereinfacht in Form einer invertierten U-Kurve, d. h. sowohl eine zu hohe, als auch eine zu niedrige Aktivierung führt zu schlechter Performance (Sawaguchi und Goldman-Rakic 1991, Takahashi et al. 2012). Folglich sei der Effekt von Dopaminrezeptor-Agonisten abhängig von der Dopamin-Basisaktivität. So kam es in Vorstudien mit jungen Probanden je nach Basisaktivitätslevel zu einer Verbesserung oder Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses nach Zugabe von Bromocriptin (Kimberg et al. 1997, Gibbs und D'Esposito 2005) oder Pergolid (Kimberg und D'Esposito 2003). Parallel dazu zeigte sich auch eine invertierte U-Kurve im Verhältnis von striataler Dopaminsynthesekapazität und Belohnungslernen, sodass letzteres sich bei höherem Basislevel des striatalen Dopamins nach Zugabe eines D2-Agonisten verschlechterte bzw. bei niedrigerem Basislevel des striatalen Dopamins verbesserte (Cools et al. 2009). Aus diesem Grund scheint es ein Optimum des Dopamin-Levels – sowohl im PFC als auch im Striatum – für kognitive Funktionen zu geben (Frank und O'Reilly 2006, Fusar-Poli et al. 2010).

Zahlreiche Studien am Tiermodell und am Menschen belegen, dass dopaminerge Modulation von fronto-striatalen Regelkreisen entscheidend für die Funktionen des Arbeitsgedächtnisses sind (Klanker et al. 2013). Das bedeutet, dass nicht nur frontale, sondern auch striatale dopaminerge Neurotransmission für die Arbeitsgedächtnisleistung eine Rolle spielen könnte.

Das „Gating“-Modell beschreibt die Rolle des Striatums im Arbeitsgedächtnis als eine Art Torwächter, der entweder neue, relevante Informationen in das Arbeitsgedächtnis durch Aktualisierung implementiert („Go“) oder das Arbeitsgedächtnis vor neuen, irrelevanten Informationen abschirmt („No-Go“) und damit vor Ablenkung während einer Aufgabe schützt (Frank et al. 2001, Hazy et al. 2007).

Die beiden zuvor genannten Hauptaufgaben des Arbeitsgedächtnisses (s. 1.2.1. Arbeitsgedächtnis), Aufrechterhaltung (Stabilität) und Aktualisierung (Flexibilität), scheinen also durch ein Zusammenspiel des PFC und Striatums gewährleistet zu werden (Gruber et al. 2006), wobei in einem aktuellen Review postuliert wurde, dass der PFC mehr für die Stabilität und das Striatum eher für die Flexibilität zuständig sei (Cools 2019).

Damit einhergehend zeigten Tierstudien, dass Dopamin-Läsionen (zugefügt durch Injektion eines Neurotoxins) im PFC zu einer verbesserten Flexibilität führten, aber auch die Ablenkbarkeit steigerten, während Dopamin-Läsionen im Striatum die Flexibilität verschlechterten, jedoch auch die Ablenkbarkeit senkten und damit die Aufrechterhaltung verbesserten (Roberts et al. 1994, Crofts et al. 2001).

Auch Untersuchungen von Polymorphismen von Genen, die für die Funktion des dopaminergen Systems wichtig sind, zeigten einen Einfluss dieser genetischen Varianz beim Menschen auf Funktionen des Arbeitsgedächtnisses (Wilkosc et al. 2010, Blanchard et al. 2011, Wardle et al. 2013).

Interessanterweise wird bei Patienten mit Schizophrenie ein hyperdopaminerger Zustand (Heinz und Schlagenhauf 2010, Howes et al. 2012) mit gleichzeitiger Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses beobachtet (Abi-Dargham et al. 2002), während bei Patienten mit Morbus Parkinson eine Verschlechterung der Arbeitsgedächtnisleistung, insbesondere der Flexibilität des Arbeitsgedächtnisses (Moustafa et al. 2008), mit einem hypodopaminergen Zustand einhergeht (Rinne et al. 2000). Diese Befunde sind vereinbar mit der Theorie der invertierten U-Kurve, bei der sowohl die in diesen Fällen erkrankungsbedingt zu hohe, als auch zu niedrige Dopaminverfügbarkeit zu schlechter kognitiver Performance führt. Der Zusammenhang von Dopamin und Arbeitsgedächtnis bei Gesunden mit physiologisch intaktem dopaminergen System wird dadurch jedoch nicht hinreichend geklärt.

#### **1.4. Messmethoden des dopaminergen Systems**

Das dopaminerge System am Menschen in-vivo zu untersuchen wurde seit Einführung von Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ermöglicht (s. 1.4.1. PET als Methode der Wahl). Zwei weitere häufig eingesetzte Möglichkeiten den Einfluss dopaminerner Neurotransmission auf bestimmte Funktionen zu untersuchen stellen pharmakologische und genetische Methoden dar. Die zu untersuchenden Funktionen werden in pharmakologischen Studien auf Veränderungen nach Applikation eines im dopaminergen System agierenden Pharmakons getestet (Bartholomeusz et al. 2003). Bei genetischen Methoden werden diese Funktionen auf Abhängigkeit von unterschiedlichen Polymorphismen in am dopaminergen System beteiligten Genen untersucht. Beispielsweise gibt es Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Genotypen, die zur

Ausbildung eines schwächer aktiven Dopamin-Abbauenzym führen, was vermuten lässt, dass betroffene Individuen höhere Konzentrationen an Dopamin aufweisen (Blanchard et al. 2011, Wardle et al. 2013).

Seltener wird die Diät-Methode der vorübergehenden, akuten Phenylalanin/Tyrosin-Verarmung eingesetzt, bei der diätetisch die Konzentration der beiden Vorstufen von Dopamin gesenkt und in Folge dessen die Dopaminsynthese herunterreguliert wird (Fernstrom und Fernstrom 1995). In diesem Zustand kann man dann Auswirkungen auf kognitive Funktionen untersuchen (Mehta et al. 2005).

#### **1.4.1. PET als Methode der Wahl**

Durch Hydroxylierung von Phenylalanin entsteht Tyrosin, was wiederum zu L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) hydroxyliert wird und mittels DOPA-Decarboxylase (DDC, auch: Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase) wird aus L-DOPA letztlich Dopamin synthetisiert. Die Enzyme COMT und Monoamin-Oxidase (MAO) sorgen für den Abbau von Dopamin. L-DOPA, jedoch nicht Dopamin, kann die Blut-Hirn-Schranke passieren.

Bei einer PET-Untersuchung injiziert man einen schwach radioaktiv markierten Liganden (engl. Tracer), der entweder als Vorstufe von Dopamin in die Dopaminsynthese-Kaskade ansetzt und nach Überwindung der Blut-Hirn-Schranke in radioaktiv markiertes Dopamin umgewandelt wird, um die Anreicherung von Dopamin im Gehirn darzustellen, oder als Dopaminrezeptor-Agonist/Antagonist an bestimmten Dopaminrezeptoren bzw. als Bindungsprotein am Dopamin-Transporterprotein (DAT) bindet und die jeweilige Verteilung und Konzentration abbildet. Häufig verwendete Tracer sind u. a. [<sup>18</sup>F]-6-Fluoro-Dihydroxyphenylalanin (FDOPA) (Rinne et al. 2000) und [<sup>18</sup>F]-6-Fluoro-L-m-tyrosin (FMT) (Landau et al. 2008) als Vorstufen von Dopamin, [<sup>11</sup>C]Raclopride (RAC) (Sawamoto et al. 2008) und [<sup>11</sup>C]FLB457 (Aalto et al. 2005), die beide vorzugsweise an D2-Rezeptoren binden, [<sup>11</sup>C]NNC112 (Abi-Dargham et al. 2002) und [<sup>11</sup>C]SCH23390 (Bäckman et al. 2011), die an D1-Rezeptoren binden und [<sup>11</sup>C]β-CIT-FE (Erixon-Lindroth et al. 2005), das am DAT bindet.

In der vorliegenden Studie wurde FDOPA als Tracer eingesetzt. FDOPA erzeugt bei der initialen Anflutung im Gehirn ein homogen verteiltes Signal. Nach kurzer Zeit kommt es dann zu einer Konzentration des Signals im Striatum, da dort das FDOPA durch die striatale DDC in [<sup>18</sup>F]Fluorodopamin decarboxyliert und in präsynaptische Dopaminvesikel gespeichert wird (Kumakura und Cumming 2009). Dopamin, welches aus den Vesikeln in den synaptischen Spalt freigesetzt wird, kann daraufhin vom präsynaptischen DAT wiederaufgenommen und wieder in Vesikel gespeichert werden (Cools 2019), bis es von COMT und MAO zu sauren Metaboliten abgebaut wird, die aus dem Hirngewebe heraus diffundieren können, was zu einem Verlust des radioaktiven Signals (sog. „Washout“) führt. Außerdem wird FDOPA auch im Plasma vor dem Passieren der Blut-Hirn-Schranke durch periphere Abbauenzyme metabolisiert, vor allem durch die COMT in der Leber, die FDOPA zu O-methyl-FDOPA (OMFD) abbaut. Letzteres stellt den vorherrschenden radioaktiven Metaboliten im Plasma dar, kann ungehindert ins Hirngewebe diffundieren und sorgt dort für ein Hintergrundrauschen im radioaktiven Signal (Boyes et al. 1986).

Das Signal, welches im Striatum gemessen wird, soll die Dopaminsynthese- und Speicherkapazität der jeweiligen Hirnregion widerspiegeln. Zwei Störfaktoren erschweren jedoch die Messung: 1) der Verlust durch das Washout und 2) das Hintergrundrauschen durch OMFD. Zur Messung der tatsächlichen Dopaminsynthese- und Speicherkapazität gibt es mehrere Ansätze, die die physiologische Komplexität möglichst realitätsnah darzustellen versuchen. Zu den aufwendigeren Methoden zählt das dynamische „inlet & outlet“-Modell (Kumakura et al. 2007), bei dem mittels multiplen arteriellen Blutentnahmen während der Messung die Plasmakonzentration an radioaktiven Metaboliten über die Zeit möglichst genau bestimmt wird. Eine einfachere und robustere Methode ist die lineare graphische Analyse nach Gjedde und Patlak (Gjedde 1982, Patlak und Blasberg 1985), bei der unter der Annahme einer irreversiblen Dopaminspeicherung im Gewebe ohne Washout – also indem der Verlust einfach ignoriert wird – das Signal einer Hirnregion ohne DDC-Aktivität (z. B. das Zerebellum) von dem Signal der zu untersuchenden Region (z. B. das Striatum) subtrahiert wird, da in einem Areal ohne DDC-Aktivität kein Dopamin entsteht und gespeichert wird und die dort gemessene radioaktive Strahlung höchstwahrscheinlich nur von OMFD ausgehen kann, welches sich homogen über das ganze Gehirn verteilt. Nach Abzug der Radioaktivität in der Referenzregion von der Radioaktivität der Region des Interesses

(engl. region of interest (ROI)) erhält man die dortige Netto-Blut-Hirn-Clearance von FDOPA, als Influx-Konstante ( $K_i$ ) bezeichnet, ein Maß für die Dopaminsynthesekapazität des Hirngewebes aus FDOPA im Plasma (Kumakura und Cumming 2009).

### **1.5. Zusammenhang von Kognition und PET-Maßen des dopaminergen Systems im Striatum**

Bisherige Studien, die den Zusammenhang von dopaminergem Neurotransmission im Striatum und kognitiver Leistung bei Gesunden mithilfe von PET und neuropsychologischen Tests untersuchten, zeigen keine einheitlichen Ergebnisse. Bei Einsatz von FMT oder FDOPA beschreiben einige eine signifikante positive Korrelation von  $K_i$  im NC mit der Arbeitsgedächtniskapazität bei älteren Probanden (Landau et al. 2008) und speziell von  $K_i$  im linken NC mit der Arbeitsgedächtniskapazität von jungen Probanden (Cools et al. 2008), während andere keine Korrelation von striatalen  $K_i$ -Werten mit dem Arbeitsgedächtnis bei Gesunden entdeckten (Meyer-Lindenberg et al. 2002). Vernaleken et al. (2007) fanden im bilateralen Putamen eine positive Korrelation der Dopaminsynthesekapazität (FDOPA- $K_i$ ) mit der Performance im Stroop-Test, welcher die Geschwindigkeit der Benennung, die Aufmerksamkeit und Selektivität in Form der Inhibition von dominierenden Impulsen misst (Bäumler 1985). Weitere Korrelationen von  $K_i$  im bilateralen NC mit verschiedenen kognitiven Funktionen waren nach Korrektur auf multiples Testen nicht mehr signifikant (Vernaleken et al. 2007).

Auch mittels Tracer, die an D2/D3-Rezeptoren binden, z.B. RAC, ergaben sich positive Korrelationen der D2/D3-Rezeptorverfügbarkeit im NC mit der Performance des Arbeitsgedächtnisses (Nour et al. 2019), eine Abhängigkeit des Arbeitsgedächtnis-Gatings bzw. der -Aktualisierung von striataler D2-Verfügbarkeit (Slagter et al. 2012), eine schlechtere Performance des Arbeitsgedächtnisses im Bereich Planung und Aufrechterhaltung bei erniedrigter Dopamin-Verfügbarkeit im Striatum (Mehta et al. 2005), sowie eine Verringerung des RAC-Bindungspotentials (durch erhöhte Dopaminausschüttung) im dorsalen NC und ventralen Striatum während der Durchführung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (Sawamoto et al. 2008). Bei der Untersuchung von 181 gesunden älteren Probanden analysierten Lövdén et al. (2018) drei Subgruppen, von denen in zweien eine positive lineare Korrelation von D2/D3-Rezeptorverfügbarkeit mit kognitiver Performance sichtbar war, jedoch zeigte die dritte

Subgruppe bei hoher D2/D3-Verfügbarkeit, speziell im Striatum, eine schlechtere kognitive Performance, speziell des Arbeitsgedächtnisses. Ebenfalls paradox war ein Ergebnis von Reeves et al. (2005), nämlich dass bei 30 gesunden post-menopausalen Frauen eine hohe D2-Verfügbarkeit im rechten NC mit einem schlechteren räumlichen Arbeitsgedächtnis einherging. Die räumliche Planung hingegen korrelierte bei derselben Gruppe positiv mit der D2-Verfügbarkeit in allen striatalen Regionen (Reeves et al. 2005). Eine andere Studie fand keinerlei Korrelation der D2-Rezeptordichte im NC mit dem Arbeitsgedächtnis (Nyberg et al. 2016).

Bei der Untersuchung von der Dopamin D1-Rezeptorverfügbarkeit zeigte sich eine Abnahme dieser bei älteren im Vergleich zu den jüngeren Probanden und gleichzeitig eine schlechtere Performance im räumlichen Arbeitsgedächtnis bei den älteren (Bäckman et al. 2011), ähnlich wie in einer anderen Studie, in der unabhängig vom Alter die D1-Rezeptordichte im NC positiv mit frontoparietalen Aktivierungen während der Durchführung von Arbeitsgedächtnis-Aufgaben korrelierte (Rieckmann et al. 2011).

Untersuchungen mittels Tracer, die am DAT binden, ergaben eine schlechtere Performance des Arbeitsgedächtnisses bei geringerer DAT-Bindung mit zunehmendem Alter (Erixon-Lindroth et al. 2005) und eine Korrelation von höherer DAT-Verfügbarkeit im NC und besserer Performance in verbalem Lernen, sowie von höherer DAT-Verfügbarkeit im gesamten Striatum und besserer Performance in exekutiven und motorischen Funktionen bei Frauen, jedoch nicht bei Männern, was eine Abhängigkeit der Korrelationen vom Geschlecht impliziert (Mozley et al. 2001).

