

Aus der Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Minnerup

DIE WIRKUNG VON PRAMIPEXOL AUF DIE NEURALEN GRUNDLAGEN DES SERIELLEN
ORDNENS

Inauguraldissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde

Der Universität zu Lübeck

Aus der Sektion Medizin

Vorgelegt von

ELIANA ELISA MÖNCH geb. 23.10.1998

aus Troisdorf

Lübeck 2025

1. Berichterstatter*in: PD Dr. rer. nat. Marcus Heldmann

Ko-Betreuer*in: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter*in: Prof. Dr. rer. medic. Lisa Marshall

Tag der mündlichen Prüfung: 13.01.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.01.2025

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	7
NEUROANATOMIE UND FUNKTIONEN DES DOPAMINSYSTEMS	7
FUNKTIONEN UND MODELLE DES ARBEITSGEDÄCHTNISSES.....	9
BEOBACHTUNG UND ERKLÄRUNG DER PRIMACY- UND RECENCY-EFFEKTE.....	11
ARBEITSGEDÄCHTNISDEFIZITE BEI PARKINSON-PATIENTEN UND DAS NEURALE NETZWERK DES SERIELLEN ORDNENS	12
DOPAMIN-REZEPTOREN UND IHRE ROLLE IM ARBEITSGEDÄCHTNIS.....	14
WIRKUNG VON PRAMIPEXOL AUF DAS SERIELLE ORDNEN.....	17
FRAGESTELLUNG	19
MATERIAL UND METHODEN	20
STUDIENDESIGN UND DURCHFÜHRUNG	20
PROBANDEN	20
VERSUCHUNGSPLAN PRAMIPEXOL	21
ABLAUF DER TESTUNGEN	22
ANALYSE DER VERHALTENSDATEN.....	25
DPRIME-WERTE.....	26
ANALYSE DER MRT-DATEN.....	27
GRUNDLAGEN DER MRT-BILDGEBUNG UND DER FUNKTIONELLEN MRT-BILDGEBUNG	27
STRUKTURELLE UND FUNKTIONELLE MRT-DATENERHEBUNG.....	29
VORVERARBEITUNG DER MRT-DATEN	30
STATISTISCHE AUSWERTUNG DER FUNKTIONELLEN MRT-DATEN	31
ERGEBNISSE	35
AUSWERTUNG DER VERHALTENSDATEN.....	35
ANZAHL DER RICHTIGEN ANTWORTEN	35

REAKTIONSZEITEN	36
VARIANZANALYSE DER REAKTIONSZEITEN IN BEZUG AUF DIE ITEM-POSITIONEN	37
VARIANZANALYSE DER REAKTIONSZEITEN IN BEZUG AUF DIE AUFGABENBLÖCKE	38
AUSWERTUNG DER DPRIME-WERTE	39
AUSWERTUNG DER FUNKTIONELLEN MRT-DATEN	40
PRAMIPEXOL VERÄNDERT DIE REGIONALE AKTIVITÄT IN FRONTO-SUBTHALAMISCHEN UND IN FRONTO-STRIATALEN SIGNALWEGEN	42
ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER AUFGABENLEISTUNG UND DEN FRONTO-SUBTHALAMISCHEN SIGNALWEGEN	44
PRAMIPEXOL REDUZIERT DIE ÄHNLICHKEIT DER PRÄFRONTALEN AKTIVITÄTSMUSTER	48
PRAMIPEXOL VERBESSERT DIE FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄT ZWISCHEN DEM PRÄFRONTALEN KORTEKX UND DEM NUCLEUS SUBTHALAMICUS	50
<u>DISKUSSION</u>	<u>51</u>
PRAMIPEXOL-WIRKUNG VERDEUTLICHT DIE ROLLE DER BASALGANGLIEN FÜR DIE FUNKTION DES SERIELLEN ORDNENS	52
ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DOPAMIN UND DER ARBEITSGEDÄCHTNISLEISTUNG	53
AKTIVIERUNGSVERÄNDERUNGEN IM PRÄFRONTALEN KORTEKX UND IM NUCLEUS SUBTHALAMICUS DURCH DIE AKTIVIERUNG VON D2-REZEPTOREN	55
AUSWIRKUNGEN DER D2-REZEPTOR-AKTIVIERUNG AUF DAS ARBEITSGEDÄCHTNIS	56
D2-TRANSMISSION IM STRIATUM.....	58
LIMITATIONEN.....	60
IMPLIKATIONEN FÜR DIE WEITERE FORSCHUNG	61
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>63</u>
<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>64</u>
<u>ANHÄNGE</u>	<u>75</u>
PROBANDENREKRUTIERUNG	75
PROBANDENAUFKLÄRUNG	76
ETHIKVOTUM	82
<u>DANKSAGUNGEN.....</u>	<u>83</u>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung einer „Abruf“-Aufgabe und einer „Ordnen-und-Abruf“-Aufgabe.....	23
Abbildung 2: Vergleich der Richtigkeit der Antworten	35
Abbildung 3: Vergleich der Reaktionszeiten der zwei Aufgabentypen	36
Abbildung 4: Reaktionszeiten der korrekten Antworten in Bezug auf die Item-Positionen.....	37
Abbildung 5: Reaktionszeiten in Bezug auf die vier Aufgabenblöcke	38
Abbildung 6: Erzielte dprime-Werte bei der Bearbeitung der beiden Aufgabentypen.....	39
Abbildung 7: Vergleich der regionalen Aktivierung bei der Neuordnung von Zahlenreihen	40
Abbildung 8: Gegenüberstellung der Aktivitätsunterschiede verschiedener Hirnregionen	41
Abbildung 9: Regionale Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im Nucleus subthalamicus und im Striatum während der Bearbeitung von „Abruf“-Aufgaben	42
Abbildung 10: Regionale Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im Nucleus subthalamicus und im Striatum während der Bearbeitung von „Ordnen-und-Abruf“-Aufgaben.....	43
Abbildung 11: Aktivitätsveränderungen im Nucleus subthalamicus während der Bearbeitung einer Einzelaufgabe der beiden möglichen Aufgabentypen	44
Abbildung 12: Gipfellatenz der Aktivitätsveränderung im Nucleus subthalamicus	45
Abbildung 13: Aktivitätsveränderungen im Nucleus subthalamicus in Bezug auf die Reaktionszeitveränderungen bei der Bearbeitung von „Abruf“-Aufgaben.....	46
Abbildung 14: Aktivitätsveränderungen im Nucleus subthalamicus in Bezug auf die Reaktionszeitkostenveränderungen bei der Bearbeitung von „Ordnen-und-Abruf“-Aufgaben	47
Abbildung 15: Ähnlichkeit der Aktivitätsmuster im dorsolateralen präfrontalen Kortex des Probanden 21	48
Abbildung 16: Durchschnittliche Musterähnlichkeit im dorsolateralen präfrontalen Kortex	49
Abbildung 17: Funktionelle Konnektivität zwischen dem präfrontalen dorsolateralen Kortex und dem Nucleus subthalamicus.....	50
Abbildung 18: Schematische Darstellung eines nicht-linearen U-förmigen Zusammenhangs zwischen der Aktivität des Nucleus subthalamicus und der geforderten Gedächtnisleistung	54

Einleitung und Fragestellung

Neuroanatomie und Funktionen des Dopaminsystems

Der Neurotransmitter Dopamin ist an der Umsetzung einer Vielzahl von Funktionen im menschlichen Gehirn beteiligt (Bromberg-Martin et al., 2010; Harsing, 2008; Ko und Strafella, 2012). Dazu zählen beispielsweise die Entstehung und Regulation von Motivation, die Kontrolle von Bewegungen oder das Speichern von neuen Inhalten im Arbeitsgedächtnis (Chinta und Andersen, 2005; Klein et al., 2019). Folglich ist ein Verständnis des dopaminergen Systems einerseits im Bereich der Neuropsychologie von Interesse, um die funktionellen Hintergründe dieser Fähigkeiten zu erfassen. Andererseits werden auch verschiedene neurologische sowie psychiatrische Erkrankungen durch eine Dysregulation der dopaminergen Neurotransmission mitbedingt, wodurch sich eine pathophysiologische Relevanz dieser Thematik ergibt. Zu diesen Erkrankungen zählen beispielsweise das idiopathische Parkinson-Syndrom, Schizophrenie, Chorea Huntington oder auch Abhängigkeitserkrankungen (Klein et al., 2019). Weiterhin greifen auch eine Vielzahl an Medikamenten in das dopaminerge System ein, sodass Erkenntnisse in diesem Gebiet eine bessere Vorstellung über potenzielle Wirkungen und Nebenwirkung erbringen könnten.

Dopamin ist ein Zwischenprodukt der Synthese von Noradrenalin und Adrenalin aus der Aminosäure L-Thyroxin und wird in Vesikeln präsynaptischer dopaminergener Neuronen gespeichert (Juárez Olguín et al., 2016). Die Hauptzahl an dopaminergen Neuronen ist im Mittelhirn lokalisiert. Diese projizieren vornehmlich in die Basalganglien, den Nucleus accumbens und in den präfrontalen Kortex. Entsprechend werden funktionell drei Hauptsignalwege unterschieden: das nigrostriatale System, das mesolimbische und das mesokortikale System (Klein et al., 2019; Ko und Strafella, 2012). Ein vierter dopaminergener Signalweg fungiert zwischen dem Nucleus arcuatus und dem Nucleus periventricularis des Hypothalamus und der Epiphyse. Diese Verbindung wird auch als tuberoinfundibulärer Projektionsweg bezeichnet.

Der nigrostriatale Verbindungsweg ist an der Bewegungskontrolle, welche durch die Basalganglienschleife reguliert wird, beteiligt (Alexander et al., 1986). Das mesolimbische System ermöglicht belohnungsassoziierte Lernprozesse und trägt zur Emotionskontrolle bei (Haber und Knutson, 2010). Der tuberoinfundibuläre Projektionsweg hingegen ist für die Prolaktin-Freisetzung aus der Glandula pinealis zuständig (Demarest et al., 1983). Die dopaminerge Verbindung zwischen dem Mittelhirn und dem Kortex ist relevant für die Ausführung exekutiver Funktionen sowie für die Funktion des Arbeitsgedächtnisses (Floresco und Magyar, 2006). So konnten tierexperimentelle Untersuchungen systematisch replizieren, dass sowohl bei einem Mangel des Neurotransmitters Dopamin als auch bei Schädigungen des präfrontalen Kortex die Funktion des Arbeitsgedächtnisses

eingeschränkt ist (Brozoski et al., 1979; Collins et al., 1998). Folglich konnte man festhalten, dass eine Interaktion zwischen dem frontalen Kortex und dem Mittelhirn, vermittelt durch Dopamin, eine entscheidende neurale Grundlage für ein funktionierendes Arbeitsgedächtnisses darstellt.

Funktionen und Modelle des Arbeitsgedächtnisses

Die Aufgabe des Arbeitsgedächtnis besteht darin, Informationen und Sinneseindrücke für einen begrenzten Zeitraum von Sekunden bis Minuten zu speichern (Baddeley und Hitch, 1974). Häufig werden die Begriffe Arbeitsgedächtnis und Kurzzeitgedächtnis synonym verwendet. Der Begriff Kurzzeitgedächtnis bezieht sich jedoch eher auf die Fähigkeit, neue Daten aufzunehmen und kurzfristig zu speichern, wohingegen der Begriff Arbeitsgedächtnis neben der Speicherung von Daten explizit die Fähigkeit der Verarbeitung dieser Inhalte miteinschließt (Baddeley, 2012). Die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses umfasst etwa vier bis sieben Gegenstände (*items*), wobei ein Gegenstand auch mehrere einzelne Inhalte umfassen kann (Cowan, 2005). Nach dem primären Eingang der Informationen in das Arbeitsgedächtnis und gegebenenfalls einer nachstehenden ersten Verarbeitung werden die Inhalte verworfen oder können ins Langzeitgedächtnis übergehen (Atkinson und Shiffrin, 1968). Folglich ist ein intaktes Arbeitsgedächtnis essentiell für die Durchführung höherer kognitiver Funktionen wie die der Sprachverarbeitung, der Planung zielgerichteter Handlungen und der Tagesgestaltung (Hurlstone et al., 2014).

Abhängig von der Modalität des Stimulus, welcher vom Arbeitsgedächtnis gespeichert werden soll, kann funktionell zwischen einem räumlich-visuellen Anteil und einem verbalen Anteil unterschieden werden (Repovs und Baddeley, 2006). Diese Differenzierung basiert unter anderem auf der Beobachtung, dass Patienten mit umschriebenen Hirnschädigungen isolierte Defizite im verbalen System oder im räumlich-visuellen System aufweisen können (De Renzi und Nichelli, 1975). Zudem konnten bildgebende Studien zeigen, dass das neuronale Netzwerk des räumlich-visuellen Arbeitsgedächtnisses vorwiegend in der rechten Hemisphäre lokalisiert ist und das des verbalen in der linken Hemisphäre (Smith et al., 1996).

Als dritte Komponente des Arbeitsgedächtnisses beschreibt das Modell von Baddeley und Hitch, 1974 (Baddeley und Hitch, 1974) eine sogenannte zentrale Exekutive (*central executive*), welche die Verarbeitung und Manipulation neuer Gedächtnisinhalte erlaubt. Diese kann beispielsweise in Form einer neuen Anordnung der aufgenommenen Daten ablaufen und wird in diesem Fall auch als „serielles Ordnen“ bezeichnet.

Im Laufe der Zeit wurde das Modell von Baddeley und Hitch mit dem Anspruch weiterentwickelt, den im Modell beschriebenen Funktionen auch neuroanatomische Korrelate zuzuordnen. So publizierten O'Reilly und Frank (2006) und Hazy (Hazy et al., 2006) ein Modell für die Funktionsweise des Arbeitsgedächtnisses, welches davon ausgeht, dass Informationen aktiv im präfrontalen Kortex gehalten werden (*Stabilisierung*) und durch die Basalganglienschleife moduliert werden (*Gating*). Diese Modulation wird durch eine dopaminerge Neurotransmission über den direkten und den indirekten Signalweg der Basalganglienschleife ermöglicht.

Der grundlegende Mechanismus, der das sequentielle Abrufen von neuen Informationen ermöglicht, kann durch das kompetitive Warteschlangenmodell (*competitive queuing model, CQ*) beschrieben werden (Bullock und Rhodes, 2002). Man geht davon aus, dass in einem ersten Schritt mehrere neue Informationen parallel nebeneinander auf einer sogenannten Planungsebene (*planning layer*) gehalten werden. Das Item, welches daraufhin die vergleichsweise stärkste neuronale Aktivierung erfährt, wird dann von der zweiten Ebene, der kompetitiven Auswahlebene (*competitive choice layer*), abgerufen. Die Items inhibieren sich gegenseitig in Form einer lateralen Hemmung (Hurlstone et al., 2014). Das kompetitive Warteschlangenmodell unterliegt hierbei dem Effekt des „Primacy-Gradienten“, welcher besagt, dass das zuerst aufgenommene Item am stärksten aktiviert wird und die Aktivierung der darauffolgenden Inhalte stetig abnimmt (Hurlstone et al., 2014).

Beobachtung und Erklärung der Primacy- und Recency-Effekte

Der „Primacy-Effekt“ konnte im Rahmen der bisherigen Forschung bei einer Vielzahl von Gedächtnisprozessen beobachtet werden. Bei dem Bestreben, sich neue Inhalte zu merken, ist das Erinnerungsvermögen für das erste und für das zuletzt aufgenommene Item besser als das für die dazwischenliegenden (Capitani et al., 1992). Im Falle einer besseren Erinnerung an das erste Item spricht man vom „Primacy-Effekt“ und beim letzten Item vom „Recency-Effekt“. Die dazwischen genannten Inhalte können schlechter wiedergegeben werden und die Rate an falschen Antworten ist erhöht (Capitani et al., 1992).

Die zurzeit anerkannte neurophysiologische Erklärung für die beiden Effekte besagt, dass die Items vermutlich aus unterschiedlichen Systemen des Gedächtnisses abgerufen werden (Atkinson und Shiffrin, 1968; Glanzer und Cunitz, 1966). Das erste Item wird zunächst in das Kurzzeitgedächtnis aufgenommen und wird nach einer gewissen Latenzzeit in das Langzeitgedächtnis überführt. Das letzte Item wurde erst so kurzfristig vor dem Abrufzeitpunkt aufgenommen, dass es direkt aus dem Kurzzeitgedächtnis abgerufen werden kann. Das Vermögen sich an die in der Zwischenzeit aufgenommenen Items zu erinnern, ist aufgrund der limitierten Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses und den daraufhin entstehenden Interferenzen reduziert. Zielt also die Lösung einer Aufgabe auf das erste oder das letzte Item ab, ist die Rate an korrekten Antworten höher (Atkinson und Shiffrin, 1968; Capitani et al., 1992).

Anhand von Untersuchungen an Patienten mit Erkrankungen, die das Gedächtnis beeinträchtigen, konnten diese Annahmen zur Erklärung des Primacy-Effekts“ untermauert werden. Patienten die unter einer Amnesie litten, wodurch folglich das Langzeitgedächtnis eingeschränkt war, zeigten weiterhin einen „Recency-Effekt“ jedoch keinen „Primacy-Effekt“ mehr (Baddeley und Warrington, 1970). Analoge Experimente an Patienten mit einem Defizit des Kurzzeitgedächtnisses zeigten jedoch weniger homogene Resultate zur Erklärung der Assoziation zwischen dem „Recency-Effekt“ und dem Ablageort im Gedächtnissystem (Vallar und Papagno, 1986). Nichtsdestotrotz können die beiden Phänomene durchgängig in neuropsychologischen Untersuchungen repliziert werden (Morrison et al., 2014).

Arbeitsgedächtnisdefizite bei Parkinson-Patienten und das neurale Netzwerk des seriellen Ordners

Verschiedene Studien konnten bereits zeigen, dass Dopamin an der Signaltransduktion des räumlich-visuellen Arbeitsgedächtnisses beteiligt ist (Brozoski et al., 1979; Collins et al., 1998; D'Esposito und Postle, 2015). Zudem weisen Parkinson-Patienten, die krankheitsbedingt einen Neurotransmittermangel im dopaminergen System aufweisen, neben den typischen motorischen Symptomen auch Defizite des Arbeitsgedächtnisses auf (Ramos und Machado, 2021; Siegert et al., 2008). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Parkinsonerkrankte im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen bei Aufgaben, die das Neuordnen von Inhalten erfordern, schlechter abschneiden als gesunde Vergleichsprobanden (Cooper et al., 1991; Ma J et al., 2018). Beispielsweise beobachteten Ma et al. (2018), dass Patientin mit einem milden Parkinson-Syndrom im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen schlechtere Ergebnisse bei der Bearbeitung von Aufgaben, welche das Ordnen von Zahlenreihen erfordern, erzielen. Folglich scheint die Funktion des seriellen Ordners als Bestandteil des Arbeitsgedächtnisses bereits in frühen Erkrankungsstadien beeinträchtigt zu sein.

Weiterhin wurde im Rahmen einer Studie von Zhang et al. (2021) die Zeit gemessen, die Probanden benötigten, um eine Antwort auf eine Aufgabe zu geben, die das Ordnen von Zahlen in aufsteigender Reihenfolge erforderte. Hier konnte gezeigt werden, dass Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen länger brauchten, um sich für eine Antwortmöglichkeit zu entscheiden. Zudem wurde eine negative Korrelation zwischen dieser sogenannten Einstellungszeit und der täglichen Dosis der Antiparkinson-Medikation, bestehend aus Levodopa und D2/3-Rezeptoragonisten, ermittelt. Diese Ergebnisse unterstützen somit die Annahmen, dass Parkinson-Patienten einerseits ein Defizit beim seriellen Ordnen aufweisen und dass andererseits eine Stimulation der Dopamin-Rezeptoren D1, D2 und D3 zu einer Leistungsverbesserung führen kann.