Zwei weitere Studien analysierten kognitive und neurophysiologische Veränderungen bei Gesunden nach Gabe von Methylphenidat, das die Wiederaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt hemmt. Dabei ergab sich zum einen ein geringerer Verlust von Dopamin durch verringerten Abbau im Striatum, worunter sich eine starke Korrelation der gestiegenen Dopamin-Verfügbarkeit im bilateralen Putamen mit verbesserter Konzentrationsleistung zeigte. Außerdem gingen auch höhere FDOPA-K<sub>i</sub>-Werte im linken Putamen mit besserer exekutiver Performance, insbesondere höherer Aufmerksamkeit und kognitiver Flexibilität, einher (Schabram et al. 2014). Zum anderen führte eine höhere Dopaminverfügbarkeit im ventralen Striatum zu einer Verbesserung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses und im NC zu einer besseren flexiblen Verhaltensanpassung nach Methylphenidat-Gabe (Clatworthy et al. 2009).

In den hier aufgeführten Ergebnissen der Studien, die den Zusammenhang von Kognition und dopaminergem Neurotransmission im Striatum untersuchten, zeigten sich häufig signifikante Korrelationen mit dem Arbeitsgedächtnis und seltener mit anderen kognitiven Funktionen. Daher soll in der vorgelegten Arbeit besonders ein Zusammenhang zwischen striatalem Dopamin und dem Arbeitsgedächtnis untersucht werden.

## **1.6. Fragestellung und Hypothese**

Während die wichtige Rolle von präfrontaler dopaminergem Neurotransmission für das Arbeitsgedächtnis bereits vielfach beschrieben wurde (Abi-Dargham et al. 2002, Aalto et al. 2005, Ko et al. 2009, Arnsten 2013, Ott und Nieder 2019), zeigen bisherige Studien über das Verhältnis von striatalem Dopamin zum Arbeitsgedächtnis inkonsistente und teils kontroverse Ergebnisse, insbesondere in Bezug auf die Frage nach den striatalen Anteilen, die funktionell für das Arbeitsgedächtnis von Bedeutung sind, sodass weiterer Forschungsbedarf besteht.

In der vorliegenden Studie wird der Zusammenhang zwischen der Arbeitsgedächtniskapazität und der striatalen Dopaminsynthesekapazität, gemessen mittels FDOPA-PET, untersucht. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass eine positive Korrelation zwischen den beiden Parametern besteht, da dieser Befund mit der starken dopaminergen Innervation der für das Arbeitsgedächtnis wichtigen neuronalen Regelkreise im Einklang stehen würde. Welche bestimmten Anteile des Striatums daran beteiligt sein könnten, wird im Folgenden näher untersucht. Zusätzlich zur Arbeitsgedächtniskapazität wurden weitere kognitive Leistungsparameter der Probanden erhoben. Diese umfassen das Kurzzeitgedächtnis, die verbale Intelligenz, assoziatives Lernen und kognitive Flexibilität sowie kognitives Tempo und werden explorativ auf Zusammenhänge mit der striatalen  $K_i$  untersucht, unter der Annahme, dass sich hierbei keine signifikanten Korrelationen ergeben, was die spezifische Beziehung von dopaminergem Neurotransmission im Striatum zu Funktionen des Arbeitsgedächtnisses hervorheben würde.

## 2. Methoden

Die Studie erfolgte im Rahmen eines größeren Forschungsprojektes der Arbeitsgruppe „Lernen und Kognition“, welches von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert wurde. Die in dieser Studie eingeschlossenen Probanden<sup>1</sup> erhielten eine fMRT- und PET-Untersuchung, sowie eine neuropsychologische Testung und wurden für ihre Teilnahme finanziell entschädigt. Sie wurden über den Studienablauf, die Risiken und ihre Datenschutz- und Widerrufsrechte aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme ab. Die drei Untersuchungen fanden an drei unterschiedlichen, aber nahe beieinanderliegenden Tagen statt. Aus der fMRT-Messung wird in dieser Studie lediglich die hochauflösende T1-Aufnahme zur genaueren anatomischen Lokalisation der Signale aus der PET-Messung verwendet, weshalb die fMRT-Methodik für diese Arbeit nicht relevant ist und nur die MRT Teil dieses Kapitels sein wird. Im Folgenden werden die Probandenrekrutierung, die Ein- und Ausschlusskriterien, die neuropsychologischen Tests und die PET-Messung genauer beschrieben und schließlich das statistische Vorgehen zur Datenanalyse und Auswertung dargelegt.

### 2.1. Probanden

Es wurden 42 gesunde, rechtshändige Probanden (davon 18 weiblich) in die Studie eingeschlossen. Die Händigkeit wurde mit dem Edinburgh Händigkeitinventar erfasst (Oldfield 1971). Das mittlere Alter betrug  $29,4 \pm 7,2$  Jahre bei einer Spannweite von 20 bis 50 Jahren und durchschnittlich wurde  $12,3 \pm 1,2$  Jahre lang die Schule besucht ( $n=33$ , bei dem Rest fehlte die Angabe über Schuljahre). Die Probanden wurden über E-Mail-Verteilerlisten der Universität, Zeitungsanzeigen und Aushänge rekrutiert. Ausschlusskriterien waren eine aktuelle oder vergangene psychiatrische Achse-I-Störung nach dem diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen (DSM-IV), standardisiert erfasst mittels der deutschen Version des strukturierten klinischen Interviews (SCID-I) (First et al. 2012), aktueller oder vergangener Alkohol- oder

---

<sup>1</sup> Zur Vereinfachung wird zwar immer die männliche Form benutzt, gemeint sind jedoch Probandinnen und Probanden.

Substanzmissbrauch, schwere allgemeine Erkrankungen, sowie psychiatrische Störungen bei Verwandten ersten Grades. Zudem haben alle Probanden zur Erfassung von subklinisch wahnhaftem Erleben den Peters et al. Delusion Inventory (PDI)-Fragebogen (Peters et al. 1999) ausgefüllt. Daten eines Probanden mit auffällig hohen PDI-Werten wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

## 2.2. Neuropsychologische Testung

Zur Messung neurokognitiver Fähigkeiten wurden fünf Aufgaben im Rahmen einer neuropsychologischen Testung durchgeführt, die im Folgenden näher erklärt werden. Die Auswertung der fünf Aufgaben ergab Schätzwerte für die Kurzzeitgedächtniskapazität (s. 2.2.1. Wortliste), Arbeitsgedächtniskapazität (s. 2.2.2. Digit-Span), assoziatives Lernen (s. 2.2.3. Digit-Symbol-Substitution-Test), kognitives Tempo und kognitive Flexibilität (s. 2.2.4. Trail-Making-Test) sowie verbale Intelligenz (s. 2.2.5. Wortschatztest). Die Testung dauerte insgesamt ungefähr 30 Minuten und wurde mit jedem Probanden einzeln in einem ruhigen Raum mit Minimierung aller äußeren Störfaktoren durchgeführt.

### 2.2.1. Wortliste

Den Probanden wurden zehn zusammenhanglose Wörter einzeln nacheinander gezeigt, die sie zunächst laut vorlesen, sich merken und direkt im Anschluss wiedergeben mussten (direkter Abruf). Das Vorgehen wiederholte sich dreimal. Etwa zehn Minuten später wurden sie unvermittelt erneut nach den zehn Wörtern gefragt, ohne diese vorher nochmals zu sehen (verzögerter Abruf). Die Anzahl der nach zehn Minuten richtig erinnerten Wörter hängt von der individuellen Kurzzeitgedächtniskapazität ab. Abbildung 1 zeigt die Liste der zehn Wörter. Dieser verzögerte Abruf der gelernten Wörter kann effektiv eine Demenz von normaler Kognition unterscheiden (Morris et al. 1989, Fillenbaum et al. 2008).

| <u>Abrufdurchgang</u>  |          |
|------------------------|----------|
| Arm                    | [ ]..... |
| Brief                  | [ ]..... |
| Butter                 | [ ]..... |
| Gras                   | [ ]..... |
| Hütte                  | [ ]..... |
| Karte                  | [ ]..... |
| Königin                | [ ]..... |
| Motor                  | [ ]..... |
| Stange                 | [ ]..... |
| Strand                 | [ ]..... |
| Falsch erinnert: ..... |          |
| .....                  |          |
| .....                  |          |

**Abbildung 1: Wortliste**

### 2.2.2. Digit-Span

Dieser Test entspricht dem „Digit Span Backward“-Subtest aus dem Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) und den Wechsler Memory Scales (WMS) und ist spezifisch vom Arbeitsgedächtnis abhängig (Wechsler 1997). Es wurden in gleichbleibendem Tempo und monotoner Stimme den Probanden mehrere Ziffern vorgelesen, die von ihnen in umgekehrter Reihenfolge wiedergegeben werden mussten. Für jede Anzahl an Ziffern gab es zwei Zahlenreihen. Wurde mindestens eine von beiden Zahlenreihen korrekt in umgekehrter Reihenfolge wiedergegeben, erhöhte sich die Anzahl an Ziffern in den nächsten zwei Zahlenreihen. Der Test wird beendet, wenn beide Zahlenreihen gleicher Anzahl an Ziffern falsch wiedergegeben werden. Die Anzahl der korrekt wiedergegebenen Zahlenreihen entspricht einem annähernden Maß für die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses, das Stabilität und Flexibilität einbezieht, da die aufgenommene Zahlenfolge nicht nur kurzzeitig aufrechterhalten, sondern auch verarbeitet und modifiziert wiedergegeben werden muss. In Abbildung 2 sind die getesteten Zahlenfolgen zu sehen.

| Aufgabe | Versuch    | Zahlenfolge                   | Ergebnis | Punkte |
|---------|------------|-------------------------------|----------|--------|
| 1.      | 1. Versuch | 2- 4                          |          |        |
|         | 2. Versuch | 5 - 7                         |          |        |
| 2.      | 1. Versuch | 6 - 2 - 9                     |          |        |
|         | 2. Versuch | 4 - 1 - 5                     |          |        |
| 3.      | 1. Versuch | 3 - 2 - 7 - 9                 |          |        |
|         | 2. Versuch | 4 - 9 - 6 - 8                 |          |        |
| 4.      | 1. Versuch | 1 - 5 - 2 - 8 - 6             |          |        |
|         | 2. Versuch | 6 - 1 - 8 - 4 - 3             |          |        |
| 5.      | 1. Versuch | 5 - 3 - 9 - 4 - 1 - 8         |          |        |
|         | 2. Versuch | 7 - 2 - 4 - 8 - 5 - 6         |          |        |
| 6.      | 1. Versuch | 8 - 1 - 2 - 9 - 3 - 6 - 5     |          |        |
|         | 2. Versuch | 4 - 7 - 3 - 9 - 1 - 2 - 8     |          |        |
| 7.      | 1. Versuch | 9 - 4 - 3 - 7 - 6 - 2 - 5 - 8 |          |        |
|         | 2. Versuch | 7 - 2 - 8 - 1 - 9 - 6 - 5 - 3 |          |        |

Abbildung 2: Digit-Span

### 2.2.3. Digit-Symbol-Substitution-Test (DSST)

Den Ziffern 1-9 wurden in der obersten Zeile auf einem Blatt Papier Symbole zugeordnet (s. Abb. 3). Im Folgenden waren diese neun Ziffern in zufälliger Anordnung reihenweise bis zum Ende des Blattes aufgelistet und die Probanden mussten sie einzeln und der Reihe nach mit den dazugehörigen Symbolen ersetzen. Mit Ablauf von zwei Minuten wurde der Test beendet und die Anzahl der bis dahin korrekt gezeichneten Symbole entspricht der erreichten Punktezahl. Diese gilt annähernd als Schätzwert für die Aufmerksamkeitskapazität und die Fähigkeit assoziativ zu Lernen (Jaeger 2018).

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| — | ⊥ | ⊐ | ⊑ | ⊒ | ○ | △ | ⊗ | ≡ |

Beispiele

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 1 | 3 | 7 | 2 | 4 | 8 | 2 | 1 | 3 | 2 | 1 | 4 | 2 | 3 | 5 | 2 | 3 | 1 | 4 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 5 | 6 | 3 | 1 | 4 | 1 | 5 | 4 | 2 | 7 | 6 | 3 | 5 | 7 | 2 | 8 | 5 | 4 | 6 | 3 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 7 | 2 | 8 | 1 | 9 | 5 | 8 | 4 | 7 | 3 | 6 | 2 | 5 | 1 | 9 | 2 | 8 | 3 | 7 | 4 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 6 | 5 | 9 | 4 | 8 | 3 | 7 | 2 | 6 | 1 | 5 | 4 | 6 | 3 | 7 | 9 | 2 | 8 | 1 | 7 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 9 | 4 | 6 | 8 | 5 | 9 | 7 | 1 | 8 | 5 | 2 | 9 | 4 | 8 | 6 | 3 | 7 | 9 | 8 | 6 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 2 | 7 | 3 | 6 | 5 | 1 | 9 | 8 | 4 | 5 | 7 | 3 | 1 | 4 | 8 | 7 | 9 | 1 | 4 | 5 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 7 | 1 | 8 | 2 | 9 | 3 | 6 | 7 | 2 | 8 | 5 | 2 | 3 | 1 | 4 | 8 | 4 | 2 | 7 | 6 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

Abbildung 3: DSST

### 2.2.4. Trail-Making-Test (TMT)

Der Test wurde in zwei Varianten unterschiedlicher Schwierigkeitsgrade nacheinander durchgeführt. Abbildung 4 zeigt die jeweiligen Arbeitsblätter.

A) 25 fortlaufend nummerierte und diffus angeordnete Kreise auf einem Blatt Papier mussten mit einem Stift in einem durchgehenden Strich so schnell wie möglich und der Reihenfolge nach verbunden werden (1-2-3...). Wenn die Probanden einen Fehler machten, musste dieser unmittelbar korrigiert werden. Die benötigte Zeit wurde protokolliert.

B) Nach demselben Prinzip wie A) mussten 13 Zahlen und 12 Buchstaben abwechselnd verbunden werden (1-A-2-B-3-C...).

Vor Beginn der beiden Aufgaben wurde jeweils ein Übungsblatt mit 8 Zahlen bzw. 4 Zahlen und 4 Buchstaben bearbeitet.

Die von den Probanden benötigte Zeit für die Durchführung der jeweiligen Aufgabe dient in Teil A (TMTA) als annäherndes Maß für die sensomotorische Geschwindigkeit und in Teil B (TMTB) insbesondere für die Fähigkeit, im Wechsel zwischen zwei Sequenzen flexibel umzuschalten (Kortte et al. 2002). Um ein weitgehend reines Maß für die kognitive Flexibilität zu erhalten, unabhängig von der individuellen manuellen Geschicklichkeit, wurde anschließend der abgeleitete Wert  $TMT = TMTB - TMTA$  errechnet, da dieser Wert in Vorstudien eine bessere Korrelation mit anderen Messwerten von kognitiver Flexibilität zeigte als der Rohwert TMTB (Corrigan und Hinkeldey 1987, Crowe 1998, Arbuthnott und Frank 2010).