Ye et al. (2012) konnten zudem in einer Studie beobachten, dass Parkinsonpatienten Probleme dabei hatten, Sätze inhaltlich zu entschlüsseln, in denen ein vorhergehendes Ereignis nach einem zeitlich folgenden Ereignis genannt wurde. Das bedeutet, dass es für die Parkinson-Patienten schwieriger war, die zeitliche Reihung der beschriebenen Ereignisse korrekt wiederzugeben, wenn die syntaktische Reihenfolge von der zeitlichen Reihenfolge abwich. Diese sogenannten „Bevor-Sätze“ (vor Ereignis B fand Ereignis A statt) erforderten eine zusätzliche Verarbeitung im Nucleus caudatus, welche bei den getesteten Parkinson-Patienten ausblieb. Diese Erkenntnisse können als Hinweis darauf gewertet werden, dass bei Parkinson-Patienten der Nucleus caudatus, welcher aus dem Putamen und dem Striatum besteht, geschädigt zu sein scheint.

Das neurale Netzwerk, welches für die Subfunktion des Arbeitsgedächtnisses, das serielle Ordnen, von Notwendigkeit zu sein scheint, wurde anhand von Daten, die unter anderem im Rahmen von

MRT-Studien erhoben wurden, identifiziert. Es setzt sich aus dem lateralen präfrontalen Kortex, dem posterioren parietalen Kortex, dem Nucleus subthalamicus (STN), dem Globus pallidus und dem Thalamus zusammen (Liu et al., 2021; Ye et al., 2020, 2021b).

Der laterale präfrontale Kortex ermöglicht das Behalten und die Manipulation von Informationen und spielt somit eine entscheidende Rolle bei der Ausübung unterschiedlicher Funktionen des Arbeitsgedächtnisses (Ye et al., 2020). Der posteriore parietale Kortex hilft bei der Organisation von Sequenzen des räumlich-visuellen Arbeitsgedächtnisses (D'Esposito und Postle, 2015). Die Substantia nigra ist als Teil der Basalganglienschleife insbesondere an der Antwortauswahl für Fragestellungen, die auf das serielle Ordnen abzielen, beteiligt (Liu et al., 2021). Ein weiterer Bestandteil der Basalganglienschleife, der Globus pallidus, trägt zur Anordnung von Inhalten im Arbeitsgedächtnis bei (Janacek et al., 2020). Der Thalamus ermöglicht schlussendlich die geordnete Weiterleitung hin zum Kortex (Mitchell und Dalrymple-Alford, 2006; Roy et al., 2022). Der Neurotransmitter Dopamin ist an der Signaltransduktion zwischen den Strukturen dieses Netzwerkes beteiligt. Er bindet an D1-, D2-, und D3-Rezeptoren und beeinflusst somit das gesamte Arbeitsgedächtnis und den Prozess des seriellen Ordners.

Pathophysiologisch können die Symptome der Parkinson-Erkrankung unter anderem auf eine Degeneration der dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra Pars compacta zurückgeführt werden (Bloem et al., 2021; Jellinger, 1991; Kalia und Lang, 2015). Die verminderte Dopaminausschüttung sorgt für eine Beeinträchtigung des Zusammenspiels der Strukturen, welche an der Basalganglienschleife beteiligt sind. Die Pars compacta der Substantia nigra kommuniziert über den Neurotransmitter Dopamin mit dem dorsalen Anteil des Striatums (Bloem et al., 2021; Kalia und Lang, 2015). Aufgrund des Dopaminmangels erfährt das Striatum dann weniger Eingangssignale von der Substantia nigra. Das Striatum wiederum ist über Signalwege, welche über den Globus pallidus führen, mit dem Nucleus subthalamicus und dem Thalamus verbunden. Folglich verändert sich auch deren Aktivierungsmuster. Der Kortex übernimmt zudem eine übergeordnete Kontrollfunktion in der Interaktion dieser Strukturen der Basalganglienschleife.

Die Kenntnis über das Netzwerk, welches das serielle Ordnen ermöglicht, liefert somit in Kombination mit der Pathophysiologie der Parkinson-Erkrankung eine mögliche Erklärung dafür, warum Parkinson-Patienten Schwierigkeiten bei Prozessen des seriellen Ordners haben.

Dopamin-Rezeptoren und ihre Rolle im Arbeitsgedächtnis

Die Rezeptoren, an die Dopamin bindet, gehören zu der Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (Klein et al., 2019). Man unterscheidet D1-ähnliche Rezeptoren, zu denen der D1-Rezeptor und der D5-Rezeptor gehören. Diese aktivieren ein G-Protein, welches zu einer vermehrten Freisetzung von cAMP führt (Kebabian, 1978). D2-ähnliche Rezeptoren, zu denen der D2-, der D3- und der D4-Rezeptor zählen, aktivieren ein G-Protein, welches die cAMP-Freisetzung reduziert. Im Striatum, in der Substantia nigra Pars reticulata, im Kortex und im Nucleus subthalamicus konnte eine hohe Dichte an D1-Rezeptoren detektiert werden (Savasta et al., 1986; Wamsley et al., 1989). Der D2-Rezeptor weist eine hohe Rezeptordichte in der Pars compacta der Substantia nigra, im Striatum und auch in kortikalen Gebieten auf (Klein et al., 2019; Wamsley et al., 1989; Yokoyama et al., 1994).

Die Freisetzung von Dopamin aus den dopaminergen Neuronen kann auf zwei unterschiedliche Weisen erfolgen. Sie kann durch ein verändertes Membranpotential ausgelöst werden, was eine Dopaminfreisetzung in den synaptischen Spalt zur Folge hat (Grace, 2000). Dadurch werden Dopaminrezeptoren, die an der postsynaptischen Membran lokalisiert sind, stimuliert. Anschließend wird der Neuromodulator wieder aus dem synaptischen Spalt entfernt. Dieser Ablauf wird auch als phasische Dopaminfreisetzung bezeichnet (Grace, 2000).

Die sogenannte tonische Dopaminfreisetzung kann entweder durch Glutamat, welches an präsynaptische Glutamatrezeptoren bindet, ausgelöst werden oder durch hohe Konzentrationen von Dopamin im synaptischen Spalt. Im Rahmen der tonischen Dopaminfreisetzung können geringe Mengen an extrasynaptischem Dopamin auch in Form eines negativen Feedbackmechanismus durch die Bindung an präsynaptische Rezeptoren die Freisetzung von Dopamin inhibieren.

Bisherige Studien legen einen U-förmigen Zusammenhang zwischen der Dopaminkonzentration im präfrontalen Kortex und der Leistung des Arbeitsgedächtnisses nahe (Phillips et al., 2004). Sowohl zu geringe als auch zu hohe Dopaminkonzentrationen im präfrontalen Kortex sind mit schlechteren Ergebnissen bei der Lösung von Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis fordern, assoziiert. Zudem scheinen das Behalten von Informationen und die Manipulation von Informationen unterschiedliche Dopaminkonzentrationen für das Erreichen optimaler Leistungen zu erfordern (Cools und Robbins, 2004).

Durstewitz et al. (2008) stellten zudem die sogenannte „*dual-state theory*“ auf, welche von zwei parallel auftretenden, jedoch gegensätzlichen Dopaminrezeptoraktivierungen im Kortex und in subkortikalen Gebieten ausgeht. Werden im Kortex vornehmlich D2-Rezeptoren aktiviert und wird Dopamin in den subkortikalen Kerngebieten vorwiegend über den phasischen Mechanismus in den synaptischen Spalt freigesetzt, kann eine flexible Manipulation von Inhalten besser ausgeführt

werden. Diese Situation geht mit einer geringeren kortikalen Dopaminkonzentration einher. Werden auf kortikaler Ebene die D2-Rezeptoren jedoch blockiert und besonders die D1-Rezeptoren stimuliert, so können Informationen gut im Arbeitsgedächtnis behalten werden. Hierbei findet die subkortikale Dopamintransmission vor allem im tonischen Modus statt (Cools und Robbins, 2004). Folglich geht man davon aus, dass eine Dopaminfreisetzung im Striatum für eine flexible Manipulation von Inhalten nötig ist, während eine Dopaminfreisetzung im präfrontalen Kortex eine Voraussetzung für das Behalten von Informationen darstellt (Dodds et al., 2009).

Welche Funktionen die D1-, D2- und D3-Rezeptoren konkret bei den Prozessen des Arbeitsgedächtnisses erfüllen, ist noch nicht bekannt. Um diese Zusammenhänge genauer zu untersuchen, wurden in bisherigen Studien unterschiedliche pharmakologische Manipulationen eingesetzt, welche selektiv einzelne Dopaminrezeptoren binden, um deren Effekte auf die Performanz des Arbeitsgedächtnis zu beobachten.

Werden die D2-Rezeptoren durch den D2-Rezeptorantagonisten Sulpirid blockiert, so kann die Manipulationsfunktion verbessert werden. Die sequentielle Planung und die Fähigkeit, Informationen zu behalten, werden dadurch jedoch verschlechtert (Dodds et al., 2009; Mehta et al., 1999). Bei der Verwendung von höheren Dosen des Medikaments konnten Beeinträchtigungen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses und bei der Planung von Handlungen festgestellt werden (Naef et al., 2017).

Anhand von Studien, die mit Parkinson-Patienten durchgeführt wurden, konnte beobachtet werden, dass sowohl eine D2-Rezeptor-Aktivierung mit Bromocriptin und auch eine D1-Rezeptor-Aktivierung mit L-Dopa zu einer Leistungssteigerung bei der Bearbeitung von Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis fordern, führen (Cooper et al., 1992). Diese Ergebnisse konnten sowohl beim Erinnern als auch bei der Manipulation von Inhalten beobachtet werden. Owen et al. (Owen et al., 1992) und Lewis et al. (Lewis et al., 2005) konnten in Ihren Studien den Unterschied beobachten, dass Parkinson-Patienten insbesondere bei der Bearbeitung von Aufgaben, die das reine Erinnern an Inhalte erfordern, weniger eingeschränkt sind, als wenn eine aktive Manipulation der Inhalte ausgeführt werden soll. Diese Beobachtungen legen in Kenntnis der Pathophysiologie der Parkinsonerkrankung nahe, dass eine dopaminerge Neurotransmission im Striatum essenziell für die Manipulation von Inhalten im Arbeitsgedächtnis zu sein scheint.

Weiterhin gibt es verschiedene Polymorphismen, die einen Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis haben. Das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT), welches am Dopaminabbau beteiligt ist, unterliegt zum Beispiel einem solchen genetischen Polymorphismus (Krämer et al., 2007). Wenn an der Position 158/108 des COMT-Gens die Base Guanin durch Adenin ersetzt wird, so wird anstatt von Valin die Aminosäure Methionin exprimiert und in das Enzym eingebaut (Chen et al., 2004). Die

Methionin-Variante führt zu einer Reduktion der Enzymaktivität, sodass die Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt erhöht ist (Chen et al., 2004). Diese Situation geht mit einer beeinträchtigten Leistungsfähigkeit bei der Ausführung exekutiver Funktionen einher sowie mit Veränderungen der Aktivität im präfrontalen Kortex und der Verbindung zwischen dem präfrontalen Kortex und dem Mittelhirn (Akil et al., 2003; Egan et al., 2001; Meyer-Lindenberg et al., 2005). Menschen, die über das Valin-Allel der COMT verfügen, zeigen eine hohe COMT-Aktivität, welche mit einem verstärkten Abbau von Dopamin sowie mit einer vermehrten D2- und einer reduzierten D1-Transmission einhergeht (Williams-Gray et al., 2009). Testungen von Probanden mit diesem Phänotyp ergaben, dass diese Ausprägung es ermöglicht, bessere Leistungen bei der Planung sequenzieller Abläufe zu erzielen. Der neurotrophische Faktor BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), welcher einen Einfluss auf dopaminerge Neuronen hat, wird auch durch einen genetischen Polymorphismus beeinflusst (Foltynie et al., 2005). Das Methionin-Allel führt zu einer verminderten Freisetzung von BDNF und das Valin-Allel zu einer erhöhten Freisetzung. Zweiteres ist mit einer verstärkten Dopamintransmission über den D3-Rezeptor assoziiert. Probanden mit dieser Ausprägung hatten wiederum größere Probleme, Aufgaben zu lösen, in denen sequenzielle Abläufe geplant werden mussten (Foltynie et al., 2005).

Diese Studienergebnisse deuten darauf hin, dass bei Parkinson-Patienten die dopaminerge Neurotransmission über den D2-Rezeptor gestört zu sein scheint und dadurch insbesondere die Fähigkeit des Arbeitsgedächtnisses, kurzfristig aufgenommene Informationen zu ordnen und zu manipulieren, beeinträchtigt zu sein scheint.

Wirkung von Pramipexol auf das serielle Ordnen

Der nicht-ergolinische Dopamin-Agonist Pramipexol, welcher unter anderem zur Therapie der Parkinson-Erkrankung eingesetzt wird, bindet selektiv an den D2- und den D3-Dopamin-Rezeptor (Möller et al., 2005; Schapira et al., 2011). Die Affinität an den D1-Rezeptor hingegen ist sehr gering ausgeprägt (Singh und Parmar, 2023).

Um den Wirkmechanismus von Pramipexol nachvollziehen zu können, ist eine Erklärung der Signaltransduktion zwischen den Strukturen der Basalganglienschleife und dem Kortex notwendig. Die neuronale Verbindung zwischen dem Globus pallidus internus, als Teil der Basalganglienschleife, und dem Motorkortex wird, wie bereits erwähnt, merklich durch die Dopaminrezeptoren im Striatum reguliert (Bennett und Piercey, 1999). Das Striatum, welches sich aus dem Nucleus caudatus und dem Putamen zusammensetzt, kommuniziert über zwei verschiedene Signalwege, einen direkten und einen indirekten, mit dem motorischen Kortex. Im Rahmen des direkten Verbindungsweges hemmt das Striatum über GABAerge Neurone den Globus pallidus internus. Dieser hemmt daraufhin den Thalamus und somit die Aktivierung des Motorkortex. Dieser Ablauf kann durch Dopamin, welches an D1- und D3-Rezeptoren auf sogenannten Go-Neuronen im Striatum bindet, aktiviert werden (Frank et al., 2007; Ye et al., 2017).

Indirekt hemmt das Striatum mithilfe des Neurotransmitters GABA den Globus pallidus externus, welcher folglich den Nucleus subthalamicus hemmt. Es resultiert eine Disinhibition des Thalamus, welche über eine Hemmung des Globus pallidus internus und der Substantia nigra Pars reticulata realisiert wird. Dieser indirekte Signalweg wird durch Dopamin, welches an D2-Rezeptoren von NoGo-Neuronen im Striatum bindet, gehemmt.

Die Stimulation von D3-Rezeptoren durch Pramipexol bewirkt somit, dass der Globus pallidus internus inhibiert wird (Bennett und Piercey, 1999). Folglich erfährt der Motorkortex einen aktivierenden Stimulus. Zudem hat Pramipexol durch die Stimulation von D2-Rezeptoren einen motorik-hemmenden Effekt auf den Motorkortex. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass das pharmakologische Ziel von Pramipexol ein Ausgleich des Dopamindefizits im nigrostriatalen Systems ist (Riba et al., 2008).

Da D2-Rezeptoren eine hohe Rezeptordichte im Striatum aufweisen und man annimmt, dass die Funktion des seriellen Ordners von einer dopaminergen Übertragung abhängt, geht man davon aus, dass Pramipexol die Fähigkeit des seriellen Ordners beeinträchtigt. Konkret kann die Annahme getroffen werden, dass Dopaminagonisten die Situation einer übersteigerten dopaminergen Stimulation herbeiführen können und somit kognitive Funktionen wie das Arbeitsgedächtnis negativ beeinflussen können.

Bildgebende Studien konnten bisher anhand von sogenannten Ruhemessungen (*resting state*), die mit Hilfe von funktionellen Magnetresonanztomographen durchgeführt werden, zeigen, dass Pramipexol die funktionelle Konnektivität zwischen dem Nucleus caudatus, bestehend aus dem Striatum und dem Putamen, und dem supplementären Motorkortex vermindert (Ye et al., 2017). Außerdem konnte in einer Studie von Ye et al. 2021 (Ye et al., 2021b) anhand von gesunden Probanden, welche eine Zahlenordnungsaufgabe unter fMRT-Kontrolle bearbeiteten, beobachtet werden, dass die regionale Aktivierung des zugrundeliegenden Netzwerks des seriellen Ordners bei der Bearbeitung von Aufgaben, die sowohl das Erinnern als auch die Neuordnung von Inhalten erfordern („*reorder and recall*“), stärker ausgeprägt ist als bei der Bearbeitung von Aufgaben, bei denen ein einfaches Erinnern der Zahlenreihenfolge ausreicht („*pure recall*“). Diese Feststellungen bezogen sich insbesondere auf den dorsomedialen präfrontalen Kortex, den dorsolateralen präfrontalen Kortex, den ventrolateralen präfrontalen Kortex, den posterioren parietalen Kortex, die Substantia nigra, den Globus pallidus externus und den Thalamus. Beim reinen Erinnern der Zahlenreihen konnten im Vergleich stärkere regionale Deaktivierungen im medialen präfrontalen Kortex und im posterioren cingulären Kortex detektiert werden.

Ferner konnte gezeigt werden, dass die erfolgreiche Lösung von Zahlenordnungsaufgaben anhand der regionalen Aktivierung der Substantia nigra prognostiziert werden konnte (Ye et al., 2021b). Probanden, deren Substantia nigra bei „*pure recall*“-Aufgaben weniger aktiviert war und die eine ausgeprägte Verbindung zwischen der Substantia nigra und dem Putamen aufwiesen, erzielten bessere Ergebnisse bei der Bearbeitung dieser Aufgaben. Wenn sich die Aktivierung der Substantia nigra während der Bearbeitung der Zahlenordnungsaufgabe stärker veränderte, so erzielten diese Probanden bessere Ergebnisse bei den „*recall and reorder*“ Aufgaben.

Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass insbesondere die Substantia nigra eine entscheidende regulatorische Funktion in der Interaktion des neuronalen Systems des Arbeitsgedächtnisses erfüllt. Diese hat wiederum über die D1-, D2- und D3-Dopaminrezeptoren einen Einfluss auf das Striatum und unterliegt somit den Effekten von Pramipexol.

Fragestellung

Um den Einfluss von aktivierten D2- und D3-Dopaminrezeptoren auf das serielle Ordnen, einer der Teilfunktionen des Arbeitsgedächtnisses, zu untersuchen, haben gesunde Probanden unter Pramipexol- und unter Placebo-Bedingungen eine „Zahlen-Ordnungs-Aufgabe“ bearbeitet. Mit dieser Aufgabe soll der Abruf und die Neuordnung von Inhalten im Arbeitsgedächtnis untersucht werden. Um mögliche Veränderungen der Aktivierung von Strukturen, welche an Prozessen des seriellen Ordners beteiligt sind, zu erfassen, wurde während der Aufgabenbearbeitung ein funktionelles MRT gemessen.

Entsprechend der dargestellten Befunde soll die Hypothese geprüft werden, dass Probanden unter Pramipexol Einfluss schlechtere Ergebnisse in der „Zahlen-Ordnungs-Aufgabe“ erzielen als unter Placebo-Bedingungen.

Dabei soll insbesondere der Zusammenhang zwischen den möglichen Verhaltensänderungen unter Pramipexol-Bedingungen und Veränderungen der Aktivierung des Nucleus subthalamicus geprüft werden.

Weiterhin werden während des Abrufs und der Neuordnung der Zahlenreihen Aktivierungsveränderungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im Striatum und im Nucleus subthalamicus erwartet.