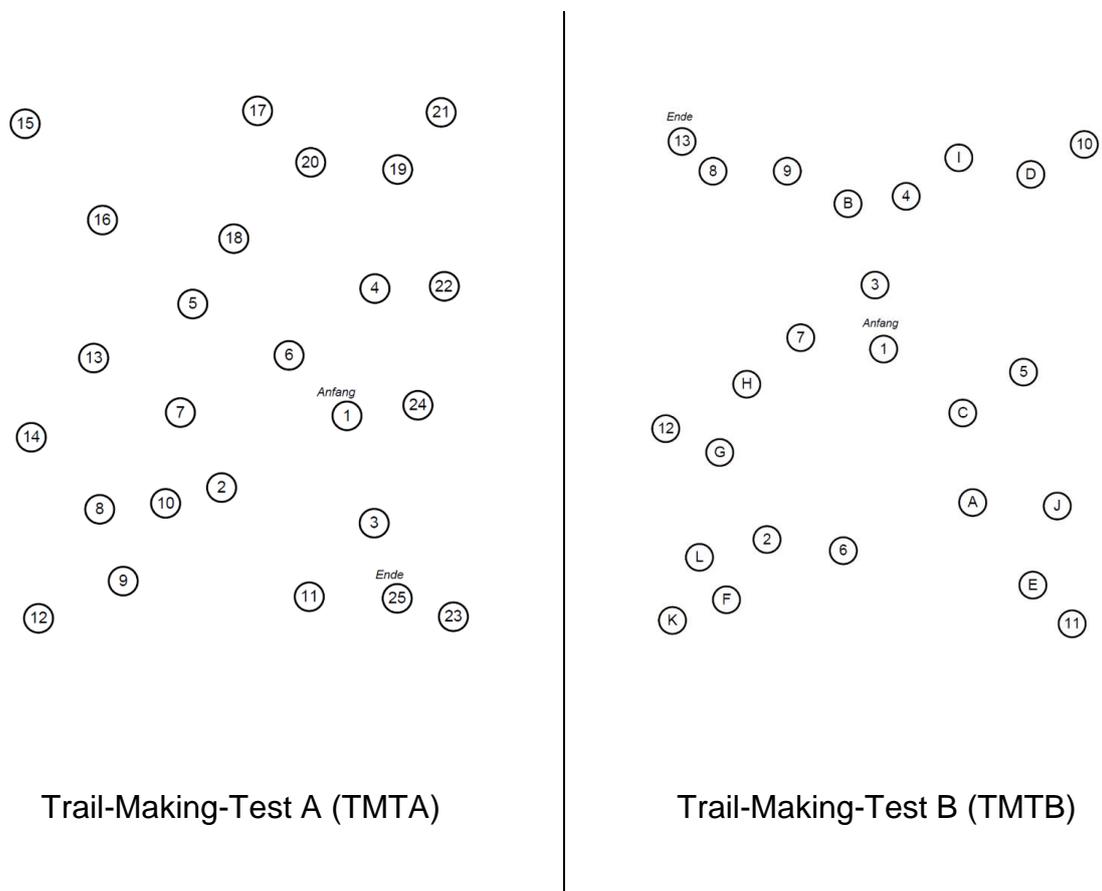


Abbildung 4: Trail-Making-Test

### 2.2.5. Wortschatztest (WST)

Aus einer Reihe von sechs Wortbildungen war nur eines ein reales Wort. Die Probanden mussten das reale Wort erkennen und durchstreichen. Es wurde zwar ausreichend Zeit zum Nachdenken gegeben, jedoch war es nicht erlaubt zu raten.

Beispiel: Renek – Sherk – Erenk – Kern – Nerk – Lersk

Für jedes richtig erkannte Wort erhielt man einen Punkt. Der erreichten Punktezahl lässt sich mittels einer dem Test zugehörigen Tabelle der Intelligenzquotient (IQ) für die verbale Intelligenz zuordnen (Schmidt und Metzler 1992).

### **2.3. Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)**

Die MRT ist eine nicht-invasive Bildgebungsmethode, die auf der Verwendung eines starken Magnetfeldes basiert und damit keine Belastung durch ionisierende Strahlung stattfindet (Pabst 2013). Aufgrund des starken Magnetfeldes sind ferromagnetische Gegenstände am und im Patienten (Herz-Schrittmacher, Implantate, etc.) Ausschlusskriterien für diese Untersuchung.

Der natürliche Eigendrehimpuls eines Protons wird als Kernspin bezeichnet und erzeugt ein messbares, magnetisches Feld. Wenn sich diese Protonen, z. B. am positiv geladenen Wasserstoffatom, in einem starken statischen Magnetfeld befinden, richten sich ihre Dreh-Achsen entlang der Feldlinien parallel und antiparallel aus (Längsmagnetisierung). Mittels eines kurzen Hochfrequenzimpulses werden die Protonen synchronisiert und der resultierende Vektor kippt um 90° im Winkel um. Die Protonen kreisen anfangs kohärent bzw. phasengleich, laufen aber, bedingt durch Magnetfeld-Inhomogenitäten im umliegenden Gewebe, in unterschiedlicher Geschwindigkeit transversal auseinander (Dephasierung) und klappen in den niedrigeren energetischen Zustand longitudinal zum Magnetfeld zurück. Dabei bezeichnet man die longitudinale Relaxationszeit als T1, also die Zeit bis die Protonen wieder in den niedrigeren Energiezustand zurückklappen, und die transversale Relaxationszeit – die Zeit bis zur Dephasierung – als T2. Beide Relaxationszeiten sind vom Gewebe und dadurch entstehende Magnetfeld-Inhomogenitäten abhängig, was einen Rückschluss auf die Zusammensetzung des untersuchten Objektes und die Berechnung verschiedener Kontraste ermöglicht (Pabst 2013).

In dieser Studie erfolgte die MRT-Aufnahme mit dem 3 Tesla Siemens Trio System Scanner® mit einer 12-Kanal-Spule am Berlin Center for Advanced Neuroimaging Charité Campus Mitte. Es wurde eine hochauflösende dreidimensionale T1-gewichtete Bildgebung mit einer „Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo

(MPRAGE)“-Sequenz (Eigenschaften: 192 sagittal slices; TR, 1.9 s; TE, 2.52 ms; flip angle, 9°; FOV, 256 // 256; matrix size, 256 // 256; 1 // 1 // 1 mm resolution; axially oriented 3D sequence) aufgenommen. Diese anatomische Aufnahme diente bei der PET-Datenanalyse der genauen Lokalisierung gemessener Signale.

## **2.4. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)**

Die Grundlage einer PET-Messung bildet der Tracer, eine Verbindung aus einer für die Untersuchung relevanten chemischen Substanz und einem Radionuklid, d.h. einem radioaktiven Atom wie [<sup>18</sup>F]. Nach Injektion des Tracers in den Körper setzt dieser in den natürlichen metabolischen Prozess der imitierten Substanz ein und verteilt sich im entsprechenden Organ. Das Radionuklid emittiert bei Zerfall ein Positron, welches bei Zusammentreffen auf ein Elektron aus der Umgebung zu zwei Photonen annihiliert wird, welche im 180°-Winkel vom Ort der Annihilation aus als Gammastrahlung ausgesandt werden. Diese Strahlung wird von ringförmig angebrachten Detektoren des PET-Scanners registriert und lässt auf die räumliche Verteilung des Tracers im Organismus schließen (Kauffmann et al. 2011).

### **2.4.1. PET-Datenerhebung**

Für die Messung wurde der Tracer FDOPA verwendet, der die gleichen Eigenschaften wie endogenes L-DOPA aufweist und in den Dopaminsyntheseweg aufgenommen wird. Die Messung erfolgte in der Nuklearmedizinischen Abteilung des Virchow-Klinikums der Charité mit dem Philips Gemini TF16 Time-of-Flight PET/CT-Scanner im 3D Modus und wurde stets morgens um ca. 08:00 Uhr durchgeführt. Die Probanden waren am Tag der Messung nüchtern, damit am Aminosäuren-Transporter, über den FDOPA die Blut-Hirn-Schranke passiert, die Konkurrenz durch andere Substrate verringert wird. Nach gesonderter Aufklärung durch einen Nuklearmediziner und schriftlicher Einverständniserklärung der Probanden, sowie Schwangerschaftsausschluss bei weiblichen Probandinnen am selben Morgen, wurde zunächst eine low-dose CT-Transmissionsmessung für die Attenuierungskorrektur durchgeführt. Der Kopf der Probanden war dabei durch Kissen fixiert, um größere Bewegungen zu vermeiden. Anschließend wurde den Probanden intravenös ein Bolus mit etwa 200 MBq FDOPA in

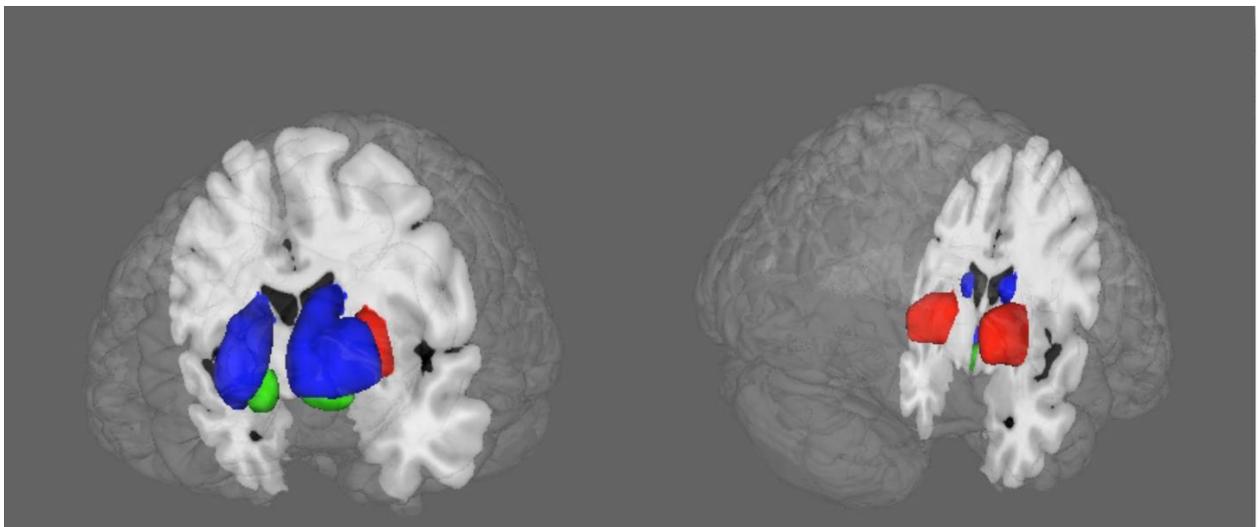
die V. mediana cubiti injiziert. Zeitgleich startete eine dynamische 3D "list-mode" PET-Aufnahme mit der Gesamtdauer von einer Stunde. Es wurden dabei 20 dynamische Frames mit progressiver Zeitdauer aufgezeichnet (3x 20s, 3x 1 min, 3x 2 min, 3x 3 min, 7x 5 min, 1x 6 min). Die Probanden wurden dazu angehalten, sich zu entspannen und wach zu bleiben.

#### **2.4.2. Weiterverarbeitung und Analyse der PET-Daten**

Die attenuierungskorrigierten Aufnahmen wurden mittels Bewegungskorrektur auf kleinere Kopfbewegungen korrigiert. Die Neuausrichtung der Aufnahmen wurde ab dem siebten Frame durchgeführt, da in den ersten sechs Frames keine ausreichenden anatomischen Anhaltspunkte ableitbar waren. Die Transformationsmatrix der Neuausrichtung von Frame 7 wurde auf die Frames 1-6 übertragen, um alle Bilder im gleichen anatomischen Raum zu positionieren. Eine Durchschnittsaufnahme aller 20 Frames wurde mit der individuellen anatomischen T1-Aufnahme aus der MRT-Messung zur genauen Lokalisation der Signale koregistriert. Die individuelle T1-Aufnahme wurde mittels Segmentierungsverfahren nach Ashburner und Friston (2005) in das Standardnormalgehirn des Montreal Neurological Institutes (MNI) räumlich normalisiert und die Normalisierungsparameter wurden auf alle Frames der PET-Messung übertragen, sodass eine anatomische Vergleichbarkeit der Aufnahmen aller Probanden ermöglicht wird.

Die Analyse der PET-Daten erfolgte mit dem Programm SPM8. Die Netto-Blut-Hirn-Clearance von FDOPA ( $K_i$ ) wurde aus den Frames zwischen der 20. und 60. Aufnahmeminute Voxel für Voxel unter Anwendung der linearen graphischen Analyse nach Gjedde-Patlak (Patlak und Blasberg 1985) unter der Annahme von irreversibel in präsynaptischen Vesikeln aufgenommenen FDOPA-Metaboliten quantifiziert. Dabei diente das Zerebellum als Referenzregion ohne nennenswerte DDC-Enzymaktivität, und somit ohne irreversibel gebundene FDOPA-Metaboliten. Es wird daher angenommen, dass die Radioaktivität im Zerebellum nur die Konzentration des FDOPA-Plasma-Metaboliten OMFD widerspiegelt, welcher die Blut-Hirn-Schranke überwindet und den hauptsächlichen Störfaktor für die Abbildung des [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorodopamin-Signals bildet (Kumakura und Cumming 2009). Die Zeit-Radioaktivitäts-Kurve (engl. time activity curve (TAC)) des Zerebellums definiert mit einer Standard-Maske (ohne Vermis) des Wake

Forest University (WFU) Pick-Atlas wurde als Inputfunktion von der TAC der einzelnen Voxel subtrahiert. Aus den voxelweise berechneten  $K_i$ -Karten wurden mittlere FDOPA- $K_i$ -Werte (in  $\text{ml g}^{-1} \text{min}^{-1}$ ) für die drei bilateralen ROIs der funktionellen Unterteilung des Striatums gebildet. Die ROIs wurden nach den Kriterien von Martinez et al. (2003) bestimmt. Sie beschreiben den limbischen, assoziativen und sensomotorischen Teil des Striatums (Alexander und Crutcher 1990, Martinez et al. 2003). Die verwendeten ROIs sind in Abbildung 5 dargestellt. Diese mittleren  $K_i$ -Werte beschreiben die maximale präsynaptische Dopaminsynthesekapazität aus FDOPA, aufgenommen aus dem Blut, in der jeweiligen Region.



**Abbildung 5:** Limbischer (grün), assoziativer (blau) und sensomotorischer (rot) Teil des Striatums. Frontalschnitt. Links: Ansicht von anterior. Rechts: Ansicht von posterior.