Material und Methoden

Studiendesign und Durchführung

Um den Einfluss von Pramipexol auf das serielle Arbeitsgedächtnis zu untersuchen, wurde in dieser Studie ein Placebo-kontrolliertes Doppelblinddesign verwendet.

Der Ethikrat der Universität zu Lübeck hat der durchgeführten Studie stattgegeben (Ethikvotum-Nummer: EV 16-227). Die Studienbedingungen entsprechen den Vorgaben der Erklärung von Helsinki.

Probanden

Die Probanden wurden mit Hilfe des universitären E-Mail-Verteilers der Universität zu Lübeck rekrutiert. Vor der Teilnahme wurde eine umfassende Aufklärung der Probanden durchgeführt. Es wurden ausschließlich männliche Probanden untersucht, einerseits aufgrund der Annahme, dass im Laufe des weiblichen Zyklus Fluktuationen im Dopaminhaushalt auftreten könnten und andererseits, weil zum Messzeitpunkt das Risiko einer ungewollten Beeinflussung einer noch unerkannten Schwangerschaft bestehen würde. Außerdem könnten potenzielle Schwangerschaften die Studienergebnisse beeinflussen. Insgesamt wurden 26 männliche Probanden im Alter zwischen 20 und 38 Jahren getestet. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmenden betrug 26,0 Jahre (SD=4,1). Für die finale Auswertung konnten die Messdaten von 22 Probanden verwendet werden. Drei der Datensätze wurden aufgrund einer Antwortgenauigkeit von unter 50% bei der Bearbeitung der Aufgaben nicht mitberücksichtigt. Ein weiterer Datensatz wurde aufgrund von zu starken Kopfbewegungen während der MRT-Messung (>1,5mm) exkludiert.

Weitere Voraussetzungen zur Teilnahme waren Rechtshändigkeit und ein BMI zwischen 19 und 30 kg/m². Zudem mussten die Probanden im Vorhinein einen Fragebogen zum Ausschluss von relevanten affektiven Störungen ausfüllen (*Beck's Depression Inventory Version II*, BDI-II).

Versuchsplan Pramipexol

Jeder Proband wurde zwei Mal, dem gleichen Messprotokoll folgend, getestet. Die eine Hälfte der Probanden erhielt beim ersten Messtermin 0,5mg Pramipexol und die andere Hälfte beim zweiten Messtermin. Am jeweils anderen Messtermin erhielten die Probanden ein Placebo. Die Zuweisung erfolgte zufällig und verblindet, sodass zum Zeitpunkt der Messung weder dem Probanden noch der Versuchsleiterin bekannt war, ob er das Verum oder das Placebo erhalten hat. Die Halbwertszeit von Pramipexol beträgt 6-24 Stunden und die maximale Plasmakonzentration wird nach 1-3 Stunden erreicht (Freismuth M et al., 2016). Nach der oralen Einnahme ist das Medikament zu 90% bioverfügbar und wird zu 90% unverändert renal ausgeschieden. Folglich war die Einnahme zweieinhalb Stunden vor dem Beginn der MRT-Messung terminiert, damit die Messung während des Wirkmaximums erfolgen konnte.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Pramipexol sind Übelkeit, Somnolenz, Schwindel und Dyskinesien. Zudem kann es häufig zu Schlaflosigkeit, Halluzinationen, abnormen Träumen, Verwirrtheitszuständen, Verhaltensauffälligkeiten, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Hypotonie, Obstipation, Erbrechen, Müdigkeit, peripheren Ödemen, Gewichtsabnahmen und Appetitminderung kommen. Keiner der Probanden musste wegen Übelkeit oder Unwohlsein die Messung abbrechen.

Ablauf der Testungen

In einer vorbereitenden Besprechung erhielten die Probanden eine Aufklärung zur Studie mit einer Einwilligungserklärung, den „Beck's Depression Inventory“-Fragebogen (BDI-II), die Anleitung für die Zahlen-Ordnungs-Aufgabe, einen Covid19-Fragebogen und ein Merkblatt zum Ablauf der Testung. Zudem bekamen sie 2x10mg Domperidon zur eigenständigen Einnahme an den jeweiligen Testterminen ausgehändigt.

Der Messtermin begann mit der Feststellung der MRT-Fähigkeit des Probanden und der Verabreichung von 0,5mg Pramipexol beziehungsweise des Placebo-Präparates. Die Probanden waren dazu angehalten, nur ein leichtes Frühstück einzunehmen, da die Bioverfügbarkeit von Pramipexol durch die Nahrungsaufnahme beeinträchtigt werden kann. Um den unerwünschten Nebenwirkungen von Pramipexol entgegenzuwirken, nahmen die Probanden eine Stunde vor der Verabreichung des jeweiligen Präparates 10mg Domperidon ein. Die Wartezeit von zweieinhalb Stunden hatten die Probanden zur freien Verfügung und medizinisches Personal war zu jedem Zeitpunkt erreichbar.

Die MRT-Messung startete mit einer T1-gewichteten strukturellen Aufnahme. Daran anschließend wurde eine Ruhemessung mit geschlossenen Augen durchgeführt (T2* gewichtet). Diese Messung ist Teil einer anderen Studie.

Danach folgten die funktionellen MRT-Aufnahmen, während derer die Probanden in vier Blöcken eine Aufgabe zur Fähigkeit des seriellen Ordners bearbeiteten. Diese Aufgaben wurde mit dem Programm Presentation v23 (Neurobehavioral Systems, neurobs.com, Version 22.1) konzipiert und waren wie folgt aufgebaut:

Auf einem vom MRT aus sichtbarem Bildschirm (Inroom Viewing Device von NordicNeuroLab) wurden nacheinander vier in Worten ausgeschriebene Zahlen zwischen eins und neun angezeigt. Jedes Wort war eine Sekunde lang sichtbar. Je nach Aufgabentyp wurden die ausgeschriebenen Zahlen in aufsteigender Reihenfolge („geordnet“) oder zufällig sortiert („ungeordnet“) präsentiert. Aufgaben mit bereits geordneter Zahlenfolge dienten der Erfassung der Abruf-Funktion des Arbeitsgedächtnisses („Abruf“). Für die erfolgreiche Bearbeitung dieser Aufgaben mussten die Zahlen kurzfristig im Arbeitsgedächtnis gespeichert und bis zur Abfrage erinnert werden. Die Aufgaben mit ungeordneten Zahlenreihen wurden genutzt, um neben der Abruf-Funktion auch die Fähigkeit des seriellen Ordners im Arbeitsgedächtnis zu testen („Ordnen und Abruf“). Hierfür mussten die Probanden die Zahlen sowohl im Arbeitsgedächtnis speichern als auch in aufsteigender Reihenfolge sortieren.

Anschließend wurde für eine Dauer von vier Sekunden ein rotes Kreuz auf den Bildschirm projiziert. Während dieser Zeit konnten sich die Probanden die gezeigten Zahlen merken und diese im Falle der ungeordneten Zahlenreihen in aufsteigender Reihenfolge ordnen. Daraufhin wurden auf dem Screen eine der vier Zahlen gemeinsam mit vier waagrecht angeordneten Punkten am unteren Rand des

Bildes angezeigt. Diese vier Punkte repräsentierten die Positionen, welche die zuvor gezeigten Zahlen nach der Ordnung in aufsteigender Reihenfolge einnehmen konnten. Der linke Punkt symbolisierte hierbei die Ziffer mit dem niedrigsten Zahlenwert und der am weitesten rechts gelegene Punkt diejenige mit dem höchsten Zahlenwert. Einer der vier Punkte war grün angefärbt und die drei übrigen Punkte erschienen schwarz. Eine beispielhafte Darstellung der für den Probanden sichtbaren Folien kann der unten anstehenden Abbildung entnommen werden (Abbildung 1).

Nun ging es darum, zu erkennen, ob die angegebene Zahl in der richtigen Position der aufsteigenden numerischen Reihenfolge der präsentierten Zahlen angezeigt wurde. Die Probanden hatten jetzt maximal vier Sekunden lang Zeit, um sich für eine Antwort zu entscheiden. Diese wurde durch das Drücken von zwei nebeneinanderliegenden Tasten auf einem Controller detektiert. Hierfür wurde die Antwortbox FUI-932 der Firma „CURRENT DESIGNS“ verwendet. Die linke Taste, welche mit dem rechten Zeigefinger betätigt wurde, bedeutete „Ja - richtige Position“ und die rechte Taste, mit dem rechten Mittelfinger zu bedienen, stand für „Nein - falsche Position“. Die Probanden waren dazu angehalten möglichst schnell die richtige Antwort zu geben.

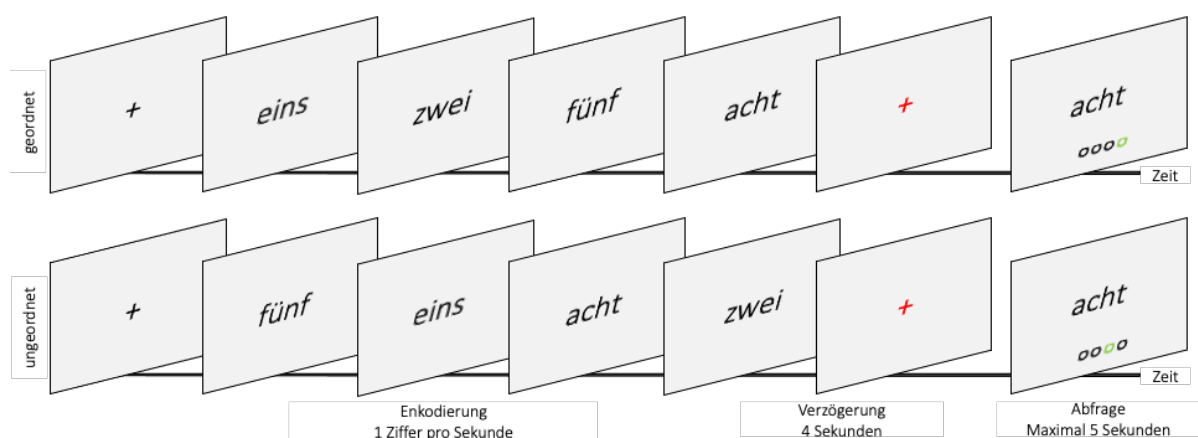


Abbildung 1: Darstellung einer „Abruf“-Aufgabe und einer „Ordnen-und-Abruf“-Aufgabe

Pro Aufgabenblock wurden insgesamt 31 Einzelaufgaben beider Typen gestellt. Jeder Aufgabendurchgang dauerte etwa 11 Minuten und zwischen den Durchgängen war eine einminütige Pause möglich. Die Gesamtzeit variierte geringfügig, je nach Antwortgeschwindigkeit des jeweiligen Probanden.

Nach dem letzten Aufgabenblock wurden strukturelle MRT-Aufnahmen der Substantia nigra, des Locus coeruleus und des Nucleus subthalamicus aufgezeichnet. Diese dienen der Beantwortung weiterer Forschungsfragen, welche im Rahmen dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden.

Nach der Beendigung der MRT-Messungen bearbeiteten die Probanden eine weitere Aufgabe an einem Computer ohne eine zeitgleiche Erhebung von MRT-Bildern, welche etwa eine halbe Stunde Zeit in Anspruch nahm. Auch diese Aufgabe ist Bestandteil einer parallel durchgeführten Testung.

Somit dauerte ein Messtermin insgesamt etwa fünf Stunden. Alle Probanden wurden in dem Zeitfenster zwischen 10 Uhr und 14 Uhr gemessen, um den Einfluss der zirkadianen Rhythmik der Dopaminfreisetzung auf die erhobenen Daten möglichst gering zu halten.

Zwischen beiden Messterminen lag ein zeitlicher Abstand von mindestens sieben Tagen, um die Auswirkung möglicher Erinnerungs- oder Trainingseffekte auf die Studienergebnisse zu reduzieren. Durchschnittlich kam es zu einem deutlich größeren Zeitabstand von 40,4 Tagen (SD=34,2 Tage) zwischen den beiden Messungen.

Analyse der Verhaltensdaten

Die Analyse der Verhaltensdaten wurde mit dem Programm „JASP“ analysiert (JASP Team (2023), jasp-stats.org). Die Leistung der Probanden bei der Bearbeitung der „Zahlen-Ordnungs-Aufgabe“ wurde anhand der Richtigkeit der Antworten in Prozent, der dprime-Werte als Maß für die Genauigkeit der Antworten und der Reaktionszeit statistisch getestet. Dafür wurden Varianzanalysen unter Berücksichtigung verschiedener Messwiederholungsfaktoren (*two factor full factorial repeated measurement ANOVAs*) berechnet.

In einem ersten Schritt wurden der Einfluss von Pramipexol auf die Richtigkeit und die Genauigkeit der Antworten und auf die Reaktionszeit betrachtet. Dazu wurde eine ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor „Behandlung“, Faktorstufen „Pramipexol“ und „Placebo“, und dem Messwiederholungsfaktor „Aufgabentyp“ mit den Faktorstufen „geordnet“ und „ungeordnet“ berechnet.

Anschließend wurden die dprime-Werte für die zwei Faktorstufen „geordnet“ und „ungeordnet“ des Messwiederholungsfaktors Aufgabentyp ermittelt. Daraufhin wurde deren Zusammenhang mit den zwei Faktorstufen „Pramipexol“ und „Placebo“ mit einer zweifaktoriellen ANOVA beurteilt.

Weiterhin wurden die Reaktionszeiten unter Pramipexol-Wirkung mit den vier möglichen Positionen der Ziffern innerhalb der Zahlenreihen in Bezug gesetzt. Auch hier wurde eine ANOVA zur Auswertung herangezogen, in diesem Fall mit den drei Faktoren: „Behandlung“, „Position“ und „Aufgabentyp“.

Als letztes wurde die Wirkung von Pramipexol auf die Reaktionszeiten über die vier Aufgabenblöcke hinweg untersucht. Die entsprechende ANOVA wurde anhand der Faktoren „Behandlung“ („Pramipexol“ oder „Placebo“), „Block“ (1,2,3,4) und Aufgabentyp („geordnet“ oder „ungeordnet“) berechnet.

Um die Qualität der Verhaltensdaten einschätzen zu können, wurde überprüft, ob die Datensätze vorschnelle Antworten mit einer Reaktionszeit von unter 0,1 Sekunden oder unaufmerksame Antworten mit einer Reaktionszeit, die mehr als 3 Standardabweichungen vom individuellen Mittelwert abwich, aufwies. Vorschnelle Reaktionszeiten traten nicht auf. Unter Placebo-Bedingungen lag der Anteil an unaufmerksamen Antworten bei 1,5% und unter Pramipexol-Bedingungen bei 1,1%. Diese wurden bei der späteren Analyse nicht mitberücksichtigt. Zudem wurden die Reaktionszeitkostenveränderungen erfasst, welche für die Veränderungen der Reaktionszeiten stehen, die durch den Wechsel von einem Aufgabentyp zum anderen entstehen können.

dprime-Werte

Als Maß für die Genauigkeit der Antworten wurde der dprime-Wert verwendet. Der dprime-Wert (d') ist neben dem Entscheidungskriterium (*decision criterion*) eine der beiden Hauptvariablen der sogenannten Signalentdeckungstheorie (*signal detection theory*) (Szalma und Hancock, 2015). Im Rahmen der psychologischen Forschung wird dieses Modell angewandt, um zwischen der tatsächlichen Leistungsfähigkeit und den Urteilsaspekten, welchen eine Entscheidung unterliegt, zu differenzieren (Betsch et al., 2011; Nett und Frings, 2022). Um dies zu ermöglichen, werden die aufgezeichneten Signale in vier Kategorien eingeteilt. In der durchgeführten Studie war es, wie bereits beschrieben, möglich, durch das Drücken von zwei unterschiedlichen Tasten die Antworten „richtig“ oder „falsch“ zu geben. Diese beiden Antwortsignale konnten daraufhin als korrekt oder als fehlerhaft bewertet werden, sodass sich die folgende Einteilung ergab:

- „richtige“ Antworten korrekt klassifiziert (Treffer)
- „richtige“ Antworten inkorrekt klassifiziert (verpasst)
- „falsche“ Antworten korrekt klassifiziert (korrekte Zurückweisung)
- „falsche“ Antworten inkorrekt klassifiziert (falscher Alarm)

Zur Berechnung des d' wird die Differenz der z-transformierten Wahrscheinlichkeiten für „Treffer“ und „falsche Alarme“ berechnet. Demnach steht der dprime-Wert für die Fähigkeit des Probanden, zwischen zwei Antwortkategorien zu entscheiden und kann somit Aufschluss über die Genauigkeit der gegebenen Antworten geben. Er kann Zahlenwerte zwischen null und vier annehmen, wobei vier bedeutet, dass alle Antworten als korrekt, „richtig“ (Treffer) klassifiziert werden können und null der Zufallswahrscheinlichkeit entspricht. Bei der Berechnung der dprime-Werte wurde die Korrektur für Extremwerte nach Hautus (Hautus, 1995) implementiert, welche in dem R-Paket `psych` (<https://CRAN.R-project.org/package=psych>) verwendet wurde.

Analyse der MRT-Daten

Grundlagen der MRT-Bildgebung und der funktionellen MRT-Bildgebung

Die Magnetresonanztomographie ist ein Verfahren, bei welchem mit Hilfe eines Magnetfeldes anatomische Aufnahmen des menschlichen Körpers angefertigt werden können. Hierbei wird die natürliche Bewegung von Atomen, der Spin, sowie die Eigenschaft, dass sich Atome, wenn sie einem Magnetfeld ausgesetzt werden, in dessen Hauptachse ausrichten, genutzt (Kahl-Scholz und Vockelmann, 2017). Die Frequenz, mit der die Atome um sich selbst rotieren, wird auch als Larmor-Frequenz bezeichnet. Sie ist abhängig von der Stärke des angelegten Magnetfelds und von der Ordnungszahl des Atoms. Die Rotationsrichtung der Atome kann in einem Magnetfeld entweder parallel oder antiparallel zu dessen Achse orientiert sein. Prinzipiell ist das Magnetfeld immer in Längsrichtung ausgerichtet, weshalb dieser Zustand auch als Längsmagnetisierung bezeichnet wird. Durch Gradientenfelder kann zusätzlich die Stärke des magnetischen Feldes beeinflusst werden (Huettel et al., 2014). Da im menschlichen Körper die Wasserstoffatome mengenmäßig am häufigsten vertreten sind, wird in der MRT-Bildgebung vornehmlich deren Anregung genutzt (Schneider und Fink, 2013).

Werden die Wasserstoffatome durch einen Impuls aus Radiowellen, welcher dieselbe Frequenz wie die rotierenden Wasserstoffprotonen aufweist, ausgelenkt, so kommt es zu einer sogenannten Quermagnetisierung (Schneider und Fink, 2013). Wird der Radiofrequenzimpuls wieder abgeschaltet, führt dies zur Relaxation der Protonen. Die ausgelenkten Protonen fallen durch den Energieverlust wieder in den energetisch als geringer zu betrachtenden parallelen Zustand zurück (Huettel et al., 2014). Folglich nimmt der Längsvektor zu und der Quervektor nimmt ab. Das Zeitintervall, nach dem 63% der Protonen wieder längs zur Achse des Magnetfeldes ausgerichtet sind, wird auch als T1-Zeit bezeichnet. Der Zeitpunkt, zu dem 63% der Protonen in Querrichtung relaxiert sind, entspricht der T2-Zeit. Bilder, die in der T2*-Gewichtung aufgenommen wurden, enthalten zusätzlich Informationen über die Inhomogenitäten des Magnetfeldes.

Sowohl die Relaxationsprozesse als auch die Veränderungen im Gradientenfeld erzeugen Signale, welche durch Spulen, die im MRT-Gerät lokalisiert sind, detektiert werden können. Die von diesen Spulen gemessenen Zeitunterschiede spiegeln sich dann in den unterschiedlichen Grauwerten des erstellten MRT-Bildes wieder (Faro und Mohamed, 2010).

Um die Aktivität des Gehirns sowie neurale Verbindungen zwischen verschiedenen Hirnregionen zu untersuchen, wird die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) angewendet. Durch die Erfassung der hämodynamischen Antwort (*blood oxygen level dependent (BOLD) response*) können Aktivierungsunterschiede zwischen aktiven und ruhenden Gebieten detektiert werden (Logothetis et al., 2001; Schneider und Fink, 2013). Hierbei werden sich die unterschiedlichen magnetischen

Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin zu Nutze gemacht. Wird eine Hirnregion verstärkt aktiviert, so steigt deren Energiebedarf und gleichzeitig auch der lokale Sauerstoffbedarf (Glover, 2011). Aufgrund der erhöhten Stoffwechselaktivität entstehen daraufhin mehr Desoxyhämoglobin-Moleküle und andere Abbauprodukte der Zellatmung. Die Akkumulation dieser Moleküle im Blutgefäß resultiert in einer Vasodilatation und einem verstärkten Blutfluss hin zu den entsprechenden Gebieten. Infolgedessen verschiebt sich vorübergehend das Verhältnis von desoxygeniertem Hämoglobin und oxygeniertem Hämoglobin hin zu der oxygenierten Form. Oxygeniertes Hämoglobin ist diamagnetisch und weist daher ähnliche magnetische Eigenschaften wie das Hirngewebe auf. Desoxygeniertes Hämoglobin, welches seinen gebundenen Sauerstoff bereits abgegeben hat, ist paramagnetisch.

Werden also Zellverbände im Gehirn aktiviert, kommt es nach etwa fünf bis sechs Sekunden zu einer lokalen Mehranreicherung von diamagnetischem, oxygeniertem Hämoglobin. Dies hat zur Folge, dass in diesen aktivierten Hirnarealen die Querrelaxationszeit im Vergleich zu den ruhenden Gebieten verlängert, und somit das T2*-Signal verstärkt wird (Lindquist et al., 2009).

Kurz vor dem Anstieg des BOLD-Signals kann ein sogenannter „initialer Dip“ beobachtet werden, welcher die Situation von einem erhöhten Sauerstoffbedarf bei noch nicht gedecktem Angebot widerspiegelt (Malonek und Grinvald, 1996). Vier bis sechs Sekunden nach dem Stimulus wird das maximale BOLD-Signal erreicht. Anschließend kommt es erneut zu einem Abfall des Signals unterhalb der Grundlinie (*baseline*). Dieser Effekt ist vermutlich auf eine Überkompensierung, bedingt durch einen verminderten Blutfluss und ein erhöhtes Blutvolumen, zurückzuführen (Glover, 2011). Nach etwa 20 bis 30 Sekunden wird der Ausgangswert wieder erreicht.

Strukturelle und funktionelle MRT-Datenerhebung

Die strukturellen und funktionellen MRT-Daten wurden mit einem Magnetom Skyra Magnetresonanztomographen gemessen (Siemens, Feldstärke 3 Tesla, 64 Kanal Kopfspule). Um Bewegungsartefakte möglichst gering zu halten, wurde der Kopf der Probanden innerhalb der Kopfspule mit Luftkissen fixiert und die Beine wurden mit einem Polster in den Kniekehlen gelagert. Zur Aufnahme der T1-gewichteten Bilder wurde eine Gradienten-Echo-Sequenz verwendet (208 sequentielle sagittale Schichten, Wiederholungszeit von 2300ms, Echozeit von 2,43ms, Inversionszeit von 1100ms, Flip-Winkel von 8°, Sichtfeld mit einer Größe von 240x240mm², räumliche Auflösung von 0,85x0,75x0,75mm³). Die Erstellung der T2* gewichteten funktionellen Aufnahmen wurde mit einer simultanen mehrschichtigen echoplanaren Sequenz mit einem Beschleunigungsfaktor von 4 durchgeführt. Dafür wurden 56 axiale Schichten mit einer Wiederholungszeit von 1000 ms, einer Echozeit von 30 ms, einem Flipwinkel von 60°, einem Sichtfeld von 204x204 mm² und einer räumlichen Auflösung von 3x3x3mm³ aufgezeichnet. Zur Korrektur von Feldinhomogenitäten wurde vor den funktionellen Messungen eine Gradientenechosequenz mit 46 axialen Schichten, einer Wiederholungszeit von 489ms, einer kurzen Echozeit von 4,92ms und einer langen Echozeit von 7,38ms, einem Flipwinkel von 60°, einem Sichtfeld der Größe 204x204mm² und einer räumlichen Auflösung von 2,5x2,5x3,3mm³ aufgenommen.

Vorverarbeitung der MRT-Daten

Zur Vorverarbeitung der MRT-Daten wurde das Programm SPM 12 (47,48 SPM12 v7771 <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) verwendet.

Zur Korrektur geometrischer Verzerrungen der erhobenen funktionellen MRT-Daten wurde aus den vorsubtrahierten Phasen- und Magnitudenfeldkarten als erstes eine Voxelverschiebungskarte (*voxel displacement*) berechnet. Die ersten sechs Bilder zu Beginn eines jeden fMRT-Aufnahmeblocks wurden verworfen, um ein Gleichgewicht der Magnetisierung während der funktionellen Aufnahmen zu erreichen. Die Aufnahmen eines Volumens wurden zuerst um die Zeitdifferenz der Schichtaufnahmen korrigiert. Anschließend wurden sie von einem Koregistrierungsalgorithmus mittels Translationen und Rotationen auf das zu Beginn aufgenommene, strukturelle Bild ko-registriert. Durch die Registrierung auf das zuvor erstellte T1-gewichtete Bild konnten die im Folgenden detektierten, funktionellen Aktivierungen besser auf deren anatomische Korrelate bezogen werden.

Um den Einfluss der unterschiedlichen Physiognomie der Gehirne der Probanden zu berücksichtigen, wurden die Daten im Anschluss räumlich normalisiert. Beruhend auf den Transformationsdaten des jeweiligen T1-Bilds in den MNI (Montreal Neurological Institute) Raumes wurden die fMRT-Daten in den MNI-Raum normalisiert.

Im Rahmen der räumlichen Filterung wurden die Daten mit einem Gauß'schen Kernel (Halbwertsbreite von 6 mm) geglättet, um das Signal-Rausch-Verhältnis (*signal-to-noise-ratio* SNR) zu verbessern und die Rate an als falsch-positiv erachteten aktivierten Voxeln zu reduzieren. Zuletzt wurden die fMRT-Daten mit einem 128-Sekunden-Hochpassfilter gefiltert.

Zur Kontrolle der Güte der erhobenen MRT-Daten wurden die folgenden Qualitätsfaktoren berücksichtigt: Zum einen wurde die Stärke der Kopfbewegungen der Scans bewertet. Diese lag unter 1,5mm und somit unter dem Grenzwert von 3mm. Zum anderen wurde eine sogenannte Feldkartenkorrektur (*field-map-correction*) durchgeführt, um die Inhomogenitäten innerhalb des Magnetfeldes zu berücksichtigen.

Ein gepaarter T-Test konnte zeigen, dass die Gesamtverschiebung unter den beiden experimentellen Bedingungen ähnlich groß war, mit 0,62mm unter Pramipexol, und 0,59mm unter Placebo ($t < 1$).

Statistische Auswertung der funktionellen MRT-Daten

Nach der Vorverarbeitung wurden die MRT-Daten mithilfe des Allgemeinen Linearen Modells (*general linear model GLM*) analysiert. Ziel hierbei war es, die erhobenen MRT-Daten mit den dargebotenen Stimuli des verwendeten Paradigmas in Bezug zu setzen. Das Allgemeine Lineare Modell verfolgt dabei den Ansatz, die MRT-Daten als eine gewichtete lineare Kombination aus den gemessenen Grauwerten, Modellfunktionen wie Prädiktoren und Regressoren, Schätzwerten zum Beitrag eines Voxels sowie den auftretenden Störungen (*errors*) zu betrachten (Huettel et al., 2014). Es wurde eine univariate Regressionsanalyse durchgeführt, bei der die Aktivität eines jeden einzelnen Voxels unabhängig betrachtet wurde. In der primären (*first-level*) Analyse wurden die individuellen Ergebnisse der Probanden für die unterschiedlichen Bedingungen betrachtet und in der sekundären (*second-level*) Analyse wurden die Bedingungen miteinander verglichen.

In einem ersten Auswertungsschritt wurden die durch die Intervention bedingten regionalen Aktivierungen lokalisiert. Als Regressoren dienten die geordneten und die ungeordneten Zahlenreihen sowie die korrekten Antworten und die falschen Antworten. Die unterschiedlich gewichteten Prädiktoren konnten mittels einer Parametermatrix dargestellt werden. Die Einflussstärke der einzelnen Prädiktoren auf die Aktivierung eines Voxels wird auch als β -Wert bezeichnet. Regressoren, welche große Anteile des BOLD-Signals erklären, haben entsprechend einen hohen β -Wert und Regressoren, die nur geringe Anteile des aufgezeichneten BOLD-Signals erklären können, haben β -Werte, die sich dem Nullwert annähern (Huettel et al., 2014). Werden diese mit der von SPM angenommenen, kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion verrechnet, ergibt sich eine Designmatrix. Dieser Prozess wird auch als Faltung bezeichnet. Entsprechend stellt die Designmatrix die Veränderung der Modellfaktoren der einzelnen Voxel über die Zeit dar. Die einzelnen Antwortfunktionen wurden dabei zeitlich an den jeweiligen Aufgabenbeginn gekoppelt. Um die genauen Zeitpunkte der Antwortfunktion bei der Auswertung besser einordnen zu können, wurden die einzelnen Aufgaben in drei gleichlange Phasen von 4 Sekunden unterteilt. Zu Beginn die Enkodierungsphase, daran anschließend eine Verzögerungsphase und zuletzt die Abfragephase.

Weitere Faktoren, welche unabhängig von der experimentellen Manipulation die aufgezeichneten Daten beeinflussen können, werden als Störfaktoren (*nuisance regressors*) bezeichnet. In der durchgeführten Studie wurde in diesem Rahmen die räumliche Gesamtverschiebung (*total displacement*) berücksichtigt.

In der First-Level-Analyse wurden ein Voxel als aktiviert erachtet, sofern dessen Daten den vorhergesagten Werten für den entsprechenden Regressor entsprachen. Ob sich die Daten entsprachen, wurde anhand von Korrelationskoeffizienten beurteilt.

Im Rahmen der Second-Level-Analyse wurde die experimentell-bedingte Aktivierung vergleichend, als Aktivierungsunterschied während der Gabe von korrekten Antworten zwischen den ungeordneten und den geordneten Zahlenreihen definiert. Dafür wurde ein T-Test auf Gruppenebene für das gesamte Gehirn, einmal unter Pramipexol-Bedingungen und einmal unter Placebo-Bedingungen, durchgeführt (Voxel-Ebene $p < 0,001$, Gruppenebene $p < 0,05$, familienbezogene Fehlerkorrektur).

Um die Frage zu beantworten, inwiefern Pramipexol die regionale Aktivität von fronto-subthalamischen und fronto-striatalen Signalwegen beeinflusst, wurden zuerst die funktionellen Lokalisationen des linken präfrontalen Kortex und des linken Striatums identifiziert. Hierfür wurden die Forschungsergebnisse der Übersichtsarbeit von Yarkoni et al. als Grundlage verwendet (Yarkoni et al., 2011). Die funktionelle Lage der Kerne des linken Nucleus subthalamicus wurde anhand der Studien von Prodoehl et al. ausgemacht (Prodoehl et al., 2008).

Im Rahmen der durchgeführten Analyse der Regionen, die von Interesse sind (*region-of-interest-analysis ROI*), wurden die Zeitverläufe der endlichen Impulsantworten (*finite impulse response FIR*) für geordnete und für ungeordnete Zahlenfolgen berechnet. Der Hintergedanke bei der Verwendung von endlichen Impulsantworten ist, dass jede Zeiteinheit durch eine eigene Funktion dargestellt werden kann. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass keine Annahmen über die Form der Antwortfunktion getroffen werden müssen, wie es bei der Verwendung von kanonischen hämodynamischen Antworten der Fall ist (Huettel et al., 2014).

Für die Aufgabentypen, mit geordneten Zahlenreihen, bei denen ein reiner Abruf der Ziffern zur Beantwortung erforderlich war, wurden die Mittelwerte der Amplituden der Impulsantworten berechnet. Dabei wurde die Zeitspanne von 5-12 Sekunden nach Beginn einer einzelnen Aufgabe betrachtet, sprich, der Zeitraum zwischen dem Präsentationsende des letzten Stimulus einer Stimulussequenz und deren Abfrage. Daraufhin wurde ein T-Test für jede Region durchgeführt, um mögliche Aktivitätsunterschiede festzustellen. Die Ergebnisse der T-Tests wurden Bonferroni korrigiert, um die Rate an als falsch-positiv erachteten, aktivierten Voxeln zu minimieren und folglich die Wahrscheinlichkeit für einen Alphafehler zu reduzieren (Pramipexol < Placebo, $p < 0,02$, Bonferroni-Korrektur für drei Tests).

Für die Aufgabentypen die sowohl eine Neuordnung als auch einen Abruf der Zahlen erforderten, wurden die Differenzwellen zwischen den endlichen Impulswellen für die geordneten und die ungeordneten Zahlenreihen über die Zeit berechnet. Anschließend wurden deren durchschnittliche Amplituden, wieder im Zeitabschnitt von 5-12 Sekunden nach Aufgabenbeginn, berechnet. Anhand dieser Daten wurde dann auch hier ein T-Test für jede Region durchgeführt (Pramipexol > Placebo, $p < 0,02$, Bonferroni-Korrektur für drei Tests).

Als nächstes wurde der Zusammenhang zwischen den Verhaltensdaten der Probanden und den Aktivierungen innerhalb der fronto-subthalamischen und der fronto-striatalen Signalwege untersucht. Hierfür wurde geprüft, ob die durch Pramipexol hervorgerufene Änderung der Reaktionszeit bei der Bearbeitung von geordneten Zahlenreihen mit einer Aktivitätsveränderung im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im Nucleus subthalamicus oder im Striatum während des Abrufs der Ziffern, korreliert (schrittweise Regression im IBM SPSS, $p < 0,05$). Dabei wurde die durch Pramipexol bedingte, auf die Funktion des Abrufens bezogene regionale Aktivitätsveränderung anhand der Differenz der Wellen der endlichen Impulsantworten über die Zeit geschätzt. Anschließend wurden diese Werte mit denen unter Placebo-Bedingungen verglichen und daraus wurde die maximal negative Aktivitätsveränderung errechnet.

Zudem wurde getestet, ob die Pramipexol-bedingten Kostenveränderungen der Reaktionszeit bei Aufgaben, die sowohl den Abruf als auch eine Neuordnung der Ziffern erforderten, mit den regionalen Aktivitätsveränderungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex oder im Nucleus subthalamicus korrelierten. Auch hier wurde unterschieden, ob es sich um ungeordnete oder geordnete Zahlenreihen handelte (schrittweise Regression, $p < 0,05$). Die Aktivitätsveränderungen, welche auf die Pramipexol-Einnahme zurückzuführen waren, wurden aus den Differenzen zwischen den Differenzwellen unter Pramipexol-Bedingungen und den Differenzwellen unter Placebo-Bedingungen abgeleitet. In diesem Fall wurde daraufhin die maximal positive Aktivitätsveränderung gemessen.

Als nächstes wurde der Einfluss von Pramipexol auf die Ähnlichkeit der Aktivitätsmuster (*activity pattern similarity*) im präfrontalen Kortex analysiert. Dieser Analyseschritt dient dazu, genauer zu verstehen, wie ein definiertes Gebiet im Gehirn und somit eine Gruppe von Voxeln aktiviert wird (Popal et al., 2019). Hierfür wurden die Beta-Werte von Voxeln im präfrontalen Kortex für geordnete und ungeordnete Aufgabenrunden betrachtet. Anschließend wurden die Voxel anhand des Koordinatensystems des „Montreal Neurological Institute and Hospital“ räumlich angeordnet. Zur Beurteilung des Zusammenhangs dieser Ähnlichkeiten wurden für die Beta-Werte von geordneten und ungeordneten Aufgaben die entsprechenden Korrelationskoeffizienten nach Pearson ermittelt. Um die errechneten Korrelationskoeffizienten einer Normalverteilung zuzuführen, wurde eine Z-Transformation nach Fisher durchgeführt, sodass folglich ein gepaarter T-Test berechnet werden konnte ($p < 0,05$).

Als letzter Analyseschritt wurde der Einfluss von Pramipexol auf die funktionelle Konnektivität zwischen dem präfrontalen Kortex und dem Nucleus subthalamicus betrachtet. Funktionelle Konnektivität bezeichnet hierbei eine zeitlich korrelierende Aktivität von räumlich getrennten Hirnarealen (Friston, 1994; Grefkes et al., 2013). So wurden die rohen MRT-Signale des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex und des linken Nucleus subthalamicus ausgelesen, und deren Mittelwerte voneinander

subtrahiert. Anschließend wurden auch hierfür Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Diese wurden in eine Fisher' Z-Verteilung transformiert und mittels eines gepaarten T-Tests ausgewertet ($p < 0.05$).

Ergebnisse

Auswertung der Verhaltensdaten

Zur Analyse der Verhaltensdaten wurden ANOVAs mit den Messwiederholungsfaktoren Behandlung (Faktorstufen Pramipexol, Placebo) und Aufgabe (Faktorstufen Abruf, Ordnen und Abruf) durchgeführt. Grundsätzlich konnte festgestellt werden, dass die Probanden unter Pramipexol-Einnahme schlechtere Ergebnisse erzielten als nach der Einnahme des Placebo-Präparates.

Anzahl der richtigen Antworten

Die in einem ersten Schritt ausgewertete Prozentzahl der richtigen Antworten konnte sowohl in Bezug auf den Faktor „Behandlung“ ($F(1,21) = 8,95$, $p = 0,007$, $\eta^2_p = 0,3$), als auch auf den Faktor „Aufgabentyp“ ($F(1,21) = 3,75$, $p = 0,017$, $\eta^2_p = 0,15$) einen Effekt zeigen. Die Interaktion der Faktoren ergab jedoch keinen Effekt ($F < 1$). So waren bei der Bearbeitung von Aufgaben mit geordneten Zahlenreihen unter Pramipexol-Bedingungen durchschnittlich 96,8% der antworte richtig richtige und unter Placebo-Bedingungen bei 98,6%. Bei den ungeordneten Zahlenreihen betrug der Prozentsatz richtiger Antworten unter Pramipexol-Bedingungen durchschnittlich 95,6% und unter Placebo-Bedingungen 97,9% (siehe Abbildung 2).