## 2.5. Kombination der PET- mit den kognitiven Daten

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Software-Programm SPSS Statistics 25. Zur Detektierung von Ausreißern wurden alle gemessenen Parameter zunächst standardisiert und Probanden mit Werten, die mehr als drei Standardabweichungen vom Mittelwert abwichen, wurden aus den Berechnungen exkludiert. Um die Anzahl statistischer Tests zu reduzieren wurde der Durchschnittswert der  $K_i$ -Werte der drei bilateralen ROIs gebildet, sodass man je einen  $K_i$ -Wert für das linke und das rechte Striatum erhielt. Diese beiden  $K_i$ -Werte wurden zunächst mit dem Digit-Span, als Maß für das Arbeitsgedächtnis, und am Ende explorativ mit den vier weiteren kognitiven Werten aus der Neuropsychologischen Testung (Wortliste, DSST, TMT, WST-IQ) einer

zweiseitigen Korrelationsanalyse nach Pearson bzw. bei fehlender Normalverteilung nach Shapiro-Wilk einer nichtparametrischen Korrelationsanalyse nach Spearman unterzogen. Mittels Bootstrapping-Verfahren wurden mit 1000 Stichproben zusätzlich die 95%-Konfidenzintervalle für eine bessere Aussagekraft berechnet. Bei einer signifikanten Korrelation von einer kognitiven Funktion mit einem der beiden Durchschnitts-K<sub>i</sub>-Werte wurde der jeweilige kognitive Parameter daraufhin mit den einzelnen K<sub>i</sub>-Werten der drei Subregionen der betroffenen Seite des Striatums auf Korrelationen analysiert. Unter der vorgenannten Hypothese, dass von allen kognitiven Funktionen spezifisch das Arbeitsgedächtnis mit der präsynaptischen Dopaminsynthesekapazität im Striatum positiv korreliert, erfolgten im nächsten Schritt – im Falle einer signifikanten Korrelation mit striatalen K<sub>i</sub>-Werten – gezielte partielle Korrelationsanalysen des Digit-Spans mit den infrage kommenden K<sub>i</sub>-Werten, unter Ausschluss des Einflusses anderer kognitiver Funktionen, gemessen mit den vier anderen kognitiven Werten, sowie des Alters und Geschlechts, welche allesamt als Kontrollvariablen dienten. Ein gängiges Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  wurde als signifikant gewertet. Zudem erfolgte eine post-hoc Poweranalyse zur Abschätzung der statistischen Teststärke der vorliegenden Studie.

### 3. Ergebnisse

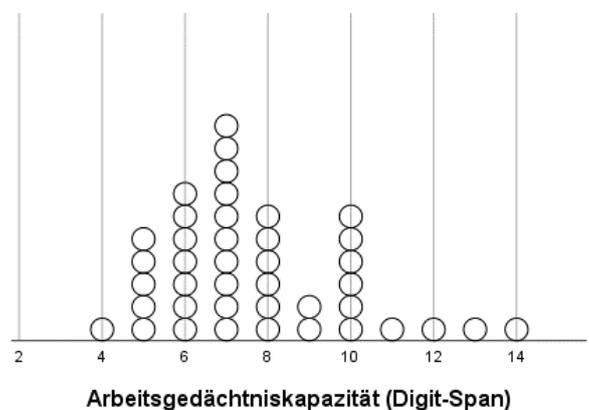
Die Tabelle 1 listet die Verteilung der neuropsychologischen Tests auf. Bei einem Probanden fehlten leider die Werte der Tests TMTA und TMTB, da die gestoppte Zeit nicht notiert wurde. Bei zwei anderen Probanden wurde das Ergebnis des WST-IQs nicht berücksichtigt, da Deutsch nicht ihre Muttersprache war. Alle anderen Werte wurden erfolgreich erhoben.

**Tabelle 1: Deskriptive Statistik**

|                             | N  | Minimum | Maximum | Mittelwert | Std.-Abweichung |
|-----------------------------|----|---------|---------|------------|-----------------|
| Alter                       | 42 | 20      | 50      | 29,43      | 7,239           |
| WST-IQ                      | 40 | 85      | 115     | 104,38     | 6,717           |
| Wortliste                   | 42 | 5       | 10      | 9,43       | 1,107           |
| Digit-Span                  | 42 | 4       | 14      | 7,69       | 2,268           |
| TMT                         | 41 | 8       | 99      | 30,85      | 18,951          |
| DSST                        | 42 | 49      | 123     | 82,10      | 15,242          |
| Stri_L                      | 42 | ,0127   | ,0205   | ,0151      | ,0013           |
| Stri_R                      | 42 | ,0129   | ,0178   | ,0152      | ,0011           |
| Aso_L                       | 42 | ,0108   | ,0197   | ,0133      | ,0014           |
| Aso_R                       | 42 | ,0122   | ,0173   | ,0152      | ,0013           |
| Limbi_L                     | 42 | ,0141   | ,0252   | ,0167      | ,0019           |
| Limbi_R                     | 42 | ,0115   | ,0193   | ,0157      | ,0017           |
| Senso_L                     | 42 | ,0122   | ,0173   | ,0152      | ,0013           |
| Senso_R                     | 42 | ,0118   | ,0189   | ,0146      | ,0014           |
| Gültige Werte (Listenweise) | 39 |         |         |            |                 |

**Abkürzungen:** WST-IQ = Wortschatztest-Intelligenzquotient, TMT = Trail-Making-Test, DSST = Digit-Symbol-Substitution-Test, Stri = gesamtes Striatum (Durchschnittswert der drei Subregionen), Aso = Assoziatives Striatum, Limbi = Limbisches Striatum, Senso = Sensomotorisches Striatum, angehängtes L oder R steht für die linke bzw. rechte Seite.

Der durchschnittliche verbale IQ, gemessen am Wortschatz bei 40 Probanden mit Deutsch als Muttersprache, betrug 104,4, wobei Werte zwischen 85 und 115 von maximal möglichen 115 Punkten erreicht wurden (s. Tabelle 1). Im Digit-Span erreichten die 42 Probanden Werte zwischen 4 und 14 von 14 möglichen Punkten (s. Abbildung 6). Mittels Shapiro-Wilk-Test wurde eine Normalverteilung ausgeschlossen



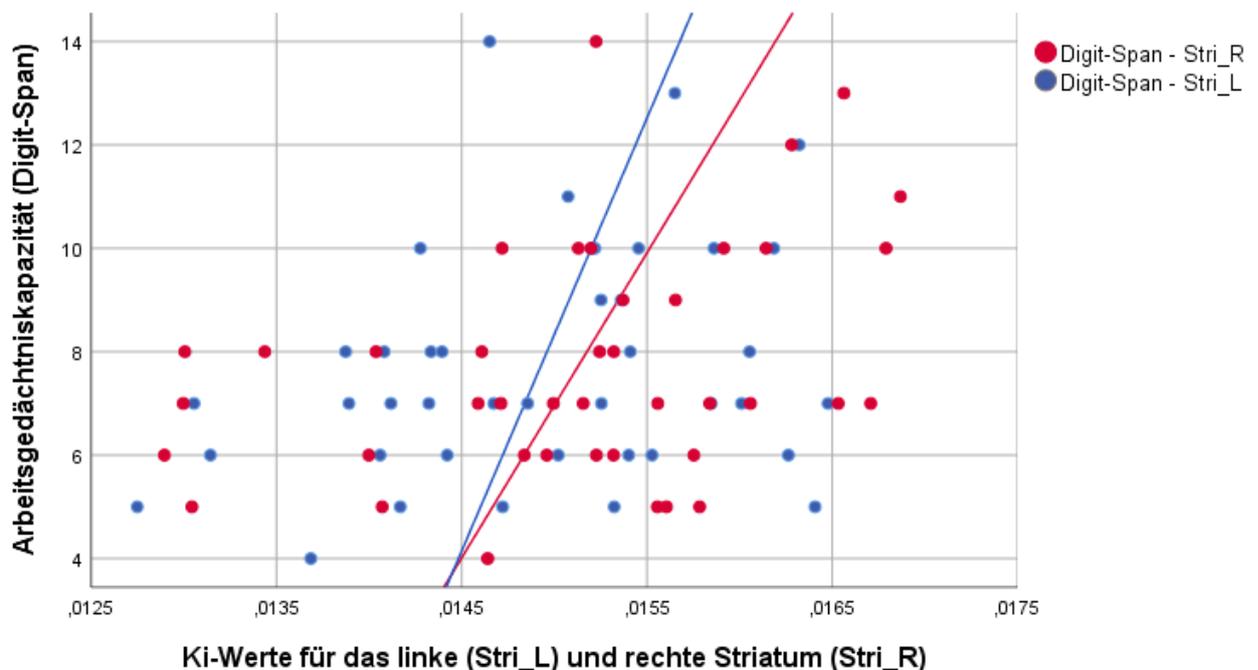
**Abbildung 6: Digit-Span Punktsäulen**

( $p=0,013$ ). Eine Standardisierung der Digit-Span-Ergebniswerte zeigte jedoch keinen Ausreißer von mehr als drei Standardabweichungen.

Die Standardisierung der  $K_i$ -Werte zeigte hingegen einen deutlichen Ausreißer in den Werten des rechten sensomotorischen (Z-Wert = 3,13), des linken assoziativen (Z-Wert = 4,49), des linken limbischen (Z-Wert = 4,56) und daher auch im kombinierten Wert des linken Striatums (Z-Wert = 4,29) bei einem einzigen Probanden. Da es sich in den vier Fällen um denselben Probanden handelte, wurde dieser folglich aus allen Analysen ausgeschlossen. Nach Ausschluss von diesem Probanden mit nicht erklärbar hohen Werten zeigte sich eine Normalverteilung der  $K_i$ -Werte im linken und rechten Striatum.

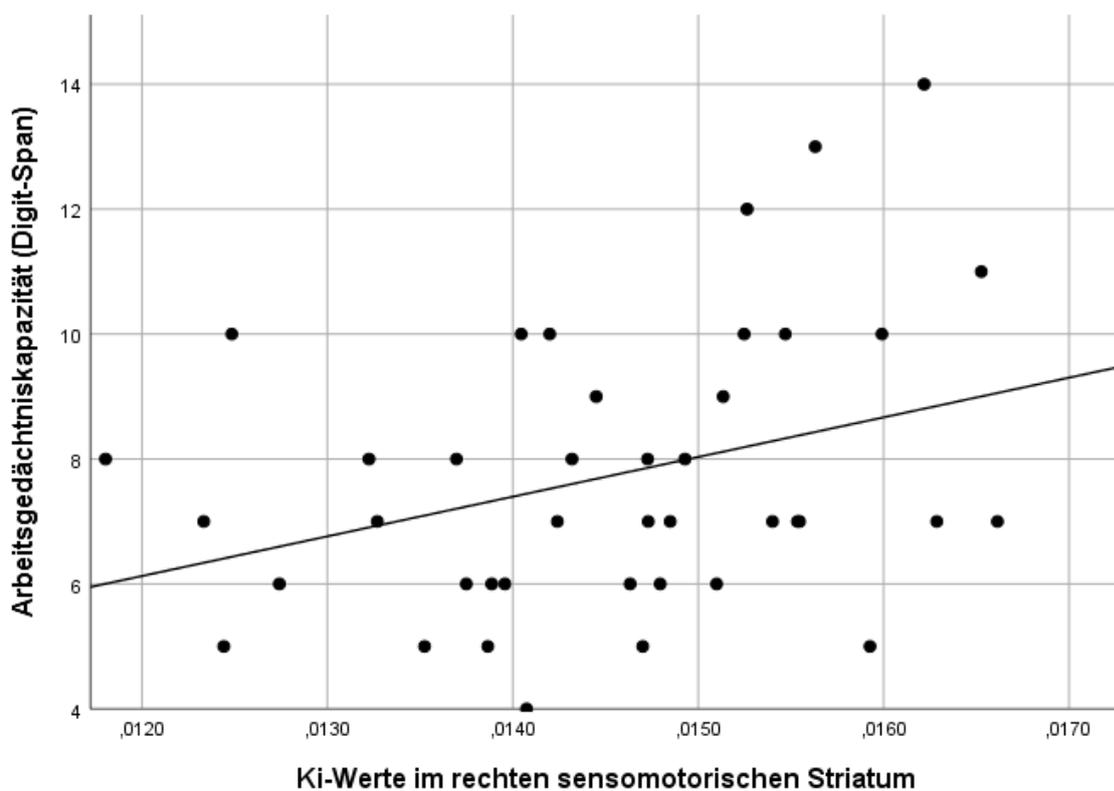
### 3.1. Zusammenhang zwischen striatalen $K_i$ -Werten und Arbeitsgedächtnis

Eine bivariate zweiseitige Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen dem Digit-Span und den zwei  $K_i$ -Werten des linken und rechten Striatums ergab eine signifikante positive Korrelation mit dem durchschnittlichen  $K_i$ -Wert im rechten Striatum ( $r=0,326$ ,  $p=0,037$ , CI: 0,037 – 0,600). Eine Korrelation mit dem linken Striatum war nicht signifikant ( $r=0,250$ ,  $p=0,115$ , CI: -0,046 – 0,521). Das Streudiagramm ist in Abbildung 7 dargestellt.



**Abbildung 7: Streudiagramm.** Rot sind die  $K_i$ -Werte des rechten Striatums (Stri\_R) im Verhältnis zu der Arbeitsgedächtniskapazität gemessen am Digit-Span. Blau zeigt entsprechend die  $K_i$ -Werte im linken Striatum (Stri\_L)

Im nächsten Schritt wurden Korrelationsanalysen der drei ROIs des rechten Striatums einzeln mit dem Digit-Span durchgeführt, um denjenigen funktionellen Abschnitt zu identifizieren, der mit dem Arbeitsgedächtnis assoziiert sein könnte. Diese zeigten, dass der Digit-Span nur mit dem rechten sensomotorischen Striatum signifikant korreliert ( $r=0,323$ ,  $p=0,039$ , CI: 0,044 – 0,593) und sich beide Grenzen des Konfidenzintervalls im positiven Bereich befinden, was für die Robustheit des Ergebnisses spricht. Abbildung 8 verdeutlicht die positive Korrelation. Korrelationen mit dem rechten limbischen ( $r=0,206$ ,  $p=0,197$ , CI: -0,100 – 0,472) und assoziativen Striatum ( $r=0,215$ ,  $p=0,176$ , CI: -0,089 – 0,502) erreichten keine Signifikanz.



**Abbildung 8: Höhere Ki-Werte im rechten sensomotorischen Striatum korrelieren mit höherer Arbeitsgedächtniskapazität.**

Eine partielle Korrelation des Digit-Spans mit den Ki-Werten des rechten Striatums als Ganzes bzw. des rechten sensomotorischen Anteils sollte den Einfluss des Alters, Geschlechts und anderer kognitiver Funktionen kontrollieren (WST-IQ, TMT, DSST, Wortliste). Darunter änderte sich das Signifikanzniveau weder für die Korrelation zwischen Digit-Span und dem gesamten rechten Striatum ( $r=0,406$ ,  $p=0,021$ , CI: 0,08 – 0,668) noch zwischen Digit-Span und dem rechten sensomotorischen Striatum ( $r=0,382$ ,

$p=0,031$ , CI: 0,02 – 0,641). Dieses Ergebnis impliziert die Unabhängigkeit der Korrelation der Arbeitsgedächtniskapazität mit der Dopaminsynthesekapazität im rechten Striatum von Alter, Geschlecht und allen anderen erhobenen kognitiven Funktionen.

### 3.2. Zusammenhang zwischen striatalen $K_i$ -Werten und weiteren kognitiven Funktionen

Explorativ wurden die vier weiteren kognitiven Parameter auf Zusammenhänge mit den  $K_i$ -Werten im Striatum untersucht. Nach Standardisierung dieser Parameter fielen die Werte der Wortliste zweier Probanden und ein TMT-Wert eines Probanden mit jeweils mehr als drei Standardabweichungen vom Mittelwert auf. Zudem lag bei den TMT- ( $p<0,001$ ) und Wortliste-Werten ( $p<0,001$ ) sowie bei WST-IQ ( $p=0,001$ ) keine Normalverteilung vor, sodass hierbei die nichtparametrische bivariate zweiseitige Korrelationsanalyse nach Spearman ohne Ausschluss der Ausreißer angewandt wurde. Eine parametrische zweiseitige Korrelationsanalyse nach Pearson wurde einzig im Falle von DSST durchgeführt, da hierbei eine Normalverteilung der Werte vorlag.