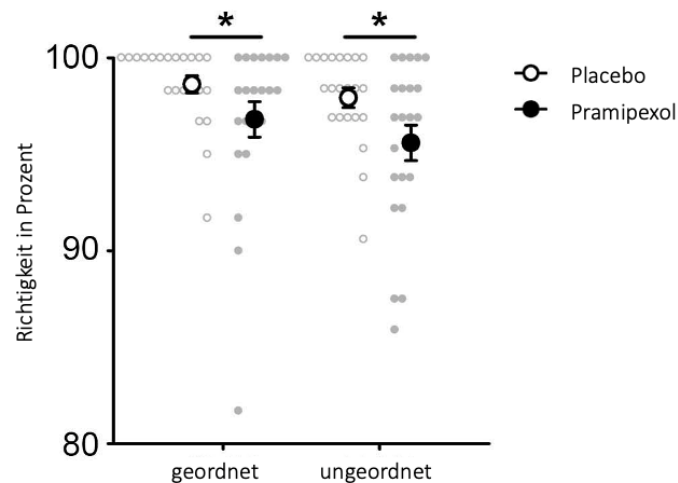


Abbildung 2: Vergleich der Richtigkeit der Antworten

Auf der x-Achse sind die beiden Aufgabentypen „geordnet“ und „ungeordnet“ aufgetragen und auf der y-Achse ist die Richtigkeit der Antworten in Prozent gezeigt. Die kleinen grauen Kreise zeigen den individuellen Durchschnitt der richtigen Antworten der einzelnen Probanden in Prozent. Die nicht-ausgefüllten Kreise markieren hierbei die Ergebnisse unter Placebo-Bedingungen und die ausgefüllten Kreise die unter Pramipexol-Bedingungen. Die größeren, schwarz umrandeten und schwarz ausgefüllten Kreise stehen für die Mittelwerte aller Probanden unter Pramipexol- beziehungsweise unter Placebo-Bedingungen, einmal für die geordneten und einmal für die ungeordneten Zahlenreihen. Die Balken stellen die jeweiligen Standardfehler der Mittelwerte dar. Die Sternchen machen deutlich, dass die sich die Prozentzahl der richtigen Antworten zwischen Pramipexol- und Placebo-Bedingungen signifikant unterscheidet. Dies gilt sowohl für den geordneten als auch den ungeordneten Aufgabentyp.

Reaktionszeiten

Die Reaktionszeiten unterschieden sich unter Pramipexol-Bedingungen signifikant von denen unter Placebo-Bedingungen ($F(1,21)=6,68$, $p=0,017$, $\eta^2_p=0,24$). Der Interaktionseffekt Behandlung x Aufgabentyp war nicht signifikant. Die Reaktionszeiten, die während der Bearbeitung der Aufgaben unter Pramipexol-Bedingungen aufgezeichnet wurden, betragen bei bereits geordneten Zahlenreihen im Mittel 1,44 Sekunden („geordnet“) und 1,43 Sekunden bei ungeordneten Zahlenreihen („ungeordnet“). Unter Placebo-Bedingungen wurde bei geordneten Zahlenreihen eine mittlere Reaktionszeit von 1,33 Sekunden („geordnet“) beziehungsweise von 1,32 Sekunden bei ungeordneten Zahlenreihen errechnet („ungeordnet“) (siehe Abbildung 3).

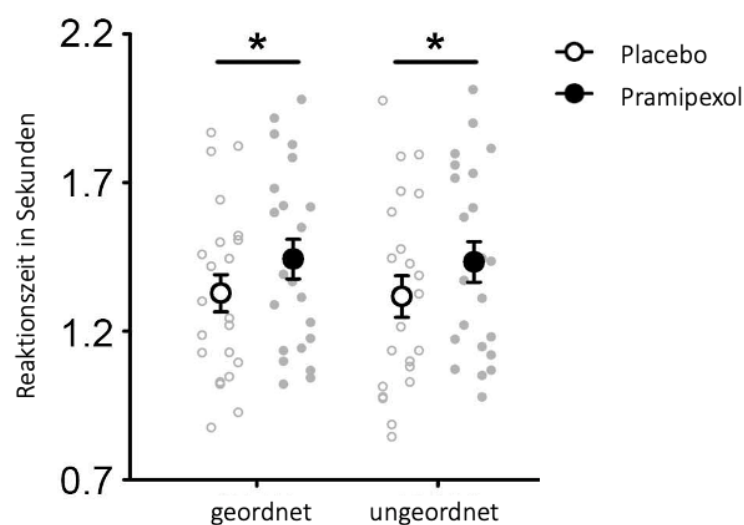


Abbildung 3: Vergleich der Reaktionszeiten der zwei Aufgabentypen

Auf der x-Achse sind die beiden Aufgabentypen „geordnet“ und „ungeordnet“ aufgetragen und auf der y-Achse die Reaktionszeit in Sekunden. Die unausgefüllten grauen Kreise stehen für die durchschnittlichen Reaktionszeiten der einzelnen Probanden unter Placebo-Bedingungen. Die ausgefüllten grauen Kreise markieren die entsprechenden Reaktionszeiten unter Pramipexol-Bedingungen. Die größeren ausgefüllten schwarzen Kreise zeigen die jeweiligen Mittelwerte der Reaktionszeiten aller Probanden unter Pramipexol-Bedingungen und die unausgefüllten schwarz umrandeten Kreise für die unter Placebo-Bedingungen. Die Balken stellen die Standardfehler der Mittelwerte dar. Die Sternchen verdeutlichen den signifikanten Unterschied zwischen den Reaktionszeiten unter Placebo- und unter Pramipexol-Bedingungen bei dem Vergleich der Bedingungen innerhalb eines Aufgabentyps (geordnet oder ungeordnete Zahlenreihen).

Varianzanalyse der Reaktionszeiten in Bezug auf die Item-Positionen

Aus der ANOVA zur Analyse des Einflusses der Zahlenposition auf die Reaktionszeit resultierten die folgenden Ergebnisse: Die Faktoren „Behandlung“ ($F(1,21)=6,77$, $p=0,017$, $\eta^2_p=0,24$) und „Position“ ($F(3,63)=38,18$, $p<0,001$, $\eta^2_p=0,65$), sowie die Interaktion „Antwort*Position“ ($F(3,63)=31,059$, $p<0,001$, $\eta^2_p=0,597$) ergaben signifikante Reaktionszeitunterschiede.

Im Rahmen dieser Analyse wurden ausschließlich die als „Korrekt“ zu klassifizierenden Antworten berücksichtigt, das bedeutet, die sogenannten „Treffer“ und die „Korrekten Zurückweisungen“. Sowohl unter Pramipexol- als auch unter Placebo-Bedingung, gaben die Probanden, wenn nach dem ersten Item gefragt wurde, die schnellste Antwort. Die Reaktionszeiten für das zweite und dritte Item nahmen zu. Bei korrekt richtigen Antworten „Treffern“ verbesserte sich die Reaktionszeit wieder, wenn nach dem vierten und somit letzten Item gefragt wurde. Dementsprechend konnte ein „Primacy-Effekt“ und ein „Recency-Effekt“ beobachtet werden (siehe Abbildung 4).

Bei der korrekten Ablehnung der Positionsangabe (korrekte Zurückweisung) war kein „Recency-Effekt“ erkennbar und die Reaktionszeit nahm weiter zu. So ließ sich hier lediglich ein „Primacy-Effekt“ feststellen.

Bei der Differenzierung nach Aufgabentyp („geordnet“ und „ungeordnet“) ließ sich ein vergleichbarer Trend wie bei der Klassifikation der Antworten erkennen, mit einer Reaktionszeitverbesserung bei der Abfrage von Item eins und vier. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant ($F(1,21)=0,122$, $p=0,730$, $\eta^2_p=0,006$).

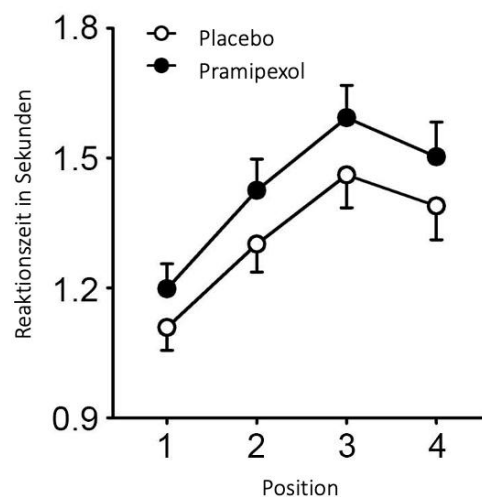


Abbildung 4: Reaktionszeiten der korrekten Antworten in Bezug auf die Item-Positionen

Auf der x-Achse sind die 4 möglichen Positionen, welche eine Zahl innerhalb der Zahlenreihe einnehmen kann, aufgetragen und auf der y-Achse die Reaktionszeit in Sekunden. Die unausgefüllten schwarzen Kreise stellen die durchschnittlichen Reaktionszeiten aller Probanden für korrekte Antworten (Treffer und korrekte Zurückweisungen) unabhängig vom Aufgabentyp unter Placebo-Bedingungen dar. Die ausgefüllten schwarzen Kreise markieren die entsprechenden durchschnittlichen Reaktionszeiten unter Pramipexol-Einfluss. Die Balken zeigen den Standardfehler der Mittelwerte.

Varianzanalyse der Reaktionszeiten in Bezug auf die Aufgabenblöcke

Die Analyse der Pramipexol-Wirkung auf die Reaktionszeit im Verlaufe der vier Aufgabenblöcke zeigte für die Faktoren „Behandlung“ ($F(1,21)=6,51$, $p=0,017$, $\eta^2_p=0,24$) und „Aufgabenblock“ ($F(3,63)=8,34$, $p=0,001$, $\eta^2_p=0,28$) jeweils einen signifikanten Haupteffekt. Der Interaktionseffekt war jedoch nicht signifikant. Es konnte eine Abnahme der Reaktionszeiten über den Verlauf der vier Aufgabenblöcke festgestellt werden, was vermutlich auf Lerneffekte zurückgeführt werden kann (siehe Abbildung 5).

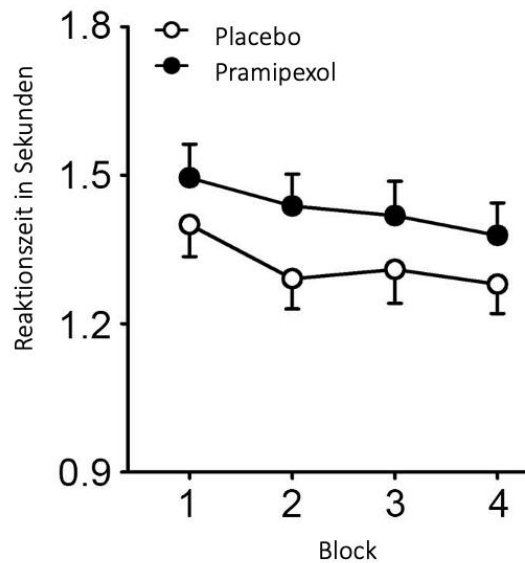


Abbildung 5: Reaktionszeiten in Bezug auf die vier Aufgabenblöcke

Auf der x-Achse sind in dieser Abbildung die 4 Aufgabenblöcke aufgetragen und auf der y-Achse die Reaktionszeiten in Sekunden. Die unausgefüllten schwarzen Kreise bilden die Mittelwerte der Reaktionszeiten aller Probanden in den jeweiligen Blöcken unter Placebo-Bedingungen ab, und die ausgefüllten schwarzen Kreise diejenigen unter Pramipexol-Bedingungen. Die Balken stehen für die Standardfehler der Mittelwerte.

Auswertung der dprime-Werte

Bei der Auswertung der dprime-Werte wurde der Faktor „Behandlung“ mit den Faktorstufen „Pramipexol“ und „Placebo“ ($F(1,21)= 6,49$, $p=0,019$, $\eta^2_p=0,24$), sowie der Faktor „Aufgabe“ mit den Faktorstufen „Abruf“ und „Ordnen und Abruf“ ($F(1,21)=4,35$ $p=0,049$, $\eta^2_p=0,17$) betrachtet. Beide Analysen ergaben signifikante Unterschiede der dprime-Werte unter den unterschiedlichen Bedingungen. So lagen die dprime-Werte unter Pramipexol-Bedingungen bei „Abruf“-Aufgaben im Mittel bei 3,748 (SD=0,605) und bei der Bearbeitung von „Ordnen-und-Abruf-Aufgaben“ wurden durchschnittlich dprime-Werte von 3,488 (SD=0,704) erzielt (siehe Abbildung 6).

Unter der Placebo-Bedingung lagen die dprime-Werte der „Abruf“-Aufgaben im Mittel bei 3,939 (SD=0,469) und bei den „Abruf-und-Ordnen“-Aufgaben bei 3,846 (SD=0,493).

Die Interaktion der Faktoren „Behandlung*Aufgabe“ war nicht signifikant ($F(1,21)=1,525$, $p=0,230$, $\eta^2_p=0,068$).

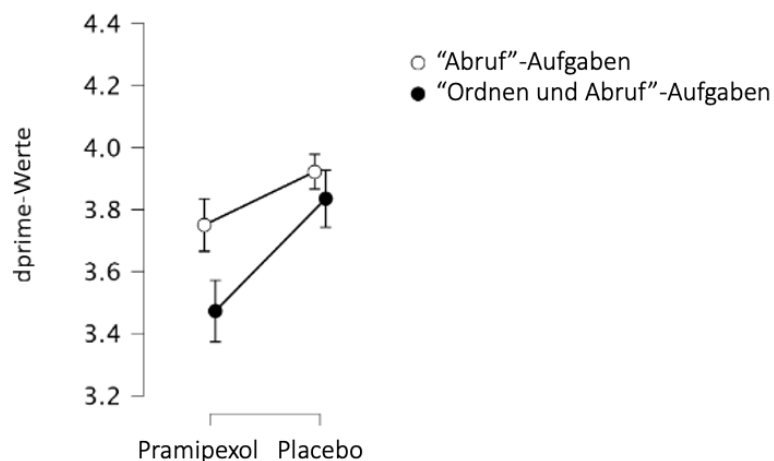


Abbildung 6: Erzielte dprime-Werte bei der Bearbeitung der beiden Aufgabentypen

Die nicht ausgefüllten schwarzen Kreise stehen für die durchschnittlichen dprime-Werte aller Probanden bei der Bearbeitung von „Abruf“-Aufgaben einmal unter Pramipexol- (links) und einmal unter Placebo-Bedingungen (rechts). Die ausgefüllten schwarzen Kreise stellen die Mittelwerte der erreichten dprime-Werte bei der Bearbeitung von „Ordnen-und-Abruf“-Aufgaben für die unterschiedlichen Bedingungen dar. Die Balken zeigen die jeweiligen Standardfehler der Mittelwerte.

Im Rahmen einer Entscheidungsaufgabe, die die Probanden im Anschluss an die durchgeführten MRT-Messungen bearbeiten mussten, welche Teil einer parallel durchgeführten Studie war, antworteten die Probanden sowohl unter Placebo-Bedingungen als auch unter Pramipexol-Bedingungen gleich schnell. Aufgrund dieser Beobachtung ist die Wahrscheinlichkeit, dass die gemessenen Effekte auf die Reaktionszeit durch Schläfrigkeit, einer bekannten Nebenwirkung von Pramipexol, zurückzuführen sind, als eher gering einzuschätzen.

Auswertung der funktionellen MRT-Daten

Die Tabelle in Abbildung 7 zeigt die während der Neuordnung von Zahlenreihen aufgezeichnete regionale Aktivierung ausgewählter Hirnareale unter Pramipexol-Einfluss und unter Placebo-Bedingungen. Aus dieser Tabelle kann man bereits entnehmen, dass die maximalen t-Werte des dorsolateralen Kortex, des Striatums und des Nucleus subthalamicus unter Pramipexol-Einfluss höher sind als unter Placebo-Bedingungen.

Region	Seite	Placebo		Pramipexol	
		Maximaler t-Wert	Clustergröße (Voxel)	Maximaler t-Wert	Clustergröße (Voxel)
Dorsolateraler präfrontaler Kortex	Links	6.90	308	10.24	516
	Rechts	7.22	310	7.74	395
Ventrolateraler präfrontaler Kortex	Links	5.99	167	0.80	521
Dorsomedialer präfrontaler Kortex	Links/Rechts	6.66	331	10.96	540
Parietallappen	Links	10.75	466	9.83	566
	Rechts	7.60	294	7.96	387
Striatum	Links	6.18	81	8.43	146
	Rechts	5.42	61	8.42	141
Globus pallidus	Links	4.94	28	6.77	38
	Rechts	5.47	26	5.14	28
Nucleus subthalamicus	Links	-	-	4.84	6
	Rechts	-	-	4.77	5
Thalamus	Links	7.10	173	6.33	214
	Rechts	6.83	134	7.41	164
Kleinhirn	Links	7.75	266	8.51	279
	Rechts	10.18	482	11.24	638

Abbildung 7: Vergleich der regionalen Aktivierung bei der Neuordnung von Zahlenreihen

In der Tabelle sind die maximalen t-Werte und die Größe der Cluster in Voxeln für verschiedene relevante Hirnregionen aufgetragen. Diese Werte sind einmal für die Pramipexol-Bedingungen (rechts) und einmal für die Placebo-Bedingungen (links) aufgeführt. Zur Lokalisation der einzelnen Hirnareale wurden die Daten aus dem Koordinatensystem des Montreal Neurological Institute verwendet.

In der Abbildung 8 sind die aufgezeichneten Aktivitätsunterschiede verschiedener Hirnregionen des Gruppenmittels bei der Neuordnung der Zahlenreihen unter Pramipexol- und Placebo-Bedingungen dargestellt. Die eingefärbten Areale entsprechen den Gebieten, die eine über das Grundniveau hinausgehende Aktivität zeigten. Hier wird überblicksweise deutlich, dass unter Pramipexol-Bedingungen eine größere Anzahl von Voxeln als aktiviert erachtet werden konnte als unter Placebo-Bedingungen.

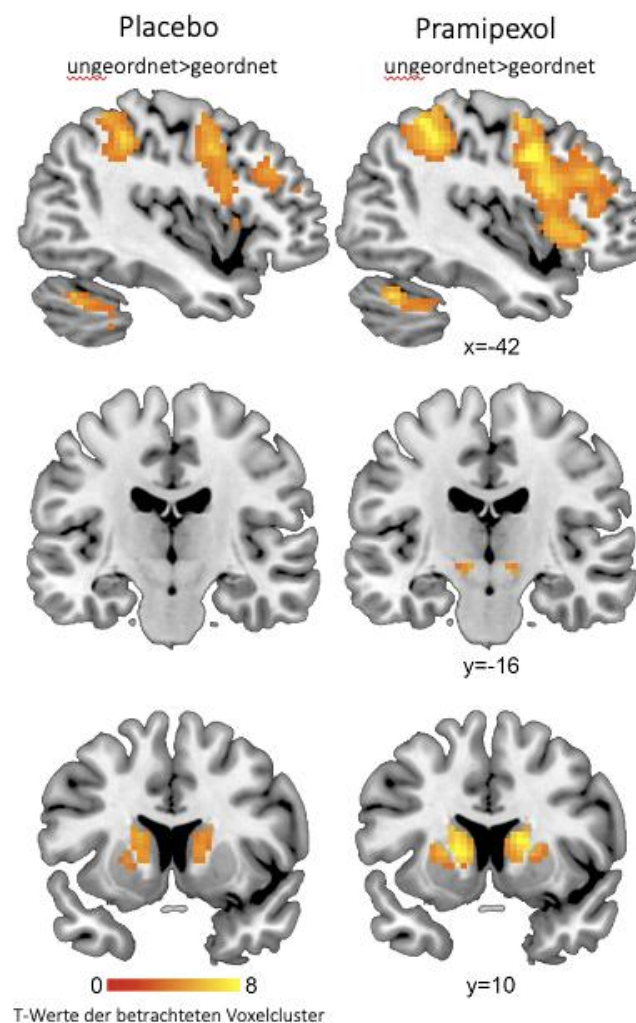


Abbildung 8: Gegenüberstellung der Aktivitätsunterschiede verschiedener Hirnregionen

In dieser Abbildung sind die T-Werte ausgewählter Voxelcluster unter Placebo-Bedingungen (links) unter Pramipexol-Bedingungen (rechts) dargestellt. Es wurden jeweils die Differenzen der Ergebnisse der geordneten und der ungeordneten Zahlenreihen verwendet (ungeordnet>geordnet). Die Farbskala bildet die Höhe der T-Werte ab, wobei rot einem T-Wert von 0 entspricht und gelb einem T-Wert von 8 entspricht. Die Koordinaten geben die dargestellten Schichten aus dem MNI-Raum an.

Pramipexol verändert die regionale Aktivität in fronto-subthalamischen und in fronto-striatalen Signalwegen

Die Analyse der Regionen von Interesse (*region of interest, ROI-analysis*) konnte zeigen, dass bei der Bearbeitung von Aufgaben, die einen alleinigen Abruf der präsentierten Zahlenfolgen erforderten, die regionale Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex ($t(21)=-3.05$, $p=0.003$), im Nucleus subthalamicus ($t(21)=-2.50$, $p=0.010$) und im Striatum ($t(21)=-2,86$, $p=0.005$) unter Pramipexol-Bedingungen geringer ausfiel als unter Placebo-Bedingungen (siehe Abbildung 9). Dieser Unterschied konnte in den Phasen der Verzögerung und der Abfrage festgestellt werden.

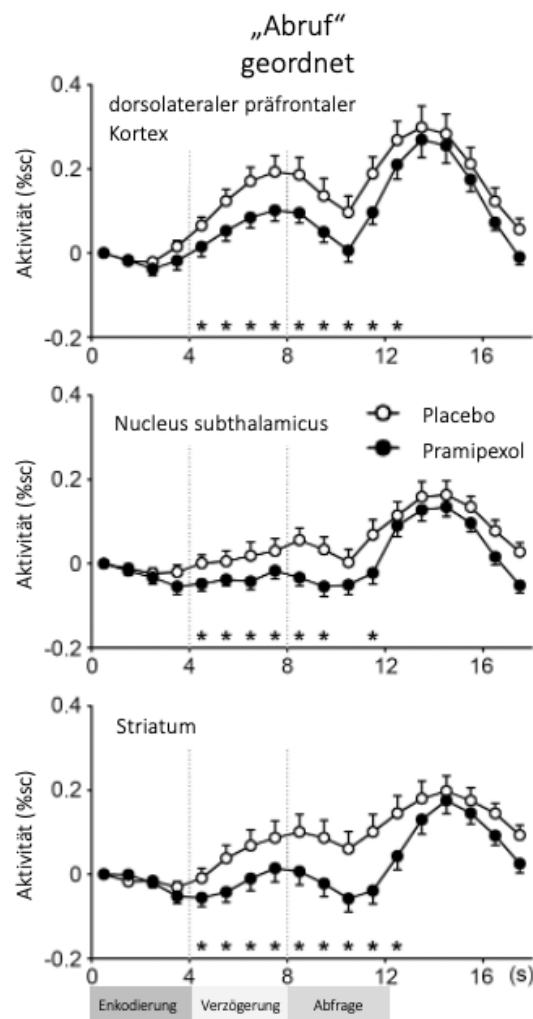


Abbildung 9: Regionale Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im Nucleus subthalamicus und im Striatum während der Bearbeitung von „Abruf“-Aufgaben

Auf der x-Achse ist die Zeit in Sekunden im Verlauf der Aufgabenpräsentation einer einzelnen „Abruf-Aufgabe“ aufgetragen. Zusätzlich sind die Enkodierungs-, die Verzögerungs- und die Abfragephase eingetragen, welche jeweils eine Zeit von vier Sekunden in Anspruch nehmen. Die y-Achse zeigt die Aktivitätsveränderung in Prozent, die von -0.2 bis 0.4 reicht. Die schwarz ausgefüllten Kreise stehen für die Werte unter Pramipexol-Bedingungen und die unausgefüllten Kreise stehen für die Werte unter Placebo-Bedingungen. Die Balken zeigen die jeweiligen Fehlerbalken. Der oberste Graph zeigt die Daten für den dorsolateralen präfrontalen Kortex, der mittlere die des Nucleus subthalamicus und der unterste die für das Striatum. Die Sternchen markieren die Zeiträume, während derer ein signifikanter Unterschied prozentualen Signalveränderung detektiert werden konnte.

Wenn zusätzlich eine Neuordnung der gegebenen Zahlen durchgeführt werden musste, war die regionale Aktivierung im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex ($t(21)=3.13$, $p=0.003$) und im linken Nucleus subthalamicus ($t(21)=2,62$ $p=0.008$) unter Pramipexol-Bedingungen stärker ausgeprägt als unter Placebo-Bedingungen (siehe Abbildung 10). Der Aktivitätsunterschied hielt im präfrontalen dorsolateralen Kortex besonders lange, auch über die Abfragephase hinaus, an. Im linken Striatum konnte kein signifikanter Aktivitätsunterschied zwischen Pramipexol- und Placebo-Bedingungen gemessen werden ($t<1$). Da das Netzwerk des seriellen Ordners vornehmlich in der linken Hemisphäre lokalisiert ist, wurden bei der Analyse insbesondere die linksseitigen Aktivierungen der bedeutsamen Bereiche betrachtet (Liu et al., 2021). Letztendlich konnten in der rechten Hemisphäre aber, zumindest in der Tendenz, ähnliche Aktivierungen detektiert werden.

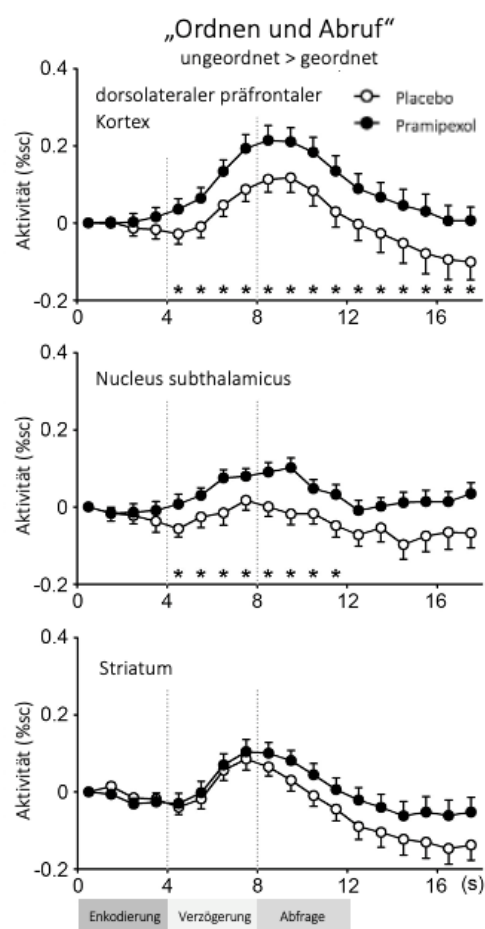


Abbildung 10: Regionale Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im Nucleus subthalamicus und im Striatum während der Bearbeitung von „Ordnung-und-Abruf“-Aufgaben

Auf der x-Achse ist die Zeit in Sekunden im Verlauf der Aufgabenpräsentation einer einzelnen „Ordnung-und-Abruf“-Aufgabe aufgetragen. Weiterhin sind die Enkodierungs-, die Verzögerungs- und die Abfragephase eingetragen, welche jeweils eine Zeit von vier Sekunden in Anspruch nehmen. Die y-Achse zeigt die Aktivitätsveränderung in Prozent, die von -0.2 bis 0.4 reicht. Die schwarz ausgefüllten Kreise stehen für die Werte unter Pramipexol-Bedingungen und die unausgefüllten Kreise stehen für diejenigen unter Placebo-Bedingungen. Die Balken zeigen die jeweiligen Fehlerbalken. Der oberste Graph zeigt die Daten für den dorsolateralen präfrontalen Kortex, der mittlere die des Nucleus subthalamicus und der unterste die für das Striatum. Die Sternchen markieren die Zeitspannen, während derer ein signifikanter Unterschied prozentualer Signalveränderung detektiert werden konnte.

Zusammenhang zwischen der Aufgabenleistung und den fronto-subthalamischen Signalwegen

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass unter Pramipexol-Bedingungen die Aktivitätsveränderungen des Nucleus subthalamicus beim Abrufen der Zahlenfolgen früher zu detektieren war als bei der Bearbeitung von „Ordnen-und Abruf“-Aufgaben (gepaarter T-Test, $t(21)=-2,39$, $p=0,026$). In der Abbildung 11 sind beispielhaft die durch Pramipexol hervorgerufenen Aktivitätsveränderungen des Nucleus subthalamicus von Proband 21 über die Zeit einer einzelnen Aufgabe in einem Grafen aufgetragen. Die stärkste Aktivierung des Nucleus subthalamicus war bei reinen „Abruf“-Aufgaben bereits nach vier Sekunden erreicht. Bei der Bearbeitung von „Ordnen-und-Abruf“-Aufgaben wies der Nucleus subthalamicus erst nach 10 Sekunden seine maximale Aktivität auf.

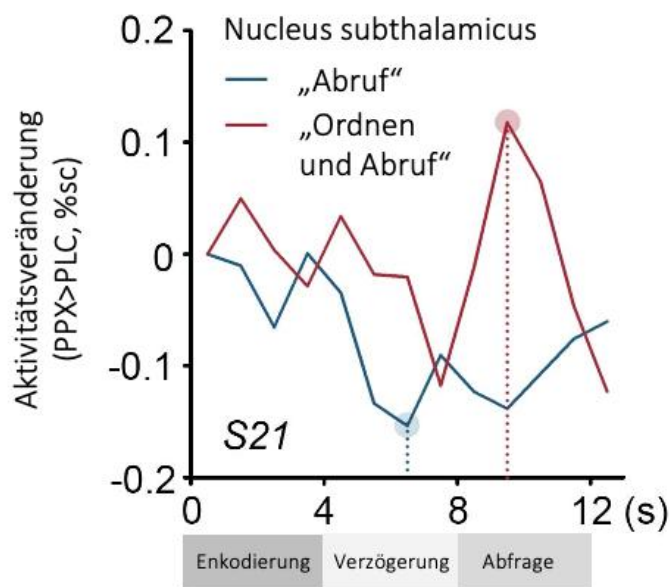


Abbildung 11: Aktivitätsveränderungen im Nucleus subthalamicus während der Bearbeitung einer Einzelaufgabe der beiden möglichen Aufgabentypen

Der Graph zeigt die prozentuale Aktivitätsveränderung anhand der Differenz der Placebo-Daten von den Pramipexol-Daten des Probanden 21 im Nucleus subthalamicus. Auf der x-Achse die Zeit in Sekunden während der Präsentation einer einzelnen Aufgabe gezeigt. Auf der y-Achse ist die prozentuale Aktivitätsveränderung der Differenz der Placebo-Daten von den Pramipexol-Daten aufgetragen. Die Werte für die „Abruf-Aufgaben“ sind blau markiert und die für die „Ordnen-und-Abruf“-Aufgaben rot.

Im Mittel über alle Probanden lag die Gipfelatenz der Aktivitätsveränderung im Nucleus subthalamicus im Durchschnitt bei Aufgaben des „Abruf“-Typs bei 7,27 Sekunden und bei dem Aufgabentyp „Ordnen und Abruf“ bei 9,18 Sekunden (siehe Abbildung 12).

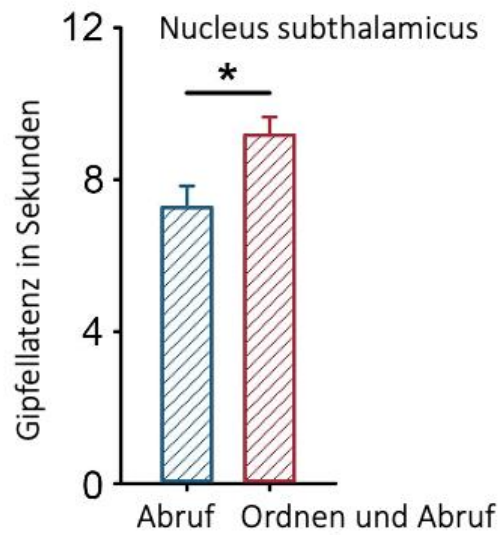


Abbildung 12: Gipfelatenz der Aktivitätsveränderung im Nucleus subthalamicus

Das Balkendiagramm stellt die Gipfelatenz der Aktivitätsveränderung im Nucleus subthalamicus in Sekunden dar. Der blaue Balken zeigt die Gipfelatenz für „Abruf“-Aufgaben und der rote die für „Ordnen-und-Abruf“-Aufgaben. Die Balken markieren die jeweiligen Fehlerbalken der Mittelwerte. Das Sternchen macht auf den signifikanten Unterschied der Gipfelatenz für die beiden Aufgabentypen aufmerksam.

Zwischen der durch Pramipexol verursachten Veränderung der Reaktionszeit und der Veränderung der Aktivität des Nucleus subthalamicus konnte bei reinen „Abruf“-Aufgaben eine negative Korrelation festgestellt werden. Hierfür wurde ein schrittweises Regressionsmodell berechnet ($F(1,20)=8,666$, $p=0,008$, $R^2=0,30$), wobei die Aktivität des Nucleus subthalamicus eine Veränderung der Reaktionszeiten vorhersagen konnte ($t=-2,94$, $p=0,008$). Dies galt jedoch nicht für die Aktivitätsdaten des dorsolateralen präfrontalen Kortex oder des Striatums ($p_s>0,24$). Je geringer die Aktivitätsveränderung im Nucleus subthalamicus war, desto grösser wurden die Reaktionszeitveränderungen unter Pramipexol im Vergleich zu Placebo. Folglich konnte anhand der Aktivitätsabnahme im Nucleus subthalamicus eine Zunahme der Reaktionszeiten vorhergesagt werden (siehe Abbildung 13).

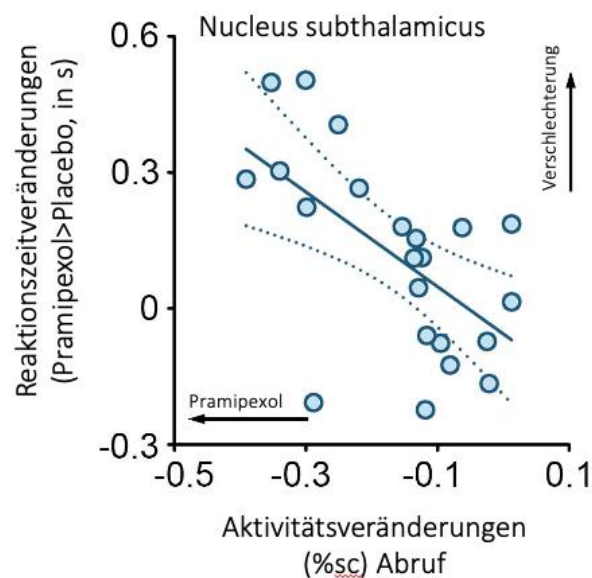


Abbildung 13: Aktivitätsveränderungen im Nucleus subthalamicus in Bezug auf die Reaktionszeitveränderungen bei der Bearbeitung von „Abruf“-Aufgaben

Die x-Achse dieses Graphen zeigt die prozentualen Aktivitätsveränderungen im Nucleus subthalamicus in Prozent bei „Abruf“-Aufgaben an. Diese nehmen Werte von -0.5 bis 0.1 an. Auf der y-Achse sind die Reaktionszeitveränderungen in Sekunden aufgetragen, wobei die Differenz der Daten unter Placebo-Bedingungen von denen unter Pramipexol-Bedingungen verwendet wurden. Die blauen Punkte stehen für die durchschnittlichen Werte der einzelnen Probanden.

Bei „Ordnen-und-Abruf“-Aufgaben konnte eine positive Korrelation zwischen den Aktivitätsveränderungen im Nucleus subthalamicus und den Reaktionszeitkostenveränderungen unter Pramipexol im Vergleich zu Placebo beobachtet werden (siehe Abbildung 14). In diesem Fall ging eine stärkere Aktivierung des Nucleus subthalamicus mit längeren Reaktionszeitkosten einher (Schrittweises Regressionsmodell $F(20)=10,18$, $p=0,005$, $R^2=0.34$, linker Nucleus subthalamicus $t=3,19$, $p=0,005$). Auch diese Beobachtung gilt ausschließlich für den Nucleus subthalamicus und nicht für das Striatum oder den dorsolateralen präfrontalen Kortex ($p=0,647$).

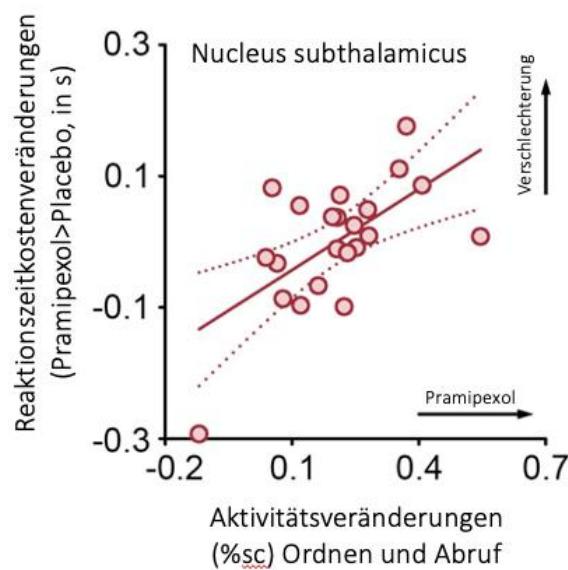


Abbildung 14: Aktivitätsveränderungen im Nucleus subthalamicus in Bezug auf die Reaktionszeitkostenveränderungen bei der Bearbeitung von „Ordnen-und-Abruf“-Aufgaben

Die x-Achse dieses Graphen zeigt die prozentualen Aktivitätsveränderungen im Nucleus subthalamicus in Prozent bei „Ordnen-und-Abruf“-Aufgaben an. Diese nehmen Werte von -0.2 bis 0.7 an. Auf der y-Achse sind die Reaktionszeitkostenveränderungen in Sekunden aufgetragen, wobei die Differenz der Daten unter Placebo-Bedingungen von denen unter Pramipexol-Bedingungen verwendet wurden. Die roten Punkte stehen für die durchschnittlichen Werte der einzelnen Probanden.

Pramipexol reduziert die Ähnlichkeit der präfrontalen Aktivitätsmuster

Unter Pramipexol-Gabe konnte sowohl bei der Bearbeitung des geordneten als auch bei der Bearbeitung des nicht-geordneten Aufgabentyps eine geringere Ähnlichkeit der Aktivitätsmuster im dorsolateralen präfrontalen Kortex beobachtet werden (gepaarter T-Test, $t(21)=-13,91$, $p<0,001$). Die Abbildung 15 zeigt beispielhaft die geordneten Beta-Werte des Probanden 21 für geordnete und für ungeordnete Zahlenreihen, einmal unter Placebo-Bedingungen und im Vergleich dazu, unter Pramipexol-Bedingungen. Aus dieser Darstellung kann entnommen werden, dass die Beta-Werte unter Pramipexol-Bedingungen vergleichsweise niedriger ausfielen als unter Placebo-Bedingungen, und das unabhängig vom Aufgabentyp. Die durch Pramipexol verursachte Veränderung der Musterähnlichkeit im präfrontalen Kortex korrelierte jedoch nicht mit der Reaktionszeit oder den Kostenveränderungen der Reaktionszeit ($p_s>0,62$).