**Tabelle 2: Korrelationen zwischen striatalen  $K_i$ -Werten und kognitiven Funktionen**

|           |                         | Wortliste    | TMT   | DSST  | WST-IQ |       |
|-----------|-------------------------|--------------|-------|-------|--------|-------|
| Stri_L    | Korrelationskoeffizient | ,244         | ,051  | ,117  | ,126   |       |
|           | Signifikanz (2-seitig)  | ,124         | ,756  | ,466  | ,446   |       |
|           | N                       | 41           | 40    | 41    | 39     |       |
| Bootstrap | Verzerrung              | ,002         | -,005 | ,001  | -,001  |       |
|           | Std.-Fehler             | ,166         | ,177  | ,150  | ,159   |       |
|           | 95% Konfidenzintervall  | Unterer Wert | -,096 | -,311 | -,161  | -,209 |
|           |                         | Oberer Wert  | ,561  | ,384  | ,397   | ,429  |
| Stri_R    | Korrelationskoeffizient | ,088         | ,104  | ,032  | ,227   |       |
|           | Signifikanz (2-seitig)  | ,583         | ,524  | ,842  | ,165   |       |
|           | N                       | 41           | 40    | 41    | 39     |       |
| Bootstrap | Verzerrung              | ,001         | ,000  | ,000  | -,008  |       |
|           | Std.-Fehler             | ,148         | ,159  | ,137  | ,139   |       |
|           | 95% Konfidenzintervall  | Unterer Wert | -,193 | -,219 | -,251  | -,072 |
|           |                         | Oberer Wert  | ,371  | ,397  | ,300   | ,486  |

**Abkürzungen:** WST-IQ = Wortschatztest-Intelligenzquotient, TMT = Trail-Making-Test, DSST = Digit-Symbol-Substitution-Test, Stri = Striatum (Durchschnittswert der drei Subregionen), angehängtes L oder R steht für die linke bzw. rechte Seite.

Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den vier weiteren neuropsychologischen Testwerten und den striatalen  $K_i$ -Werten. Die Konfidenzintervalle schließen bei allen acht Tests die Null mit ein und unterstreichen damit die fehlende Signifikanz (s. Tabelle 2).

### **3.3. Poweranalyse**

Um die erreichte statistische Power abzuschätzen wurde eine post-hoc Poweranalyse durchgeführt. Mit dem bei der partiellen Korrelationsanalyse von Digit-Span und  $K_i$  des rechten Striatums erhaltenen Korrelationskoeffizienten  $r = 0,406$ , bei einem Alphaniveau von 0,05 und der verbliebenen Anzahl an Probanden  $n = 41$  ergab sich eine statistische Teststärke (Power,  $1-\beta$ ) von 0,7654. Bei dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0,382$  (für das rechte sensomotorische Striatum) erhielt man eine Power von 0,7077 (Hemmerich 2018). Für aussagekräftige Ergebnisse sollte eine Power von mindestens 0,8 angestrebt werden (Cohen 1988), welche in der vorliegenden Studie erst bei einer Effektstärke von 0,41 erreicht wäre. Abhängig von der Effektstärke, die hier mit dem Korrelationskoeffizienten geschätzt wurde, erreicht diese Studie mit der Anzahl der Probanden keine hinreichende Power.

## **4. Diskussion**

Ziel der Studie war es, Zusammenhänge von dopaminergem Neurotransmission im Striatum, gemessen mit der präsynaptischen Dopaminsynthesekapazität mittels FDOPA-PET, und behavioral gemessener kognitiver Leistung zu untersuchen. Im Folgenden werden die Resultate dieser Arbeit gedeutet und in Verhältnis zu den Ergebnissen anderer Studien gesetzt, es werden die Unterschiede diskutiert und die Limitationen des Studiendesigns und der Methodik evaluiert. Ein Ausblick in zukünftige Untersuchungen rundet dieses Kapitel ab.

### **4.1. Hauptergebnis**

Es wurde ein signifikanter positiver linearer Zusammenhang zwischen der Dopaminsynthesekapazität im rechten Striatum, speziell im sensomotorischen Teil, und der Arbeitsgedächtniskapazität, gemessen mittels Digit-Span, bei gesunden jungen Probanden (n=41) festgestellt. Der Zusammenhang ist unabhängig von Alter, Geschlecht und der Performance in den vier weiteren erhobenen kognitiven Funktionen (Kurzzeitgedächtnis mittels Wortliste, assoziatives Lernen mittels DSST, kognitive Flexibilität mittels TMT und verbale Intelligenz mittels WST). Die statistische Power der Studie liegt etwa bei 0,71-0,77.

### **4.2. Überprüfung der Hypothese**

Bei den kognitiven Leistungen wurde der Fokus insbesondere auf das Arbeitsgedächtnis gelegt, da seine Funktionen auf fronto-striatale neuronale Verbindungen beruhen (Klanker et al. 2013) und die Theorie besteht, dass das Striatum das Tor zum Arbeitsgedächtnis darstellt (Frank et al. 2001). Außerdem wurden in Vorstudien bereits viele positive Zusammenhänge der Arbeitsgedächtnisleistung mit dopaminergem Neurotransmission in verschiedenen Teilen des Striatums beschrieben (Cools et al. 2008, Landau et al. 2008, Sawamoto et al. 2008, Clatworthy et al. 2009, Rieckmann et al. 2011, Slagter et al. 2012, Schabram et al. 2014). Aufgrund dessen wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein Zusammenhang zwischen striataler Dopaminsynthesekapazität und der anhand einer neuropsychologischen Aufgabe

objektivierten Arbeitsgedächtniskapazität besteht. Zudem wurde untersucht, ob andere erhobene kognitive Funktionen wie das Kurzzeitgedächtnis, die verbale Intelligenz, assoziatives Lernen und kognitive Flexibilität einen Zusammenhang zur striatalen Dopaminsynthesekapazität zeigen. Die Hypothese wurde damit bestätigt, dass die Korrelation mit dem Arbeitsgedächtnis als einzige signifikant war und auch beide Konfidenzintervallgrenzen nur hier im positiven Bereich lagen. Alle anderen kognitiven Funktionen wiesen keinerlei Korrelationen mit der Dopaminsynthesekapazität im rechten oder linken Striatum auf, auch zeigten sie anhand partieller Korrelationsanalysen keinen Einfluss auf den Zusammenhang von Arbeitsgedächtnis und rechtem Striatum, was die Bestätigung der Hypothese bekräftigt.

#### **4.3. Funktionen des Arbeitsgedächtnisses korrelieren mit striataler Dopaminsynthesekapazität**

Andere Studien, die kognitive Funktionen und die Dopaminsynthesekapazität im Striatum mittels PET auf Zusammenhänge untersuchten, haben dabei nicht die funktionelle, sondern die rein anatomische Unterteilung des Striatums zur genaueren Lokalisation verwendet. So waren Zusammenhänge der Arbeitsgedächtniskapazität mit  $K_i$  im linken (Cools et al. 2008) oder bilateralen NC (Landau et al. 2008) festgestellt worden. Beide zitierten Studien verwendeten eine Listening-Span-Aufgabe, die ähnlich wie der Digit-Span die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses misst. Teile des NC sind auch im dorsolateral gelegenen sensomotorischen Striatum enthalten (McCutcheon et al. 2019), was eine teilweise Übereinstimmung mit dem Hauptergebnis dieser Studie bedeutet, jedoch wurde der positive Zusammenhang in der vorliegenden Studie mit dem rechten und nicht mit dem linken Striatum gefunden. Eingeschlossen wurden in der vorliegenden Studie außerdem junge Probanden mit einem Durchschnittsalter von 29,4 Jahren, während bei Landau et al. (2008) die Probanden durchschnittlich 67,1 Jahre alt waren, was die Vergleichbarkeit einschränkt, da altersbedingte Veränderungen am dopaminergen System und an kognitiven Leistungen bereits vielfach beschrieben wurden (Cumming und Gjedde 1998). In beiden genannten Studien wurde die Dopamin-Vorstufe FMT und nicht FDOPA als Tracer eingesetzt. In einer Studie, die Patienten mit Morbus Parkinson mit gesunden Kontrollen verglich, wurde eine positive Korrelation des Digit-Spans mit dem FDOPA- $K_i$ -Wert im NC bei Patienten, aber nicht bei Gesunden festgestellt

(Rinne et al. 2000). Auch Studien von Meyer-Lindenberg et al. (2002) und Vernaleken et al. (2007) fanden keinen signifikanten Zusammenhang von FDOPA-Ki im Striatum und der Arbeitsgedächtnis-Performance bei Gesunden, was im Widerspruch zum Ergebnis der vorliegenden Studie steht. Diese fünf genannten Studien stellen, soweit bekannt, die einzigen Vorarbeiten dar, die mittels FDOPA- oder FMT-PET den Zusammenhang zwischen striataler dopaminerger Neurotransmission und Funktionen des Arbeitsgedächtnisses bei Gesunden untersuchten. Die Stichproben lagen zwischen sechs und 23 Probanden, sodass die Power höchstwahrscheinlich bei allen Studien – unter der Annahme einer ähnlichen Effektstärke wie in der vorliegenden Studie – zu gering war. Mittels FDOPA und FMT lässt sich die präsynaptische Dopaminsynthese- und Speicherkapazität nachvollziehen. Dennoch sind auch diese beiden Marker für unterschiedliche Aspekte des präsynaptischen Dopamins sensitiv (Howes et al. 2012). Andere Tracer, die in nachfolgend verglichenen Studien zum Einsatz kamen, messen entsprechend andere Aspekte des dopaminergen Systems und erschweren damit die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Studie. Berry et al. (2017) untersuchten den Zusammenhang zwischen verschiedenen Dopamin-Markern bei Gesunden, speziell zwischen Dopaminsynthesekapazität mittels FMT und D2/D3-Rezeptor-Bindungspotenzial mittels RAC sowie die Dopaminakkumulation im synaptischen Spalt nach oraler Methylphenidat-Einnahme mittels RAC. Sie fanden eine positive Korrelation zwischen FMT-Ki und RAC-Bindungspotenzial (ohne Methylphenidat), d.h. eine höhere präsynaptische Dopaminsynthesekapazität ging mit niedrigerer Dopaminverfügbarkeit im synaptischen Spalt einher. Zwischen der erhöhten Dopaminverfügbarkeit im synaptischen Spalt nach Methylphenidat-Einnahme (gemessen am erniedrigten RAC-Bindungspotenzials relativ zum Bindungspotenzial vor Einnahme) und der Dopaminsynthesekapazität wurden jedoch keine Zusammenhänge gefunden. Diese Studie mit 40 Gesunden und hinreichender Power deutet darauf hin, dass Tracer und Messmethoden, die unterschiedliche Aspekte des dopaminergen Systems untersuchen, keine gemeinsame Basis zur Vergleichbarkeit bieten.

Reeves et al. (2005) beschreiben in ihrer Untersuchung eine negative Korrelation von D2/D3-Rezeptorverfügbarkeit im rechten NC und der Performance des Arbeitsgedächtnisses. Auch Lövdén et al. (2018) fanden in einer von drei Subgruppen eine negative Korrelation von D2/D3-Rezeptorverfügbarkeit mit kognitiver Performance (inkl. Arbeitsgedächtnisleistung), jedoch im gesamten Striatum. Beide untersuchten die

Dichte des Dopaminrezeptorbesatzes mittels RAC-PET. Dass aber die Verfügbarkeit von Dopaminrezeptoren im Striatum auch positiv mit der Arbeitsgedächtnis-Performance korrelieren kann, zeigten Mehta et al. (2005), Slagter et al. (2012), Nour et al. (2019) und Sawamoto et al. (2008), bei letzterem sogar im dorsalen NC, welches dem sensomotorischen Striatum am ehesten entspricht.

In der vorliegenden Studie zeigte sich der Zusammenhang von Arbeitsgedächtniskapazität und  $K_i$  im rechten sensomotorischen Striatum relativ unabhängig vom Alter der Probanden, was wiederum von jenen Vorbefunden gestützt wird, dass bei zunehmendem Alter sowohl die Performance des Arbeitsgedächtnisses sich verschlechtert als auch parallel dazu die Dopaminverfügbarkeit im NC (Bäckman et al. 2011) oder im Striatum insgesamt (Erixon-Lindroth et al. 2005) abnimmt. Jedoch wurden auch in diesen Vorstudien unterschiedliche Tracer eingesetzt, was die Vergleichbarkeit limitiert.

#### **4.4. Die kognitive Flexibilität zeigt keinen Zusammenhang mit der Dopaminsynthesekapazität im Striatum**

Der fehlende Zusammenhang zwischen  $K_i$  im Striatum und kognitiver Flexibilität, gemessen am TMT, steht im Widerspruch zu den Arbeiten von Schabram et al. (2014) und Vernaleken et al. (2007), in denen bessere Ergebnisse in TMTB mit höheren  $K_i$ -Werten im Putamen korrelierten, wobei dieser Effekt in der letzteren Studie nach Korrektur auf multiples Testen nicht mehr signifikant war. Dass die Stichprobe in diesen beiden Studien kleiner ist ( $n=20$  und  $n=11$ ), der Rohwert von TMTB als Maß für kognitive Flexibilität mit sensomotorischer Geschicklichkeits-Komponente verwendet und das Putamen in der vorliegenden Studie nicht einzeln untersucht wurde, könnte erklären, warum sich dieser Befund hier nicht reproduzieren ließ. Mittels TMTB lässt sich die Geschwindigkeit und Fähigkeit messen, zwischen zwei verschiedenen Sequenzen hin und her zu wechseln. Der TMTB ist zwar sehr sensitiv für Defizite der kognitiven Flexibilität, jedoch spielt die Aufrechterhaltung der Sequenzen – eine Funktion des Arbeitsgedächtnisses – kaum eine Rolle bei der Performance im Test (Kortte et al. 2002), was das Ergebnis der vorliegenden Studie dahingehend stützt, dass auch nach Kontrolle des Einflusses von TMT die Korrelation zwischen Arbeitsgedächtniskapazität und striataler  $K_i$  signifikant blieb. Sieht man jedoch Stabilität und Flexibilität als die zwei

Hauptfunktionen des Arbeitsgedächtnisses an, von denen die Flexibilität im TMT miterfasst wird, scheint eine fehlende Korrelation zwischen striatalen Ki-Werten und TMT im Widerspruch zum vorliegenden Hauptergebnis zu stehen. Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass die im TMT gemessene kognitive Flexibilität lediglich die Fähigkeit zum Wechseln zwischen zwei Sequenzen beschreibt, während die Flexibilität als Funktion des Arbeitsgedächtnisses insbesondere dadurch gekennzeichnet ist, gespeicherte Informationen zu manipulieren und neue, relevante Informationen in das Arbeitsgedächtnis zu integrieren. Letzteres wird durch das sog. Gating als Funktion des Striatums ermöglicht (s. 4.7. Flexibles Gating durch das Striatum).

#### **4.5. Sensomotorische Rekrutierung als kognitives Modell des Arbeitsgedächtnisses**

Aufgrund der starken anatomischen Vernetzung des assoziativen Striatums mit dem dorsolateralen PFC würde man vermuten, dass Funktionen des Arbeitsgedächtnisses am ehesten mit der Dopaminsynthesekapazität des assoziativen Striatums korrelieren. Dahingegen scheint eine Korrelation von Funktionen des Arbeitsgedächtnisses mit der Dopaminsynthesekapazität im sensomotorischen Striatum, wie in der vorliegenden Studie gezeigt, im Hinblick auf die Verbindungen dieser Subregion mit sensorischen und motorischen Arealen eher ungewöhnlich. Wenn man sich jedoch mit dem Konzept des Arbeitsgedächtnisses als aktiven Speicher befasst, stößt man auf zwei größere kognitive Modelle für das Arbeitsgedächtnis, die auf der Annahme basieren, dass die gezielte Lenkung der Aufmerksamkeit auf interne Darstellungen, z. B. aus dem Langzeitgedächtnis bekannte Buchstaben und Zahlen oder sensorische und motorische Wahrnehmungen, die kurzzeitige Speicherung von Informationen im Arbeitsgedächtnis ermöglicht. Eines dieser Modelle stellt die sensomotorische Rekrutierung dar, bei der die sensomotorischen Systeme nicht nur die Informationen aufnehmen, sondern auch dazu beitragen, diese über kurze Zeit aktiv aufrechtzuerhalten (D'Esposito und Postle 2015). Die beim Digit-Span präsentierten Zahlenreihen wurden von den Probanden nur gehört, sodass auditive Reize dazu beigetragen haben könnten, die Ziffern so lange zu speichern, bis sie wiedergegeben werden mussten. Vor diesem Hintergrund erscheint die hier gezeigte Korrelation im sensomotorischen Striatum sinnvoll.

#### 4.6. Frontalkortikaler Einfluss auf die dopaminerge Neurotransmission

Die vorliegenden Korrelationen beschreiben selbstverständlich keine Kausalität. Es bleibt außerdem unklar, ob eine höhere striatale Dopaminsynthesekapazität aus FDOPA zu besseren frontalkortikalen Funktionen wie das Arbeitsgedächtnis führt oder andersherum, also ein Prozess von oben nach unten (top-down).

In der Studie von Meyer-Lindenberg et al. (2002) wurde ein verminderter zerebraler Blutfluss im dorsolateralen PFC während einer Arbeitsgedächtnis-Aufgabe, sowie eine schlechtere Performance in dieser, bei gleichzeitig erhöhter striataler FDOPA-K<sub>i</sub> bei Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen festgestellt. Darin wird diskutiert, ob der Einfluss von exzessiver dopaminergener Funktion im Striatum über ein gestörtes Gating-Mechanismus eine mögliche Ursache für die schlechtere präfrontale Funktion ist, oder ob kortikale Projektionen zum Mesencephalon über einen Feedback-Mechanismus zu einer Enthemmung von dopaminergener Neurotransmission im Striatum führen, da bei der Schizophrenie der kortikale dopaminerge Tonus erniedrigt ist (Grace 1991, Meyer-Lindenberg et al. 2002). Es scheint jedoch, dass diese gegensätzliche Regulierung von präfrontaler Aktivierung und striataler Dopamintransmission aufgrund des pathologischen Zustands der Schizophrenie stattfindet. Vernaleken et al. (2007) beschreiben bei Gesunden eine positive Korrelation von Kognition und FDOPA-K<sub>i</sub> im Mesencephalon, welche konsistent ist mit dem Zusammenhang zwischen striataler Dopaminsynthesekapazität und frontalkortikaler kognitiver Funktionen. Eine stärkere präfrontale Aktivierung im fMRT während der Durchführung einer Arbeitsgedächtnis-Aufgabe korrelierte auch bei Fusar-Poli et al. (2010) mit FDOPA-K<sub>i</sub> im assoziativen Striatum bei Gesunden. In ihrer Studie haben sie aber zusätzlich auch Testpersonen mit hohem Risiko zur Entwicklung einer Psychose innerhalb der nächsten zwei Jahre klinisch identifiziert und in die Untersuchung eingeschlossen. Diese zeigten, kongruent zu dem Ergebnis von Meyer-Lindenberg et al. (2002), eine negative Korrelation zwischen der insgesamt erhöhten striatalen K<sub>i</sub>, auch hier in der assoziativen Subregion, und präfrontaler Aktivierung, die insgesamt erniedrigt war und mit schlechterer Performance einherging. Die Lokalisation der Aktivierung im fMRT war im lateralen PFC, welches mittels fronto-striataler Schleifen mit dem assoziativen Striatum anatomisch verbunden ist (Alexander et al. 1986), was auch den Befund erklärt, dass die Abnormitäten in beiden Arealen bei der Risikogruppe im Vergleich zu den Gesunden direkt miteinander in Verbindung stehen, also je höher das K<sub>i</sub> im assoziativen Striatum, desto geringer die

lateral-präfrontale Aktivierung (Fusar-Poli et al. 2010). Auch hier wird nicht geklärt, ob die Abnormität im lateralen PFC die im assoziativen Striatum bedingt oder andersherum.

Aus Tierstudien ist bekannt, dass Läsionen im medialen PFC die dopaminerge Neurotransmission im Striatum verändern (Flores et al. 1996, Bennay et al. 2004) und dies suggeriert, dass die dopaminerge Innervation des Striatums indirekt vom medialen PFC über das Mesencephalon beeinflusst wird. Auch Cools (2019) beschreibt den medialen frontalen Kortex als Regulator der dopaminergen Projektionen aus dem Mesencephalon, genauer aus der SNc und dem VTA, abhängig von einer im frontalen Kortex erfolgten Bewertung der Informationen aus der Umgebung, um demnach zu entscheiden, ob ein Einsatz kognitiver Arbeit lohnenswert ist. Vom medialen frontalen Kortex aus werden also die dopaminergen Projektionen des Mesencephalons zum PFC und Striatum in ihrem Grundtonus beeinflusst und das Arbeitsgedächtnis entsprechend in Richtung Aufrechterhaltung oder Aktualisierung gelenkt, was einer top-down-Kontrolle entspricht.

Zusammengefasst bedeutet das, dass die Kontrolle der striatalen und präfrontalen dopaminergen Neurotransmission im Mesencephalon erfolgt, welches wiederum von frontalkortikalen Regionen reguliert wird, und dass diese Regelkreise einen wichtigen Einfluss auf kognitive Funktionen haben. Die präfrontale Aktivierung und damit auch Funktionen des Arbeitsgedächtnisses könnten zudem durch den Gating-Mechanismus im Striatum beeinflusst werden, auf welchen im Folgenden näher eingegangen wird.

#### **4.7. Flexibles Gating durch das Striatum**

Der Gating-Mechanismus besagt, dass das Striatum für die Implementierung von neuen Informationen ins Arbeitsgedächtnis verantwortlich ist, indem es das Tor für relevante Informationen öffnet und für irrelevante schließt (Frank et al. 2001, Hazy et al. 2007). Basierend darauf lässt sich die vorliegende Korrelation zwischen der Performance im Digit-Span und striataler  $K_i$  insofern erklären, dass für die Aufnahme der gehörten Ziffern in das Arbeitsgedächtnis eine schnell hintereinander folgende Aktualisierung aufgrund neuer relevanter Informationen stattfinden musste. Die Digit-Span-Aufgabe erfordert also eine schnelle flexible Aktualisierung des Arbeitsgedächtnisses und damit eine starke Aktivierung des Gating-Mechanismus, dessen Leistung im Hinblick auf das vorliegende Ergebnis von der Dopaminsynthesekapazität abhängig zu sein scheint.

Bei der Gating-Funktion spielt die dopaminerge Neuromodulation im Striatum eine entscheidende Rolle, indem sie die Aktivität von „Go“- und „No-Go“-Signalwegen reguliert, ähnlich wie in Gating-Modellen zur Kontrolle extrapyramidaler Motorik in den Basalganglien (Gurney et al. 2001). Dabei wird durch das Striatum nicht nur die Eingabe ins Arbeitsgedächtnis, sondern auch die Ausgabe kontrolliert, indem die top-down-Projektion des PFCs in sensorische Regionen im posterioren Kortex reguliert, und damit die Aufmerksamkeit gezielt auf eine von allen präsentierten Informationen gelenkt wird, um dadurch nachfolgende Aktionen zu bestimmen (Cools 2019).

Eine große Anzahl von Untersuchungen an Tieren und Menschen stützen die These, dass striatales Dopamin die flexible Anpassung und Aktualisierung, während präfrontales Dopamin die Aufrechterhaltung, Stabilisierung und den Schutz vor Ablenkung fördert, sowie dass diese beiden dopaminergen Systeme gegensätzlich agieren und eine Verbesserung der einen zugleich eine Verschlechterung der anderen Funktion bedeutet (Roberts et al. 1994, Rogers et al. 1998, Meyer-Lindenberg et al. 2002, Moustafa et al. 2008, Cools et al. 2010). Entsprechende Wirkungen zeigten sich auch in Studien, in denen Bromocriptin und Cabergolin als D2-Rezeptoragonisten die Flexibilität auf Kosten der Stabilität verbesserten (Frank und O'Reilly 2006, Cools und D'Esposito 2011, Broadway et al. 2018), während Sulpirid als D2-Rezeptorantagonist für einen stärkeren Schutz vor Ablenkung und gleichzeitig einer verschlechterten Flexibilität sorgte (Mehta et al. 2004).

Wie einleitend erwähnt, hängt der Effekt von dopaminergen Pharmaka auf kognitive Performance von der Dopamin-Basisaktivität im Striatum bzw. PFC ab und gleicht im Zusammenhang einer invertierten U-Kurve (Cools und D'Esposito 2011). Das Verhältnis von präfrontaler Aktivierung während der Durchführung einer Arbeitsgedächtnis-Aufgabe und striataler FDOPA-K<sub>i</sub> glich bei Fusar-Poli et al. (2010) ebenfalls einer invertierten U-Kurve, sodass stärkere präfrontale Aktivierung mit geringerer striataler Dopaminsynthesekapazität einherging und andersherum. Dieser Zusammenhang konnte dort nur deshalb dargestellt werden, da zusätzlich zu den gesunden Probanden auch Testpersonen mit hohem Risiko zur Entwicklung einer Psychose untersucht wurden, welche insgesamt höhere K<sub>i</sub>-Werte bei schlechterer Performance aufwiesen. Es wird folglich angenommen, dass für eine optimale Performance kognitiver Kontrolle ein optimales Niveau an dopaminergem Basisaktivität im Striatum existiert. Sowohl weniger

als auch mehr dopaminerge Aktivität im Striatum sorgen für eine schlechtere Performance.

Die Schwierigkeit bei der Digit-Span-Aufgabe besteht also darin, ein Gleichgewicht zwischen Flexibilität und Stabilität zu finden, sodass möglichst viele neue Zahlen ins Arbeitsgedächtnis gespeichert, während möglichst viele bestehende Zahlen darin aufrechterhalten werden können. Während des flexiblen Gatings im Striatum wird die Stabilität im PFC gestört, sodass aktiv gespeicherte Informationen anfällig für Ablenkung und Verluste sind. Daraus lässt sich schließen, dass die Performance in der Digit-Span-Aufgabe, die sowohl flexibles Aktualisieren als auch stabilisierendes Aufrechterhalten des Arbeitsgedächtnisses prüft, nicht etwa von der striatalen Dopaminsynthesekapazität per se abhängt, sondern von der Fähigkeit, ein optimales dynamisches Gleichgewicht zwischen striataler und präfrontaler dopaminergem Aktivierung, und somit zwischen Flexibilität und Stabilität zu finden.

#### **4.8. Limitationen durch Studiendesign und Methodik**

Mit der Stichprobe von 41 Probanden (nach Ausschluss eines Ausreißers) und einer Effektstärke von etwa 0,382-0,406 (gemessen am Korrelationskoeffizienten) lag die erreichte Power der Studie etwa bei 0,71-0,77, sodass Aussagen aufgrund der vorliegenden Befunde nur mit Vorsicht allgemein übertragbar sind.

Vorstudien nutzten bisher hauptsächlich die anatomische Unterteilung des Striatums, was die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Studie erschwert. Es ist zwar naheliegend, die funktionelle Unterteilung des Striatums zu verwenden, wenn Einflüsse auf bestimmte Funktionen untersucht werden, jedoch bietet die aktuelle Studienlage noch wenig Informationen zu den umfassten Funktionen dieser Subregionen. Auch bei der anatomischen Unterteilung des Striatums zeigen Studien zahlreiche unterschiedliche Ergebnisse auf die Fragestellung hin, welche striatalen Areale einzelnen kognitiven Funktionen zugrunde liegen könnten. Das assoziative Striatum dient zudem als Verbindungs- und Kontrollzentrum, in dem alle kortiko-striatalen Regelkreise miteinander kommunizieren (Averbeck et al. 2014, Choi et al. 2017), was seine mögliche Involvierung in allen striatalen Funktionen bedeuten könnte. Es ist daher möglich, dass die funktionelle Unterteilung in Zukunft noch modifiziert wird, zumal bereits in einer früheren Arbeit eine mögliche vierte funktionelle Region diskutiert wurde (Hunnicutt et al. 2016).

Zur Reduktion der Anzahl an Tests auf ein Drittel wurden die  $K_i$ -Werte der drei funktionellen Subregionen zusammengefasst in jeweils ein Gesamt- $K_i$  für die linke und rechte Seite. Dadurch verschwimmen zweifelsohne die Effekte der funktionellen Spezialisierung der einzelnen Regionen ineinander, wodurch mögliche Korrelationen unentdeckt geblieben sein könnten. Die Wahl für ein Gesamt- $K_i$  war das Ergebnis einer Abwägung zwischen dem Verlust von dezenten subregionalen Unterschieden und der Gefahr einer Alphafehler-Kumulation.

Ein weiterer Punkt, der die Vergleichbarkeit mit anderen Studien erschwert, ist die Wahl des Tracers, der in diesem Fall die Enzym-Aktivität der striatalen DDC, also die Dopaminsynthesekapazität annähernd abbildet. Andere hier verglichene Studien verwendeten teilweise Tracer, die andere Anteile des dopaminergen Systems messen. Auch im Falle von anderen Dopamin-Vorstufen, wie FMT, sorgen metabolische Unterschiede zwischen den Tracern für eine mangelnde Vergleichbarkeit. Nach der Wahl des Tracers spielt die Wahl des Analyse-Modells eine Rolle. In dieser Studie wurde die einfache, robuste lineare graphische Analyse (Patlak und Blasberg 1985) gewählt, die aber im Vergleich zum reversiblen „inlet & outlet“-Modell (Kumakura et al. 2007) die Komplexität der wahren physiologischen Abläufe nicht gut genug abbildet (Kumakura und Cumming 2009).

Die neuropsychologische Testung erfolgte separat, zu einem anderen Zeitpunkt als die PET-Messung. Sie erfasste damit nur allgemeine Leistungsfähigkeiten in den jeweiligen kognitiven Domänen, ohne eine direkte Beziehung zu spezifischen neuronalen Aktivierungen während der Durchführung dieser Aufgaben aufzuzeigen. Eine bessere Möglichkeit, den Zusammenhang von Kognition und Aktivierungen neuronaler Areale bzw. dopaminergem Neurotransmission zu beobachten, bieten kognitive Aufgaben, die während einer fMRT- oder PET-Messung gelöst werden.

#### **4.9. Ausblick**

Aus bisheriger Literatur sind zahlreiche Hinweise auf Zusammenhänge von striataler dopaminergem Neurotransmission und kognitiver Kontrolle, insbesondere durch das Arbeitsgedächtnis, zu entnehmen. Die Theorie der invertierten U-Kurve zur Darstellung dieses Zusammenhangs und die daraus resultierende These, dass ein Optimum für das Niveau dopaminergem Neurotransmission im Striatum und dadurch dann auch für

kognitive Leistung existiert, müsste in breit gestreuten Stichproben von Gesunden mit einer großen Spannweite an kognitiver Leistungsfähigkeit untersucht werden. Der Einfluss von pathologischen Veränderungen auf diesen Zusammenhang soll durch den Ausschluss von Risikogruppen oder gar Patienten minimiert werden.