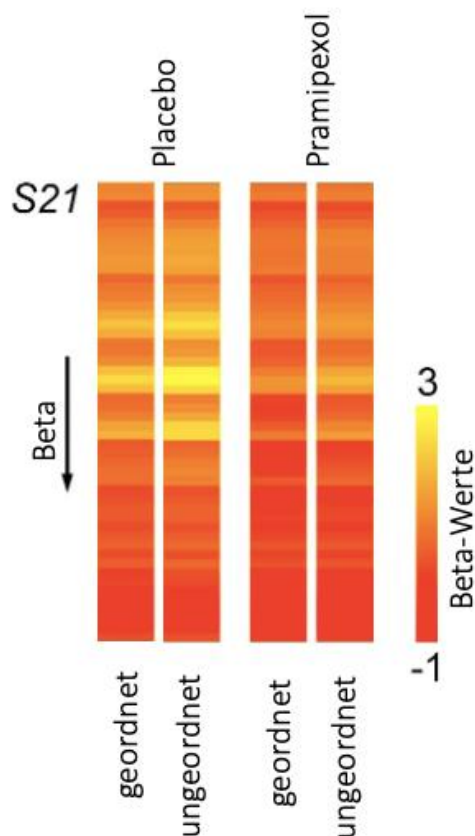


Abbildung 15: Ähnlichkeit der Aktivitätsmuster im dorsolateralen präfrontalen Kortex des Probanden 21

In der Abbildung sind die Beta-Werte des Probanden 21 als Maß für die Musterähnlichkeit im dorsolateralen präfrontalen Kortex dargestellt. Die Beta-Werte sind farblich codiert und reichen von -1 (rot) bis 3 (gelb). Zur besseren Darstellung wurden die in einem dreidimensionalen Raum erhobenen Werte in eine zweidimensionale Darstellung übertragen. Die beiden linken Säulen zeigen die Beta-Werte für geordnete und ungeordnete Zahlenreihen unter Placebo-Bedingungen und die beiden rechten die jeweiligen Beta-Werte unter Pramipexol-Bedingungen.

In der Abbildung 16 sind die z-transformierten Werte für die durchschnittliche Musterähnlichkeit im dorsolateralen präfrontalen Kortex unter Pramipexol- und unter Placebo-Bedingungen aufgetragen. Die durchschnittliche Musterähnlichkeit aller Studienteilnehmer lag hierbei unter Placebo-Bedingungen bei 0,69 und unter Pramipexol-Bedingungen bei 0,33 und zeigte somit einen signifikanten Unterschied.

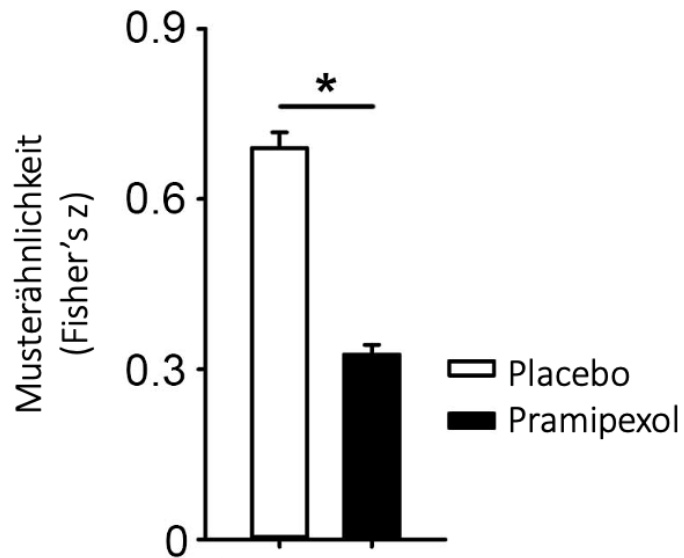


Abbildung 16: Durchschnittliche Musterähnlichkeit im dorsolateralen präfrontalen Kortex

Auf der y-Achse sind die Werte für die durchschnittliche Musterähnlichkeit aufgetragen. Diese wurden z-transformiert und können Zahlenwerte von 0 bis 0.9 erreichen. Die weiße Säule zeigt den durchschnittlichen Wert der Musterähnlichkeit unter Placebo-Bedingungen und die schwarze Säule den entsprechenden Wert unter Pramipexol-Bedingungen. Das Sternchen signalisiert den signifikanten Unterschied der Musterähnlichkeit unter den verglichenen Bedingungen.

Pramipexol verbessert die funktionelle Konnektivität zwischen dem präfrontalen Kortex und dem Nucleus subthalamicus

Die funktionelle Konnektivität zwischen dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem linken Nucleus subthalamicus wurde durch Pramipexol verstärkt (gepaarter T-Test, $t(21)=2,20$, $p=0,039$). So lag die Z-transformierte funktionelle Konnektivität unter Placebo-Bedingungen durchschnittlich bei 0,29 und unter Pramipexol-Bedingungen bei durchschnittlich 0,33 (siehe Abbildung 17). Eine Korrelation zwischen der Veränderung der Pramipexol-induzierten funktionellen Konnektivität und der Reaktionszeit oder den Kostenveränderungen der Reaktionszeit konnte auch hier nicht festgestellt werden ($p>0,65$).

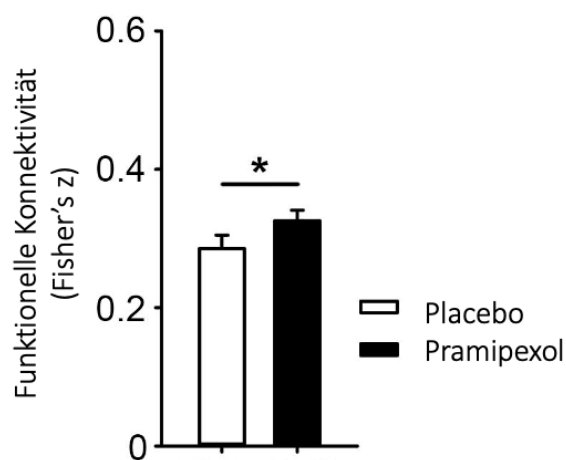


Abbildung 17: Funktionelle Konnektivität zwischen dem präfrontalen dorsolateralen Kortex und dem Nucleus subthalamicus

Auf der y-Achse sind die z-transformierten Werte für die durchschnittliche funktionelle Konnektivität aufgetragen. Diese kann Zahlenwerte von 0 bis 0.6 erreichen. Die weiße Säule stellt die durchschnittliche funktionelle Konnektivität unter Placebo-Bedingungen dar und die schwarze die unter Pramipexol-Bedingungen. Das Sternchen macht auf den signifikanten Unterschied zwischen den beiden Bedingungen aufmerksam.

Diskussion

In der durchgeführten Untersuchung bearbeiteten gesunde Probanden gemäß einem doppelblinden Studiendesign einmal unter Pramipexol-Bedingungen und einmal nach der Einnahme eines Placebo-Präparates eine „Zahlen-Ordnungs-Aufgabe“, um den potentiellen Einfluss von Pramipexol auf serielles Ordnen von Inhalten im Arbeitsgedächtnis zu untersuchen. Währenddessen wurden Verhaltensdaten sowie funktionelle MRT-Aufnahmen aufgezeichnet, um die Aktivitätsveränderungen der zugrundeliegenden neuronalen Netzwerke zu detektieren und den Einfluss von den, durch Pramipexol aktivierten, D2- und D3-Dopaminrezeptoren auf die Funktionen des seriellen Ordners zu explorieren. Die Analyse der Verhaltensdaten ergab, dass unter Pramipexol-Bedingungen die Häufigkeit der richtigen Antworten abnahm und die Reaktionszeiten verlängert waren. Außerdem war der dprime-Wert, und damit ein Parameter für die Antwortgenauigkeit unter Pramipexol-Wirkung niedriger als nach der Einnahme des Placebo-Präparats. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die Reaktionszeiten für korrekt richtige Antworten einem „Primacy-Effekt“ und einem „Recency-Effekt“ unterlagen, und dass die Probanden über die vier Aufgabenblöcke hinweg einen Lerneffekt zeigten. Aus den funktionellen MRT-Aufnahmen konnte entnommen werden, dass unter Pramipexol-Bedingungen die Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im Nucleus subthalamicus und im Striatum beim Abruf von Inhalten aus dem Arbeitsgedächtnis abnimmt. Bei der Manipulation von Inhalten kam es hingegen zu einer Aktivitätssteigerung im linken dorsolateralen Kortex und im Nucleus subthalamicus.

Unter Pramipexol-Einfluss wurde zudem das Aktivitätsmaximum des Nucleus subthalamicus, während dem Abruf der Zahlenreihen früher erreicht, als wenn die Zahlenreihen sowohl abgerufen als auch geordnet werden mussten. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass während der Bearbeitung von „Abruf-Aufgaben“ eine durch Pramipexol bedingte, geringere Aktivitätsänderung im Nucleus subthalamicus, längere Reaktionszeiten vorhersagte. Gleichzeitig konnte bei „Ordnen-und-Abruf-Aufgaben“ eine Pramipexol-induzierte, stärkere Aktivierungsveränderung des Nucleus subthalamicus längere Reaktionszeitkosten prädictieren. Bei der Untersuchung der Ähnlichkeit der Aktivitätsmuster des dorsolateralen präfrontalen Kortex zeigte sich zudem unter Pramipexol-Wirkung eine geringere Musterähnlichkeit als unter Placebo-Bedingungen.

Zuletzt konnte unter Pramipexol-Einfluss eine Zunahme der funktionellen Konnektivität zwischen dem linken dorsolateralen Kortex und dem linken Nucleus subthalamicus beobachtet werden.

Pramipexol-Wirkung verdeutlicht die Rolle der Basalganglien für die Funktion des seriellen Ordners

Die Beobachtung, dass unter Pramipexol-Bedingungen die Leistung der Studienteilnehmer beeinträchtigt war, konnte die Vorstellung, dass neben dem präfrontalen Kortex auch das Striatum und der Nucleus subthalamicus, beides Kerngebiete der Basalganglienschleife, an der Funktion des Arbeitsgedächtnisses beteiligt sind, bestätigen. Sowohl das Striatum als auch der Nucleus subthalamicus verfügen über eine hohe Dichte an D2-Rezeptoren, was bedeutet, dass diese Strukturen sehr responsiv für die pharmakologische Wirkung von Pramipexol sind. Folglich gehen Leistungsdefizite des Arbeitsgedächtnisses mit einer Pramipexol-bedingten Aktivierungsveränderung dieser Strukturen einher. Diese Ergebnisse unterstützen somit das von O'Reilly und Frank (2006) erarbeitete Modell, welches eine Interaktion des präfrontalen Kortex mit den Basalganglien als die Grundlage für die Funktion des Arbeitsgedächtnisses erachtet.

Zudem passen diese Befunde zu den klinischen Kenntnissen darüber, dass Parkinson-Patienten an Leistungseinschränkungen bei Prozessen, die die Funktion des seriellen Ordners erfordern, leiden (Ramos und Machado, 2021). So scheint eine veränderte Signaltransduktion in den Strukturen der Basalganglienschleife durch den Neuromodulator Dopamin, wie sie bei der neurodegenerativen idiopathischen Parkinsonerkrankung besteht, die eingeschränkte Funktion des seriellen Ordners bei den Patienten zu verursachen (Humphries et al., 2018). Hierbei kann vor allem die Funktion des Nucleus subthalamicus unterstrichen werden, da dieses Kerngebiet aufgrund der Rezeptordistribution besonders von der Manipulation durch Pramipexol beeinflusst wird.

Weiterhin unterstützen die erhobenen Befunde die Hypothese, dass die Interaktion zwischen dem präfrontalen Kortex und der Basalganglienschleife insbesondere die flexible Manipulation von Inhalten im Arbeitsgedächtnis ermöglicht (Ye et al., 2021a). Diese Interaktion könnte entweder über den direkten Weg vom Kortex zum Nucleus subthalamicus ermöglicht werden oder alternativ über den indirekten Signalweg vom Kortex zum Striatum (Ye et al., 2021a). Der Nucleus subthalamicus könnte hierbei die Funktion übernehmen die Items, die aufgrund der Neuordnung erst später abgerufen werden sollen, zu inhibieren.

Zusammenhang zwischen Dopamin und der Arbeitsgedächtnisleistung

Wie bereits angedeutet, machen die Beobachtungen deutlich, dass das Arbeitsgedächtnis einer dopaminergen Steuerung unterliegt, da es sonst nicht durch die durchgeführte Manipulation mit Pramipexol beeinträchtigt werden würde. Jedoch scheint der Zusammenhang zwischen der Dopaminkonzentration und dem Erfolg beim Speichern und Manipulieren von Informationen nicht linear zu sein. Bisherige Untersuchungen legen nahe, dass es für unterschiedliche Hirnfunktionen jeweils optimale Transmitterkonzentrationen gibt, welche eine optimale Performanz ermöglichen (Cools und Robbins, 2004). Das Optimum wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, dazu zählen zum Beispiel die individuellen Rezeptorkonzentrationen sowie die individuelle basale Aktivität der unterschiedlichen Kerngebiete. So geht man davon aus, dass der Zusammenhang zwischen der Dopaminkonzentration im präfrontalen Kortex und der Leistung des Arbeitsgedächtnisses durch eine umgedrehte U-förmige Kurve beschrieben werden kann (Arnsten, 1997; Cools und D'Esposito, 2011; Cools und Robbins, 2004). Sowohl eine hypodopaminerge als auch eine hyperdopaminerge Situation im präfrontalen Kortex gehen mit Leistungsminderungen des Arbeitsgedächtnisses einher (Arnsten, 1997; Cools und Robbins, 2004). Dieser U-förmige Zusammenhang der Dopaminkonzentration und der Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses scheint gleichermaßen für die Strukturen der Basalganglienschleife zu gelten (Cools und D'Esposito, 2011; Cools und Robbins, 2004). Neben der idealen Konzentration von Neurotransmittern scheint es auch bestimmte Aktivierungsniveaus von Hirnregionen zu geben, welche die optimale Ausführung einer kognitiven Funktion ermöglichen. Auch dieser Zusammenhang kann durch eine umgekehrte U-förmige Kurve dargestellt werden und variiert je nach Hirnfunktion. So unterscheiden sich die optimalen Aktivierungslevel des Nucleus subthalamicus je nachdem ob ein Abruf von Informationen oder ob sowohl der Abruf als auch die Neuordnung von Inhalten gefragt ist.

Diese Erkenntnisse bieten folglich eine Grundlage für die Erklärung der veränderten Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses unter Pramipexol-Bedingungen. Durch die Aktivierung von D2-Rezeptoren kommt es einerseits zu einer Abruf-bezogenen Aktivitätsreduktion des Nucleus subthalamicus und andererseits zu einer Manipulations-bezogenen Aktivitätssteigerung des Nucleus subthalamicus. Folglich wird das, für den reinen Abruf der Zahlenreihen benötigte Aktivitätsoptimum nicht erreicht, was zu schlechteren Ergebnissen bei der Bearbeitung der entsprechenden Aufgaben führt. Bei der Neuordnung der Zahlenreihen scheint es dahingegen zu einer Aktivierung des Nucleus subthalamicus zu kommen, welche über das angestrebte Aktivitätsoptimum hinausgeht, sodass es auch hier zu Leistungseinschränkungen bei der Bearbeitung der entsprechenden Aufgaben kommt. Eine schematische Darstellung dieses Sachverhaltes kann der unten anstehenden Abbildung 18 entnommen werden.

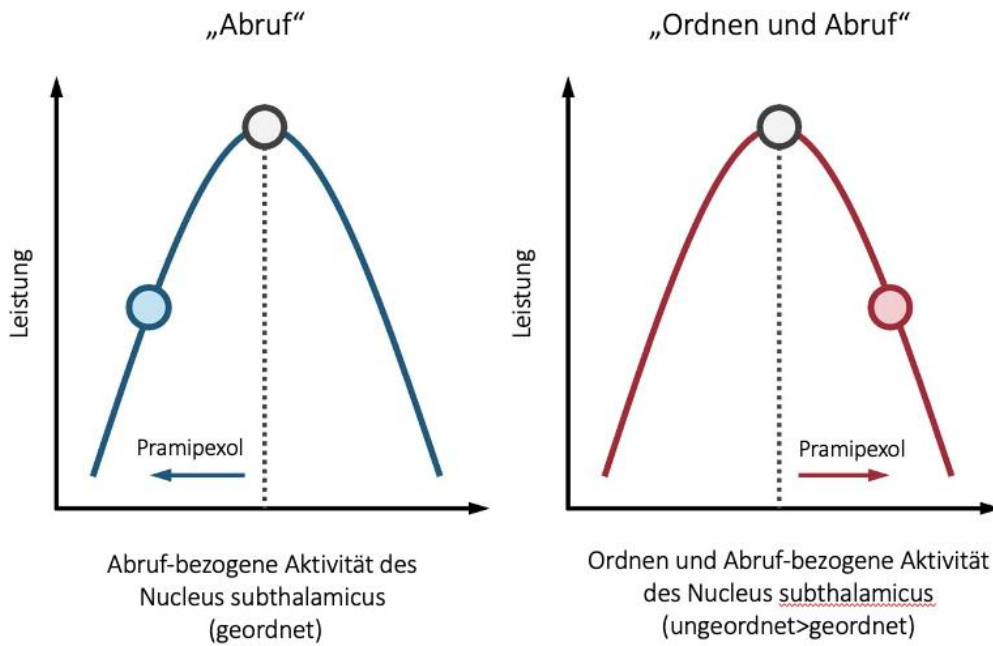


Abbildung 18: Schematische Darstellung eines nicht-linearen U-förmigen Zusammenhangs zwischen der Aktivität des Nucleus subthalamicus und der geforderten Gedächtnisleistung

Auf der x-Achse des linken Graphen ist die Aktivität des Nucleus subthalamicus dargestellt (geordnet) und auf der y-Achse die erforderliche Gedächtnisleistung. Die blaue Kurve zeigt einen möglichen Verlauf der Leistung anhand der Aktivitätsstärke des Kerngebiets. Markiert sind zudem der Punkt der optimalen Aktivierung und der halbmaximale Wert. Auf der x-Achse des rechten Graphen ist die Aktivität des Nucleus subthalamicus bei der Neuordnung und dem Abruf von Zahlenzeihen (ungeordnet>geordnet) dargestellt. Hierfür wurde die Differenz der erzielten Werte für ungeordnete und geordnete Zahlenreihen verwendet. Die y-Achse steht auch hier für die erforderliche Gedächtnisleistung. Die rote Kurve illustriert den Zusammenhang der beiden Parameter, innerhalb derer das Aktivitätsoptimum sowie dessen halbmaximaler Wert eingetragen wurden.

Aktivierungsveränderungen im präfrontalen Kortex und im Nucleus subthalamicus durch die Aktivierung von D2-Rezeptoren

Unsere Studie konnte weiterhin zeigen, dass die Aktivierung von D2-Rezeptoren mittels Pramipexol die Aktivität des Nucleus subthalamicus, die des dorsolateralen präfrontalen Kortex und auch die Musterähnlichkeit des dorsolateralen präfrontalen Kortex beim Abruf von Inhalten reduziert. Gleichzeitig wurde dadurch die Aktivität des Nucleus subthalamicus und die des dorsolateralen präfrontalen Kortex und auch die funktionelle Konnektivität zwischen dem präfrontalen Kortex und dem Nucleus subthalamicus bei der Neuordnung von Inhalten verstärkt. So hat die Aktivierung von D2-Rezeptoren im präfrontalen Kortex und im Nucleus subthalamicus trotz der im Vergleich zum Striatum geringeren Rezeptordichte (Camps et al., 1989; Hurd et al., 2001) einen erheblichen Einfluss auf deren Funktionalität (Kreiss et al., 1997; Shen und Johnson, 2000; Zhu et al., 2002). Wie genau die Aktivierung der D2-Rezeptoren jedoch zu einer Aktivitätssteigerung der Areale bei der Manipulation von Inhalten führt, ist noch nicht bekannt.