Die funktionelle Unterteilung des Striatums sollte zudem besser erschlossen und verstanden, um dann von zukünftigen Studien einheitlich verwendet zu werden, sodass Ergebnisse miteinander vergleichbar sind. Messmethoden des dopaminergen Systems erschweren zwar aufgrund ihrer Vielfältigkeit die Vergleichbarkeit der Ergebnisse, jedoch bergen sie so auch Möglichkeiten einer Untersuchung von verschiedenen Blickwinkeln aus, die zu einem allumfassenden Verständnis der Vielzahl an Facetten des dopaminergen Systems und seiner Relation zur Kognition führen. Zukünftige Studien, die zum besseren Verständnis dieser Beziehung beitragen möchten, sollten zudem größere Stichproben einbeziehen, sodass auch bei kleineren Effektstärken aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können. Nicht zu vergessen, dass auch ohne PET-Messungen zahlreiche Studien den Zusammenhang von Kognition und dopaminergem Neurotransmission untersuchten, beispielsweise über medikamentöse Manipulation oder durch Genanalysen. Diese geben in der Gesamtschau einen Hinweis auf die Art der möglicherweise bestehenden Zusammenhänge. Nichtsdestotrotz sind multimodale bildgebende Verfahren zur Untersuchung von Aktivierungsmustern während der Ausführung kognitiver Funktionen von essentieller Bedeutung für das Verständnis der diesen Funktionen zugrundeliegenden neuronalen Netzwerken und Strukturen. Eine Kombination von fMRT und PET könnte einen detaillierteren und genaueren Einblick in die Zusammenhänge zwischen den neuronalen Grundlagen kognitiver Prozesse und der dopaminergen Neurotransmission geben. Mit Fokus auf die Arbeitsgedächtnisleistung ist die Untersuchung des Zusammenspiels von striatalen und präfrontalen Arealen, auf der Suche nach einem optimalen Gleichgewicht zwischen kognitiver Flexibilität und Stabilität, von besonderer Bedeutung, da die Performance des Arbeitsgedächtnisses auf ein Wechselspiel dieser beiden Regionen basiert. Ein nächster Schritt wäre die genaue Beschreibung von striatalen Arealen und den jeweiligen kognitiven Funktionen samt ihrer neuronalen Korrelate, die einen Zusammenhang miteinander aufweisen, und ob die dopaminerge Neurotransmission in diesen striatalen Arealen die Aktivierung jener neuronalen Strukturen und die Performance in den jeweiligen kognitiven Funktionen bestimmt oder andersherum.

## 5. Schlussfolgerung

In dieser Studie wurde bei 41 gesunden Probanden eine signifikante positive Korrelation der Arbeitsgedächtniskapazität mit der Dopaminsynthesekapazität im rechten Striatum festgestellt. Die Korrelation hielt Kontrollanalysen unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht und der Performance in den anderen kognitiven Parametern stand. Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die bisherige Studienlage, die häufig einen Zusammenhang von Funktionen des Arbeitsgedächtnisses und striataler dopaminerg Neurotransmission aufzeigt. Unterschiede sind insbesondere in der Lokalisation der für das Arbeitsgedächtnis relevanten dopaminergen Neurotransmission im Striatum zu finden, wobei die Untersuchung unterschiedlicher Anteile des dopaminergen Systems die Vergleichbarkeit limitiert. Des Weiteren wurden das Kurzzeitgedächtnis, die verbale Intelligenz, die Aufmerksamkeit und die kognitive Flexibilität auf Korrelationen mit der Dopaminsynthesekapazität im Striatum analysiert. Diese Analysen ergaben keine signifikanten Korrelationen, was besonders bei der kognitiven Flexibilität einen neuen Aspekt im Vergleich zur bisherigen Studienlage aufwirft, denn zwei andere Studien fanden signifikante Korrelationen der kognitiven Flexibilität mit der Dopaminsynthesekapazität im Putamen, obwohl mit demselben neuropsychologischen Test gemessen wurde. Eine zu kleine Stichprobe haben die verglichenen Studien mit der vorliegenden gemeinsam, sodass hier keine aussagekräftige Power erreicht wird. Die vorliegende Korrelation war speziell im rechten sensomotorischen Striatum zu beobachten, was auf der Grundlage der sensomotorischen Rekrutierung als kognitives Modell des Arbeitsgedächtnisses erklärbar ist. Die dopaminergen Projektionen aus dem Mesencephalon werden durch frontalkortikale Areale kontrolliert, sodass Korrelationen des Arbeitsgedächtnisses mit striataler dopaminerg Neurotransmission indirekt in einem Prozess von oben nach unten reguliert werden. Es wird jedoch auch angenommen, dass die dopaminerg Neurotransmission im Striatum über den Gating-Mechanismus präfrontale kognitive Funktionen auch direkt beeinflussen kann, indem durch Induktion des entsprechenden Signalwegs die kognitive Flexibilität die durch präfrontales Dopamin gewährleistete Stabilität überwiegt. Eine optimale Anpassungsfähigkeit wird über dynamische dopaminerg Regulierungen eines Gleichgewichts zwischen präfrontaler und striataler kognitiver Funktionen und damit zwischen kognitiver Stabilität und Flexibilität erreicht.

Limitationen dieser Studie betreffen die geringe Anzahl an Probanden, die mangelnde Vergleichbarkeit mit anderen Studien aufgrund von unterschiedlichen Striatum-Aufteilungen und Messmethoden des dopaminergen Systems, sowie die Nachteile der gewählten analytischen Methoden, bezogen auf die fehlende Erfassung physiologisch-metabolischer Komplexität. Zukünftige Studien könnten mit einer höheren Anzahl an Probanden und einer größeren Spannweite an kognitiven Leistungsfähigkeiten besser und mit stärkerer Aussagekraft darstellen, ob der Zusammenhang zu striataler dopaminergem Neurotransmission möglicherweise in Form einer invertierten U-Kurve vorliegt. Zur Analyse des Zusammenspiels zwischen präfrontaler und striataler dopaminergem Transmission als Grundlage kognitiver Kontrolle wären multimodale Bildgebungen während der Durchführung entsprechender behavioraler Aufgaben von Vorteil.

## 6. Literaturverzeichnis

- Aalto, S., Bruck, A., Laine, M., Nagren, K. and Rinne, J. O. (2005). "Frontal and temporal dopamine release during working memory and attention tasks in healthy humans: a positron emission tomography study using the high-affinity dopamine D2 receptor ligand [<sup>11</sup>C]FLB 457." *J Neurosci* 25(10): 2471-2477.
- Abi-Dargham, A., Mawlawi, O., Lombardo, I., Gil, R., Martinez, D., Huang, Y., Hwang, D. R., Keilp, J., Kochan, L., Van Heertum, R., Gorman, J. M. and Laruelle, M. (2002). "Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia." *J Neurosci* 22(9): 3708-3719.
- Alexander, G. E. and Crutcher, M. D. (1990). "Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing." *Trends Neurosci* 13(7): 266-271.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R. and Strick, P. L. (1986). "Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex." *Annu Rev Neurosci* 9: 357-381.
- Arbuthnott, K. and Frank, J. (2010). "Trail Making Test, Part B as a Measure of Executive Control: Validation Using a Set-Switching Paradigm." *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 22(4): 518-528.
- Arnsten, A. F. (2013). "The neurobiology of thought: the groundbreaking discoveries of Patricia Goldman-Rakic 1937-2003." *Cereb Cortex* 23(10): 2269-2281.
- Ashburner, J. and Friston, K. J. (2005). "Unified segmentation." *Neuroimage* 26(3): 839-851.
- Averbeck, B. B., Lehman, J., Jacobson, M. and Haber, S. N. (2014). "Estimates of projection overlap and zones of convergence within frontal-striatal circuits." *J Neurosci* 34(29): 9497-9505.
- Bäckman, L., Karlsson, S., Fischer, H., Karlsson, P., Brehmer, Y., Rieckmann, A., MacDonald, S. W., Farde, L. and Nyberg, L. (2011). "Dopamine D(1) receptors and age differences in brain activation during working memory." *Neurobiol Aging* 32(10): 1849-1856.
- Baddeley, A. (1986). "Working Memory". Oxford: Oxford University Press.
- Bartholomeusz, C. F., Box, G., Van Rooy, C. and Nathan, P. J. (2003). "The modulatory effects of dopamine D1 and D2 receptor function on object working memory in humans." *J Psychopharmacol* 17(1): 9-15.
- Bäumler, G. (1985). "Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop". Göttingen, Germany: Verlag für Psychologie Dr. C. J. Hogrefe.
- Bennay, M., Gernert, M., Schwabe, K., Enkel, T. and Koch, M. (2004). "Neonatal medial prefrontal cortex lesion enhances the sensitivity of the mesoaccumbal dopamine system." *Eur J Neurosci* 19(12): 3277-3290.
- Berry, A. S., Shah, V. D., Furman, D. J., White Iii, R. L., Baker, S. L., O'Neil, J. P., Janabi, M., D'Esposito, M. and Jagust, W. J. (2017). "Dopamine Synthesis Capacity is Associated with D2/3 Receptor Binding but Not Dopamine Release." *Neuropsychopharmacology* 43(6): 1201-1211.
- Blanchard, M. M., Chamberlain, S. R., Roiser, J., Robbins, T. W. and Muller, U. (2011). "Effects of two dopamine-modulating genes (DAT1 9/10 and COMT Val/Met) on n-back working memory performance in healthy volunteers." *Psychol Med* 41(3): 611-618.
- Boyes, B. E., Cumming, P., Martin, W. R. and McGeer, E. G. (1986). "Determination of plasma [<sup>18</sup>F]-6-fluorodopa during positron emission tomography: elimination and metabolism in carbidopa treated subjects." *Life Sci* 39(23): 2243-2252.
- Broadway, J. M., Frank, M. J. and Cavanagh, J. F. (2018). "Dopamine D2 agonist affects visuospatial working memory distractor interference depending on individual differences in baseline working memory span." *Cogn Affect Behav Neurosci* 18(3): 509-520.
- Buschkuhl, M., Jaeggi, S. M. and Jonides, J. (2012). "Neuronal effects following working memory training." *Dev Cogn Neurosci* 2 Suppl 1: S167-179.
- Carpenter, P. A., Just, M. A. and Reichle, E. D. (2000). "Working memory and executive function: evidence from neuroimaging." *Curr Opin Neurobiol* 10(2): 195-199.

- Chafee, M. V. and Goldman-Rakic, P. S. (2000). "Inactivation of parietal and prefrontal cortex reveals interdependence of neural activity during memory-guided saccades." *J Neurophysiol* 83(3): 1550-1566.
- Choi, E. Y., Tanimura, Y., Vage, P. R., Yates, E. H. and Haber, S. N. (2017). "Convergence of prefrontal and parietal anatomical projections in a connectional hub in the striatum." *Neuroimage* 146: 821-832.
- Clatworthy, P. L., Lewis, S. J., Brichard, L., Hong, Y. T., Izquierdo, D., Clark, L., Cools, R., Aigbirhio, F. I., Baron, J. C., Fryer, T. D. and Robbins, T. W. (2009). "Dopamine release in dissociable striatal subregions predicts the different effects of oral methylphenidate on reversal learning and spatial working memory." *J Neurosci* 29(15): 4690-4696.
- Cohen (1988). "Statistical power analysis for the behavioral sciences". Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Conway, A. R., Kane, M. J. and Engle, R. W. (2003). "Working memory capacity and its relation to general intelligence." *Trends Cogn Sci* 7(12): 547-552.
- Cools, R. (2019). "Chemistry of the Adaptive Mind: Lessons from Dopamine." *Neuron* 104(1): 113-131.
- Cools, R. and D'Esposito, M. (2011). "Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control." *Biol Psychiatry* 69(12): e113-125.
- Cools, R., Frank, M. J., Gibbs, S. E., Miyakawa, A., Jagust, W. and D'Esposito, M. (2009). "Striatal dopamine predicts outcome-specific reversal learning and its sensitivity to dopaminergic drug administration." *J Neurosci* 29(5): 1538-1543.
- Cools, R., Gibbs, S. E., Miyakawa, A., Jagust, W. and D'Esposito, M. (2008). "Working memory capacity predicts dopamine synthesis capacity in the human striatum." *J Neurosci* 28(5): 1208-1212.
- Cools, R., Miyakawa, A., Sheridan, M. and D'Esposito, M. (2010). "Enhanced frontal function in Parkinson's disease." *Brain* 133(Pt 1): 225-233.
- Corrigan, J. D. and Hinkley, N. S. (1987). "Relationships between Parts a and B of the Trail Making Test." *Journal of Clinical Psychology* 43(4): 402-409.
- Crofts, H. S., Dalley, J. W., Collins, P., Van Denderen, J. C., Everitt, B. J., Robbins, T. W. and Roberts, A. C. (2001). "Differential effects of 6-OHDA lesions of the frontal cortex and caudate nucleus on the ability to acquire an attentional set." *Cereb Cortex* 11(11): 1015-1026.
- Crowe, S. F. (1998). "The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test." *J Clin Psychol* 54(5): 585-591.
- Cumming, P. and Gjedde, A. (1998). "Compartmental analysis of dopa decarboxylation in living brain from dynamic positron emission tomograms." *Synapse* 29(1): 37-61.
- D'Esposito, M. (2007). "From cognitive to neural models of working memory." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 362(1481): 761-772.
- D'Esposito, M. and Postle, B. R. (2015). "The cognitive neuroscience of working memory." *Annu Rev Psychol* 66: 115-142.
- Durstewitz, D. and Seamans, J. K. (2002). "The computational role of dopamine D1 receptors in working memory." *Neural Netw* 15(4-6): 561-572.
- Durstewitz, D. and Seamans, J. K. (2008). "The dual-state theory of prefrontal cortex dopamine function with relevance to catechol-o-methyltransferase genotypes and schizophrenia." *Biol Psychiatry* 64(9): 739-749.
- Erixon-Lindroth, N., Farde, L., Wahlin, T. B., Sovago, J., Halldin, C. and Backman, L. (2005). "The role of the striatal dopamine transporter in cognitive aging." *Psychiatry Res* 138(1): 1-12.
- Fernstrom, M. H. and Fernstrom, J. D. (1995). "Acute Tyrosine depletion reduces Tyrosine hydroxylation rate in rat central nervous system." *Life Sciences* 57(9): 97-102.
- Fillenbaum, G. G., van Belle, G., Morris, J. C., Mohs, R. C., Mirra, S. S., Davis, P. C., Tariot, P. N., Silverman, J. M., Clark, C. M., Welsh-Bohmer, K. A. and Heyman, A. (2008). "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years." *Alzheimers Dement* 4(2): 96-109.

- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M. and Williams, J. B. (2012). "Structured Clinical Interview for DSM-IV® Axis I Disorders (SCID-I), clinician version, administration booklet". Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Flores, G., Wood, G. K., Liang, J. J., Quirion, R. and Srivastava, L. K. (1996). "Enhanced amphetamine sensitivity and increased expression of dopamine D2 receptors in postpubertal rats after neonatal excitotoxic lesions of the medial prefrontal cortex." *J Neurosci* 16(22): 7366-7375.
- Frank, M. J., Loughry, B. and O'Reilly, R. C. (2001). "Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: A computational model." *Cogn Affect Behav Ne* 1(2): 137-160.
- Frank, M. J. and O'Reilly, R. C. (2006). "A mechanistic account of striatal dopamine function in human cognition: psychopharmacological studies with cabergoline and haloperidol." *Behav Neurosci* 120(3): 497-517.
- Fusar-Poli, P., Howes, O. D., Allen, P., Broome, M., Valli, I., Asselin, M. C., Grasby, P. M. and McGuire, P. K. (2010). "Abnormal frontostriatal interactions in people with prodromal signs of psychosis: a multimodal imaging study." *Arch Gen Psychiatry* 67(7): 683-691.
- Gibbs, S. E. and D'Esposito, M. (2005). "Individual capacity differences predict working memory performance and prefrontal activity following dopamine receptor stimulation." *Cogn Affect Behav Neurosci* 5(2): 212-221.
- Gjedde, A. (1982). "Calculation of cerebral glucose phosphorylation from brain uptake of glucose analogs in vivo: a re-examination." *Brain Res* 257(2): 237-274.
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). "Cellular basis of working memory." *Neuron* 14(3): 477-485.
- Grace, A. A. (1991). "Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia." *Neuroscience* 41(1): 1-24.
- Gruber, A. J., Dayan, P., Gutkin, B. S. and Solla, S. A. (2006). "Dopamine modulation in the basal ganglia locks the gate to working memory." *J Comput Neurosci* 20(2): 153-166.
- Gurney, K., Prescott, T. J. and Redgrave, P. (2001). "A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy." *Biol Cybern* 84(6): 401-410.
- Haber, S. N. and Behrens, T. E. (2014). "The neural network underlying incentive-based learning: implications for interpreting circuit disruptions in psychiatric disorders." *Neuron* 83(5): 1019-1039.
- Hazy, T. E., Frank, M. J. and O'Reilly, R. C. (2007). "Towards an executive without a homunculus: computational models of the prefrontal cortex/basal ganglia system." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 362(1485): 1601-1613.
- Heinz, A. and Schlagenhauf, F. (2010). "Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited." *Schizophr Bull* 36(3): 472-485.
- Hemmerich, W. (2018). "Poweranalyse für Korrelationen." *StatistikGuru*. Retrieved 06.01.2020, from <https://statistikguru.de/rechner/poweranalyse-korrelation.html>.
- Howes, O. D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A. and Kapur, S. (2012). "The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment." *Arch Gen Psychiatry* 69(8): 776-786.
- Hunnicutt, B. J., Jongbloets, B. C., Birdsong, W. T., Gertz, K. J., Zhong, H. and Mao, T. (2016). "A comprehensive excitatory input map of the striatum reveals novel functional organization." *Elife* 5.
- Jaeger, J. (2018). "Digit Symbol Substitution Test: The Case for Sensitivity Over Specificity in Neuropsychological Testing." *J Clin Psychopharmacol* 38(5): 513-519.
- Kauffmann, G., Sauer, R. and Weber, W. A. (2011). "Radiologie - Bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz". München, Germany: Elsevier Urban & Fischer.
- Kimberg, D. Y., D'Esposito, M. and Farah, M. J. (1997). "Effects of bromocriptine on human subjects depend on working memory capacity." *Neuroreport* 8(16): 3581-3585.
- Kimberg, D. Y. and D'Esposito, M. (2003). "Cognitive effects of the dopamine receptor agonist pergolide." *Neuropsychologia* 41(8): 1020-1027.

- Klanker, M., Feenstra, M. and Denys, D. (2013). "Dopaminergic control of cognitive flexibility in humans and animals." *Front Neurosci* 7: 201.
- Klingberg, T. (2010). "Training and plasticity of working memory." *Trends Cogn Sci* 14(7): 317-324.
- Kluwe, R. H. (2000). "Kognition." *Lexikon der Psychologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag. Retrieved 27.03.2020, from <https://www.spektrum.de/lexikon/psychologie/kognition/7882>.
- Ko, J. H., Ptito, A., Monchi, O., Cho, S. S., Van Eimeren, T., Pellecchia, G., Ballanger, B., Rusjan, P., Houle, S. and Strafella, A. P. (2009). "Increased dopamine release in the right anterior cingulate cortex during the performance of a sorting task: a [11C]FLB 457 PET study." *Neuroimage* 46(2): 516-521.
- Kortte, K. B., Horner, M. D. and Windham, W. K. (2002). "The trail making test, part B: cognitive flexibility or ability to maintain set?" *Appl Neuropsychol* 9(2): 106-109.
- Kumakura, Y. and Cumming, P. (2009). "PET studies of cerebral levodopa metabolism: a review of clinical findings and modeling approaches." *Neuroscientist* 15(6): 635-650.
- Kumakura, Y., Cumming, P., Vernaleken, I., Buchholz, H. G., Siessmeier, T., Heinz, A., Kienast, T., Bartenstein, P. and Grunder, G. (2007). "Elevated [18F]fluorodopamine turnover in brain of patients with schizophrenia: an [18F]fluorodopa/positron emission tomography study." *J Neurosci* 27(30): 8080-8087.
- Kyllonen, P. C. and Christal, R. E. (1990). "Reasoning Ability Is (Little More Than) Working-Memory Capacity." *Intelligence* 14(4): 389-433.
- Landau, S. M., Lal, R., O'Neil, J. P., Baker, S. and Jagust, W. J. (2008). "Striatal Dopamine and Working Memory." *Cerebral Cortex* 19(2): 445-454.
- Lövdén, M., Karalija, N., Andersson, M., Wahlin, A., Axelsson, J., Kohncke, Y., Jonasson, L. S., Rieckman, A., Papenberg, G., Garrett, D. D., Guitart-Masip, M., Salami, A., Riklund, K., Backman, L., Nyberg, L. and Lindenberger, U. (2018). "Latent-Profile Analysis Reveals Behavioral and Brain Correlates of Dopamine-Cognition Associations." *Cereb Cortex* 28(11): 3894-3907.
- Martinez, D., Slifstein, M., Broft, A., Mawlawi, O., Hwang, D. R., Huang, Y., Cooper, T., Kegeles, L., Zarah, E., Abi-Dargham, A., Haber, S. N. and Laruelle, M. (2003). "Imaging human mesolimbic dopamine transmission with positron emission tomography. Part II: amphetamine-induced dopamine release in the functional subdivisions of the striatum." *J Cereb Blood Flow Metab* 23(3): 285-300.
- McCutcheon, R. A., Abi-Dargham, A. and Howes, O. D. (2019). "Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms." *Trends in Neurosciences* 42(3): 205-220.
- McIntosh, A. R. (2000). "Towards a network theory of cognition." *Neural Netw* 13(8-9): 861-870.
- Mehta, M. A., Gumaste, D., Montgomery, A. J., McTavish, S. F. and Grasby, P. M. (2005). "The effects of acute tyrosine and phenylalanine depletion on spatial working memory and planning in healthy volunteers are predicted by changes in striatal dopamine levels." *Psychopharmacology (Berl)* 180(4): 654-663.
- Mehta, M. A., Manes, F. F., Magnolfi, G., Sahakian, B. J. and Robbins, T. W. (2004). "Impaired set-shifting and dissociable effects on tests of spatial working memory following the dopamine D2 receptor antagonist sulpiride in human volunteers." *Psychopharmacology (Berl)* 176(3-4): 331-342.
- Meyer-Lindenberg, A., Miletich, R. S., Kohn, P. D., Esposito, G., Carson, R. E., Quarantelli, M., Weinberger, D. R. and Berman, K. F. (2002). "Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia." *Nat Neurosci* 5(3): 267-271.
- Middleton, F. A. and Strick, P. L. (2000). "Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies." *Brain Cogn* 42(2): 183-200.
- Miller, G. A. (1956). "The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information." *Psychol Rev* 63(2): 81-97.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A. and Wager, T. D. (2000). "The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis." *Cogn Psychol* 41(1): 49-100.

- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E. D. and Clark, C. (1989). "The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD): I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease." *Neurology* 39(9): 1159-1165.
- Moustafa, A. A., Sherman, S. J. and Frank, M. J. (2008). "A dopaminergic basis for working memory, learning and attentional shifting in Parkinsonism." *Neuropsychologia* 46(13): 3144-3156.
- Mozley, L. H., Gur, R. C., Mozley, P. D. and Gur, R. E. (2001). "Striatal dopamine transporters and cognitive functioning in healthy men and women." *Am J Psychiatry* 158(9): 1492-1499.
- Nagano-Saito, A., Liu, J., Doyon, J. and Dagher, A. (2009). "Dopamine modulates default mode network deactivation in elderly individuals during the Tower of London task." *Neurosci Lett* 458(1): 1-5.
- Nour, M. M., Dahoun, T., McCutcheon, R. A., Adams, R. A., Wall, M. B. and Howes, O. D. (2019). "Task-induced functional brain connectivity mediates the relationship between striatal D2/3 receptors and working memory." *Elife* 8.
- Nyberg, L., Karalija, N., Salami, A., Andersson, M., Wahlin, A., Kaboovand, N., Kohncke, Y., Axelsson, J., Rieckmann, A., Papenberg, G., Garrett, D. D., Riklund, K., Lovden, M., Lindenberger, U. and Backman, L. (2016). "Dopamine D2 receptor availability is linked to hippocampal-caudate functional connectivity and episodic memory." *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(28): 7918-7923.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." *Neuropsychologia* 9(1): 97-113.
- Ott, T. and Nieder, A. (2019). "Dopamine and Cognitive Control in Prefrontal Cortex." *Trends Cogn Sci* 23(3): 213-234.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R. and Bullmore, E. (2005). "N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies." *Hum Brain Mapp* 25(1): 46-59.
- Pabst, C. (2013). "Magnetresonanz-Tomographie". Marburg: UKGM.
- Patlak, C. S. and Blasberg, R. G. (1985). "Graphical Evaluation of Blood-to-Brain Transfer Constants from Multiple-Time Uptake Data - Generalizations." *J Cerebr Blood F Met* 5(4): 584-590.
- Peters, E. R., Joseph, S. A. and Garety, P. A. (1999). "Measurement of delusional ideation in the normal population: introducing the PDI (Peters et al. Delusions Inventory)." *Schizophr Bull* 25(3): 553-576.
- Reeves, S. J., Grasby, P. M., Howard, R. J., Bantick, R. A., Asselin, M. C. and Mehta, M. A. (2005). "A positron emission tomography (PET) investigation of the role of striatal dopamine (D2) receptor availability in spatial cognition." *Neuroimage* 28(1): 216-226.
- Rieckmann, A., Karlsson, S., Fischer, H. and Backman, L. (2011). "Caudate dopamine D1 receptor density is associated with individual differences in frontoparietal connectivity during working memory." *J Neurosci* 31(40): 14284-14290.
- Rinne, J. O., Portin, R., Ruottinen, H., Nurmi, E., Bergman, J., Haaparanta, M. and Solin, O. (2000). "Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease: [18F]fluorodopa positron emission tomographic study." *Arch Neurol* 57(4): 470-475.
- Roberts, A. C., De Salvia, M. A., Wilkinson, L. S., Collins, P., Muir, J. L., Everitt, B. J. and Robbins, T. W. (1994). "6-Hydroxydopamine lesions of the prefrontal cortex in monkeys enhance performance on an analog of the Wisconsin Card Sort Test: possible interactions with subcortical dopamine." *J Neurosci* 14(5 Pt 1): 2531-2544.
- Rogers, R. D., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Polkey, C. E., Kennard, C. and Robbins, T. W. (1998). "Dissociating executive mechanisms of task control following frontal lobe damage and Parkinson's disease." *Brain* 121 ( Pt 5): 815-842.
- Sawaguchi, T. and Goldman-Rakic, P. S. (1991). "D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory." *Science* 251(4996): 947-950.
- Sawamoto, N., Piccini, P., Hotton, G., Pavese, N., Thielemans, K. and Brooks, D. J. (2008). "Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease." *Brain* 131(Pt 5): 1294-1302.
- Schabram, I., Henkel, K., Mohammadkhani Shali, S., Dietrich, C., Schmaljohann, J., Winz, O., Prinz, S., Rademacher, L., Neumaier, B., Felzen, M., Kumakura, Y., Cumming, P., Mottaghy, F. M., Grunder, G. and Vernaleken, I. (2014). "Acute and sustained effects of methylphenidate on cognition and presynaptic dopamine metabolism: an [18F]FDOPA PET study." *J Neurosci* 34(44): 14769-14776.

- Schmidt, K.-H. and Metzler, P. (1992). "Wortschatztest : WST". Weinheim: Beltz.
- Slagter, H. A., Tomer, R., Christian, B. T., Fox, A. S., Colzato, L. S., King, C. R., Murali, D. and Davidson, R. J. (2012). "PET evidence for a role for striatal dopamine in the attentional blink: functional implications." *J Cogn Neurosci* 24(9): 1932-1940.
- Szabo, J. (1980). "Organization of the ascending striatal afferents in monkeys." *J Comp Neurol* 189(2): 307-321.
- Takahashi, H., Yamada, M. and Suhara, T. (2012). "Functional significance of central D1 receptors in cognition: beyond working memory." *J Cereb Blood Flow Metab* 32(7): 1248-1258.
- Vernaleken, I., Buchholz, H. G., Kumakura, Y., Siessmeier, T., Stoeter, P., Bartenstein, P., Cumming, P. and Grunder, G. (2007). "'Prefrontal' cognitive performance of healthy subjects positively correlates with cerebral FDOPA influx: an exploratory [18F]-fluoro-L-DOPA-PET investigation." *Hum Brain Mapp* 28(10): 931-939.
- Wang, M., Vijayraghavan, S. and Goldman-Rakic, P. S. (2004). "Selective D2 receptor actions on the functional circuitry of working memory." *Science* 303(5659): 853-856.
- Wardle, M. C., de Wit, H., Penton-Voak, I., Lewis, G. and Munafò, M. R. (2013). "Lack of association between COMT and working memory in a population-based cohort of healthy young adults." *Neuropsychopharmacology* 38(7): 1253-1263.
- Wechsler, D. (1997). "The WAIS-III and WMS-III technical manual". San Antonio: The Psychological Corporation.
- Wilkosc, M., Hauser, J., Tomaszewska, M., Dmitrzak-Weglarczyk, M., Skibinska, M., Szczepankiewicz, A. and Borkowska, A. (2010). "Influence of dopaminergic and serotonergic genes on working memory in healthy subjects." *Acta Neurobiol Exp* 70(1): 86-94.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Saineb Heider, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Der Zusammenhang zwischen dopaminergem Neurotransmission im Striatum und der Arbeitsgedächtnisleistung sowie anderen kognitiven Funktionen – eine [<sup>18</sup>F]DOPA-PET-Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten und statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

10.09.2020

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Florian Schlagenhaut für die langjährige Betreuung dieser Arbeit im gesamten Verlauf. Mit seiner fachlichen Expertise begleitete er meine Promotion und vertiefte mein Interesse an das dopaminerge System. Die kontinuierliche Unterstützung hat entscheidend zum vorliegenden Endergebnis beigetragen.

Danken möchte ich auch den Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Lernen und Kognition“ für die konstruktive und hilfreiche Zusammenarbeit und für die unvergesslichen Stunden an Wochenenden und langen Abenden während der Datenakquise, die mit kollegialer Gesellschaft angenehmer waren.

Allen Mentoren, Unterstützern und Kollegen, die ebenfalls zu diesem Forschungsprojekt und der vorliegenden Studie beigetragen haben, sei an dieser Stelle von Herzen für ihren Beitrag gedankt. Ich danke auch allen Probanden für ihre Teilnahme an der Studie.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihre liebevolle Aufopferungsbereitschaft und stetige Unterstützung in meiner beruflichen und wissenschaftlichen Laufbahn sowie in der Vereinbarkeit dessen mit meiner Mutterschaft.