Ein möglicher Regulationsmechanismus könnte auf eine durch Pramipexol bedingte Veränderung des cerebralen Blutflusses zurückgeführt werden (Black et al., 2002). PET-Scans von Pavianen konnten zeigen, dass Pramipexol dosisabhängig zu einer Verminderung des lokalen cerebralen Blutflusses führt, insbesondere im orbitofrontalen Kortex, im Thalamus und im cingulären Kortex. In der genannten Studie wurde jedoch nicht der lokale Blutfluss des Nucleus subthalamicus gemessen, sodass keine Aussage über dieses Kerngebiet getroffen werden kann.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die durch D2-Rezeptoren vermittelte Aktivitätssteuerung des Nucleus subthalamicus lässt sich aus Ergebnissen von EEG-Studien ableiten (Yang et al., 2016). Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass D2-Rezeptor-Antagonisten die Membranresonanz und die durch Hyperpolarisation aktivierten Ionenkanäle von Neuronen des Nucleus subthalamicus hemmen. Dieser Effekt wird durch die Inhibition von G-Proteinen verursacht. Zudem konnte beobachtet werden, dass durch die Blockade der Ionenkanäle vermehrt sogenannte Hochspannungsspindeln (*high-voltage spindles*, HSVs) in Neuronen des präfrontalen Kortex und des Globus pallidus auftreten. Diese Hochspannungsspindeln sind Ausdruck der Grundaktivität der Basalganglienschleife, wenn die Kerngebiete nicht durch eine konkrete Fragestellung beansprucht werden. Außerdem zeigen Messungen an Ratten, dass HSVs bei älteren Ratten und bei Ratten in denen ein neuronaler Dopaminmangel, ähnlich wie bei Parkinsonpatienten, verursacht wurde, vermehrt auftreten. All diese Beobachtungen beziehen sich zwar auf die Auswirkungen eines D2-Antagonisten und nicht eines Agonisten wie Pramipexol, jedoch könnte der zugrundeliegende Mechanismus auch bei der Wirkung von D2-aktivierenden Substanzen auf die Kerngebiete der Basalganglienschleife eine Rolle spielen.

Auswirkungen der D2-Rezeptor-Aktivierung auf das Arbeitsgedächtnis

Eine weitere Erkenntnis, dieser Untersuchung ist, dass eine Aktivierung von D2-Rezeptoren einen negativen Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis hat. Sowohl der Abruf als auch die Neuordnung von Inhalten wird entweder durch eine Inhibition oder durch eine Überaktivierung des Nucleus subthalamicus beeinträchtigt. Natürlich könnten die Defizite des Arbeitsgedächtnisses auch durch eine allgemeine, durch Pramipexol bedingte Verlangsamung der Informationsbearbeitung verursacht werden, jedoch wurde im Rahmen der Studie versucht, den Einfluss der Nebenwirkungen des Medikaments, welche diesen Effekt zur Folge haben könnten, möglichst gering zu halten.

Ein weiterer Grund für die schlechteren Leistungen des Arbeitsgedächtnis unter Pramipexol-Bedingungen könnte durch die veränderte Musterähnlichkeit im präfrontalen Kortex oder durch die veränderte funktionelle Konnektivität zwischen präfrontalem Kortex und Nucleus subthalamicus bedingt sein. Diese könnten zu generellen Verhaltensveränderungen führen und folglich die Leistung des Arbeitsgedächtnisses beeinträchtigen. Bezüglich dessen konnte jedoch keine direkte Korrelation festgestellt werden.

Die Beobachtung, dass die Aktivierung von D2-Rezeptoren mit einer gestörten Funktion des Arbeitsgedächtnisses einhergeht, ist aber nicht ganz kohärent mit den Ergebnissen früherer Studien. Eine Studie, die von Murphy et al. (Murphy et al., 2016) publiziert wurde, beschäftigte sich mit dem Effekt von Aripiprazol auf die Funktion des Arbeitsgedächtnis. Aripiprazol ist ein Antipsychotikum, welches die besondere Eigenschaft hat, isoliert agonistisch an D2-Rezeptoren zu wirken. Diese Studie konnte darlegen, dass eine Aktivierung von D2-Rezeptoren zu einer verbesserten Leistung des Arbeitsgedächtnisses führte, insbesondere zu schnelleren Reaktionszeiten. Müller et al. (Müller et al., 1998) konnten wiederum in ihrer Studie zeigen, dass Bromocriptin, ein anderer D2-Agonist, zwar an diesem Rezeptor bindet, jedoch ohne eine Veränderung der Leistung des Arbeitsgedächtnisses zu bewirken. Im Rahmen dieses Zusammenhangs scheint es deswegen von Bedeutung zu sein, zwischen dem räumlichen und dem sequenziellen Arbeitsgedächtnis zu differenzieren. So deuten die Studienergebnisse von Luciana und Collins (Luciana und Collins, 1997) darauf hin, dass Bromocriptin als D2-Agonist die Leistung des räumlichen Arbeitsgedächtnis fördern kann, ohne jedoch zu einer Leistungsverbesserung des sequenziellen Arbeitsgedächtnisses zu führen. Auch die Untersuchungsergebnisse von Hsieh et al. und Roberts et al. (Hsieh et al., 2011; Roberts et al., 2013) deuten auf die Notwendigkeit dieser Differenzierung hin. Die von ihnen erhobenen EEG-Daten konnten zeigen, dass die neuralen Oszillationsmuster während räumlichen und zeitlichen Arbeitsgedächtnisprozessen voneinander abwichen. So war beispielsweise die frontale Theta-Aktivität des linken Kortex bei der zeitlichen Anordnung von Items im Arbeitsgedächtnis (sequenzielles

Arbeitsgedächtnis) im Vergleich zur Aktivität, die während Aufgaben, die das räumlich-visuelle Arbeitsgedächtnis fordern, erhöht.

Prinzipiell erlauben bisherige Beobachtungen die Aussage, dass bei seriellen Ordnungsprozessen sowohl der parietale als auch der präfrontale Kortex vergleichsweise stärker aktiviert wird (Marshuetz et al., 2000). Weiterhin scheint ein neurales Netzwerk, welches im Bereich des linken frontoparietalen Kortex lokalisiert ist, durch beide Arbeitsgedächtnisfunktionen aktiviert zu werden, wohingegen der rechte intraparietale Sulcus ausschließlich durch das serielle Arbeitsgedächtnis aktiviert zu werden scheint (Attout et al., 2018). Zudem scheint der linke intraparietale Sulcus sowohl durch serielle als auch durch räumliche Arbeitsgedächtnisprozesse aktiviert zu werden, jedoch je nach gefordertem Zustand mit unterschiedlichen Hirnregionen zu interagieren (Majerus et al., 2006).

Die Aktivierung der D2-Aktivierung könnte der Dualzustands-Theorie (*dual-state-theory*) nach, die flexible Manipulation von Inhalten im räumlichen Arbeitsgedächtnis durch eine Stärkung des D2-dominanten Zustandes in kortikalen Regionen ermöglichen (Durstewitz und Seamans, 2008). Alternativ könnte der tonisch-phasischen Hypothese nach, eine vermehrt phasische Transmission von Dopamin im Striatum und eine verminderte tonische Dopamintransmission (Bilder et al., 2004; Cools und D'Esposito, 2011) die Manipulationsfunktion des räumlichen Arbeitsgedächtnisses begünstigen.

Eine weitere mögliche Ursache für die uneinheitliche Wirkung von D2-Agonisten könnte auch durch unterschiedliche Persönlichkeitseigenschaften erklärt werden. So konnte eine Studie von Cools et al. (Cools et al., 2007) zeigen, dass der Dopaminrezeptor-Agonist Bromocriptin die Verarbeitungsfunktion des Arbeitsgedächtnisses bei Probanden mit hohen Impulsivitätswerten verbesserte, bei wenig impulsiven Probanden hingegen nicht.

D2-Transmission im Striatum

Eine weitere Erkenntnis, welche unsere Studienergebnisse nahelegt, besteht darin, dass die Aktivierung von D2-Rezeptoren die Aktivität des Striatums beim Abruf von Inhalten reduziert. Dies gilt jedoch nicht für die Manipulation von Inhalten.

Eine Studie von Liu et al. (Liu et al., 2021), in der Parkinson-Patienten und gesunde Kontrollpersonen eine ganz ähnliche Zahlen-Ordnungs-Aufgabe wie die, die in unserer Studie verwendet wurde, unter fMRT-Kontrolle bearbeiteten, zeigte, dass Parkinson-Patienten grundsätzlich eine geringere Antwortgenauigkeit aufwiesen. Diese Verhaltensbeobachtung ging einerseits mit einer verminderten Aktivierung des Nucleus caudatus und des Pallidums und andererseits mit einer Überaktivierung des Nucleus subthalamicus bei den erkrankten Probanden einher. Zudem konnte eine abgeschwächte Konnektivität zwischen diesen Strukturen der Basalganglienschleife beobachtet werden. Diese Ergebnisse sind kohärent mit der klinischen Beobachtung, dass nicht-medizierte Parkinson-Patienten Defizite des Arbeitsgedächtnisses, speziell beim seriellen Ordnen aufweisen (Al-Khaled et al., 2012; Cooper et al., 1991; Natsopoulos et al., 1993; Owen, 1997; Sullivan et al., 2009; West et al., 1998).

Außerdem konnten bisherige Untersuchungen zeigen, dass Parkinsonpatienten, die einen D2/3-Rezeptor-Agonisten, oder auch Levodopa als Medikation erhielten, eine verminderte Aktivierung des Striatums aufwiesen (Liu et al., 2021).

Auch die Veränderung der Aktivierung des Striatums, wie sie während der Manipulation von Inhalten im Arbeitsgedächtnis beobachtet werden kann, scheint nicht durch die Medikation mit D2/3-Rezeptor-Agonisten beeinflusst zu werden. Aufgrund der hohen Dichte an D2-Rezeptoren im Striatum müsste die Struktur jedoch eigentlich sehr responsiv für entsprechende Rezeptormanipulationen sein (Camps et al., 1989; Hurd et al., 2001).

Der verwendete D2/D3-Rezeptor-Agonist Pramipexol könnte die Abruf-bezogene Aktivität des Striatums durch eine Reduktion der tonischen Dopamintransmission vermindern. Auf zellulärer Ebene könnte durch eine Blockade von sogenannten BayK 8644-Kanälen eine überschießende Dopaminfreisetzung verhindert werden und folglich würde es nicht zu einer Überaktivierung der responsiven Strukturen kommen (Maruya et al., 2003). Diese Beobachtungen leiten sich aber nur von Tiermodellen mit Ratten ab und wurden so bisher noch nicht durch Versuche an menschlichen Zellen bestätigt.

Was jedoch weiterhin etwas widersprüchlich erscheint ist, dass eine verminderte tonische Dopaminfreisetzung erfahrungsgemäß meist mit einer verstärkten phasischen Dopamintransmission einhergeht, welche folglich zu einer höheren Aktivität des Striatums während der Neuordnung von Inhalten führen würde. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch einen gegenteiligen Effekt, und zwar eine Aktivitätsabnahme des Striatums während der Neuordnung von Inhalten. Auch diese Inkonsistenz der

Studienergebnisse könnte auf die zu beachtende Differenzierung der Funktionsweisen des sequenziellen und des räumlichen Arbeitsgedächtnisses zurückzuführen sein.

In Untersuchungen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses scheint eine Dopamintransmission über D2-Rezeptoren im Striatum sowohl die Aktualisierung von Inhalten, als auch die Fähigkeit zwischen Inhalten hin- und her zu wechseln zu unterstützen (Bäckman et al., 2017; Cools et al., 2007; Irwin et al., 2019). Beispielsweise bewirkt Bromocriptin und somit die Aktivierung von D2-Rezeptoren eine verstärkte Aktivität des Striatums bei der Aktualisierung von, und dem Wechsel zwischen Inhalten bei impulsiven Individuen (Cools et al., 2007). Weiterhin scheint eine erhöhte Dichte von D2-Rezeptoren, bedingt durch einen C957T und einen Taq1A-Polymorphismus, und die damit verbundene Aktivierungssteigerung des Striatums, bei älteren Menschen mit besseren Ergebnissen beim Aktualisieren von Inhalten im Arbeitsgedächtnis einher zu gehen (Li et al., 2019).

Limitationen

Eine der bedeutendsten Limitationen der durchgeführten Studie ist, dass ausschließlich männliche Probanden eingeschlossen werden konnten. Die Begründung des Ethikrats ist, dass bei weiblichen Studienteilnehmerinnen im gebärfähigen Alter eine mögliche Schwangerschaft nicht zu 100% ausgeschlossen werden kann und die bisher durchgeführten Studien von einer Anwendung von Parkinson-Medikamenten in der Schwangerschaft abraten (Tüfekçioğlu et al., 2018). Eine retrospektive Beobachtungsstudie, welche in der Türkei durchgeführt wurde, analysierte den Einfluss von verschiedenen Antiparkinson-Medikamenten auf die Gesundheit von 14 schwangeren Frauen und deren Kindern. Unter Pramipexol-Therapie kam es zu einem spontanen Abort, eine Patientin brachte ein Kind mit Down-Syndrom zur Welt und das Kind einer dritten Patientin verstarb kurz nach der Geburt (Tüfekçioğlu et al., 2018). Folglich wurden die Risiken für weibliche Studienteilnehmerinnen als zu hoch eingeschätzt. Daraus folgt jedoch auch, dass sich all die gewonnenen Erkenntnisse lediglich auf Menschen biologisch männlichen Geschlechts beziehen lassen.

Eine weitere Einschränkung der Aussagekraft der erhobenen Ergebnisse ist durch den Umstand bedingt, dass der Plasmaspiegel des Wirkstoffes Pramipexol nicht gemessen wurde. Deshalb konnten keine Daten über die spezifische Bioverfügbarkeit erhoben werden und somit der genaue Zusammenhang zwischen der wirksamen Pramipexol-Menge und den Veränderungen des Verhaltens der Probanden und den Veränderungen der neuronalen Aktivierungen nicht nachvollzogen werden.

Weiterhin deuten die Resultate verschiedener Studien, welche sich mit der tiefen Hirnstimulation befassen, darauf hin, dass der Nucleus subthalamicus nicht als eine Einheit gesehen werden kann, sondern vermutlich in verschiedene Subregionen eingeteilt werden muss, welche an unterschiedlichen Netzwerken beteiligt sind (Sand et al., 2021; Ye et al., 2021a). Der verwendete Magnetresonanztomograph konnte jedoch nicht zwischen den unterschiedlichen Subregionen differenzieren, sodass sich die Frage ergibt, welche der subthalamischen Subregionen am Prozess des seriellen Ordners mitwirken und auf welche Art und Weise sie mit den anderen beteiligten Regionen verbunden sind.

Letztlich ist es anhand von unserer Studie nicht möglich zu differenzieren, ob die unter Pramipexol-Bedingungen beobachteten Aktivitätsveränderung des Nucleus subthalamicus bei dem Behalten von Inhalten wirklich durch isolierte Aktivierungsveränderungen im Nucleus subthalamicus bedingt sind oder ob diese auf Aktivitätsveränderungen, welche den indirekten Verbindungsweg zwischen dem frontalen Kortex und dem Striatum, welcher den Nucleus subthalamicus beinhaltet, zurückzuführen sind.

Implikationen für die weitere Forschung

Die voranstehenden Überlegungen deuten bereits an, dass es, um ein tiefergehendes Verständnis über die Funktionsweise des dem seriellen Ordnen zugrundeliegenden neuronalen Netzwerkes, der dopaminergen Signaltransduktion innerhalb des Netzwerkes, der Differenzierung des räumlichen und seriellen Arbeitsgedächtnisses und der Aktivierungsoptima der teilhabenden Kerngebiete zu erlangen, noch weiterer Untersuchungen bedarf.

Eine Möglichkeit, um einerseits die Ergebnisse dieser Studie und andererseits das generelle Wissen über die Rolle von Dopamin bei der Funktion des seriellen Ordners zu untermauern, wäre eine Implementierung einer SPECT-Bildgebung in das verwendete Studiendesign. Dadurch könnten Daten über die Bindung des Rezeptor-Agonisten Pramipexol an die Dopamin-Rezeptoren erhoben werden. Folglich könnte genauer nachvollzogen werden, zu welcher Zeit und bei welcher Form der Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses Pramipexol an relevanten neuronalen Strukturen bindet. Daraus könnten noch konkretere Aussagen über die dopaminerge Signaltransduktion, sowie über das neurale Netzwerk des seriellen Ordners getroffen werden.

Zudem könnte in weiterführenden Studien die Verwendung eines Magnetresonanztomographen, welcher über eine Auflösungskapazität verfügt, der eine Differenzierung der Subregionen des Nucleus subthalamicus ermöglicht, von Vorteil sein. Somit könnten die unterschiedlichen Funktionen der einzelnen Subregionen im Rahmen der Interaktion mit dem Netzwerk des seriellen Ordners und mit dem Neuromodulator Dopamin intensiver untersucht werden.

Weiterhin könnten analoge Studiendesigns mit der Verwendung von unterschiedlichen Dosen des Rezeptor-Agonisten Pramipexol durchgeführt werden. Diese Methoden könnten genauere Erkenntnisse darüber erbringen, bei welchen Aktivitätsstärken des Nucleus subthalamicus die Leistung des Arbeitsgedächtnis beeinträchtigt ist, und wo die jeweiligen optimalen Aktivitätsstärken für das Behalten und für die Manipulation von Inhalten im Arbeitsgedächtnis liegen. Zudem könnten noch genauere Angaben über die optimale Dopaminkonzentration, deren Toleranzbereich und das Ausmaß der Performanz-Einschränkungen bei erhöhter oder verminderter Aktivität des Nucleus subthalamicus getroffen werden. Anhand derer könnte der beschriebene U-förmige Zusammenhang eingehender exploriert werden.

Darauf aufbauend könnten Patienten, die an Parkinson erkrankt sind und unter starken Einschränkungen bei der Ausführung von Funktionen, welche das serielle Ordnen beanspruchen leiden, untersucht werden, ob ihre Aktivierung im Nucleus subthalamicus eher als vermindert oder als überschießend eingeordnet werden kann. Folglich könnte eine Aussage darüber getroffen werden, ob diese Patienten von einer Medikation, welche eine Optimierung der Aktivität des Nucleus subthalamicus zur Folge hätte, profitieren könnten.

Um genauere Aussagen über die unterschiedlichen neuronalen Funktionsweisen räumlichen und des sequenziellen Arbeitsgedächtnisses treffen zu können könnte ein Studiendesign angewendet werden, welches unterschiedliche Aufgabentypen beinhaltet, welche getrennt voneinander das räumliche und das sequenzielle Arbeitsgedächtnis aktivieren. Diese Methode könnte dazu beitragen, die unterschiedlichen neuronalen Mechanismen dieser beiden Prozesse besser zu verstehen und entsprechend besser voneinander differenzieren zu können.

Zusammenfassung

Dopamin wird eine wichtige Rolle bei der Ausführung von Prozessen wie dem Abruf und der Neuordnung von Inhalten im Arbeitsgedächtnis zugeschrieben. Wie die dopaminerge Transmission, insbesondere die Wirkung der Aktivierung von D2- und D3 Rezeptoren, bei der Beanspruchung dieser Funktionen jedoch genau abläuft, ist noch nicht bekannt. In diesem Kontext hat sich diese Studie zum Ziel gesetzt, den Einfluss des D2-/D3-Rezeptor-Agonisten Pramipexol auf das serielle Ordnen zu untersuchen und insbesondere mögliche Aktivierungsveränderungen in dem zugrundeliegenden neuronalen Netzwerk aufzuzeichnen. Hierfür bearbeiteten 22 gesunde Probanden in einem randomisierten, placebokontrollierten Doppelblinddesign einmal nach der Einnahme von 0,5mg Pramipexol und einmal nach der Einnahme eines Placebo-Präparates eine „Zahlen-Ordnungs-Aufgabe“. Diese Aufgabe erforderte sowohl den Abruf als auch eine serielle Ordnung von Zahlenreihen im Arbeitsgedächtnis. Während der Bearbeitung wurden Verhaltensdaten erhoben und funktionelle MRT-Aufnahmen angefertigt. Die Wirkung von Pramipexol auf die Leistung der Probanden wurde anhand der Analyse von Reaktionszeiten und dprime-Werten geprüft. Zudem wurde der Einfluss des D2-/D3-Rezeptor-Agonisten auf die regionale Aktivierung, die Musterähnlichkeit und die funktionelle Konnektivität innerhalb des dem seriellen Ordnen zugeordneten Netzwerkes exploriert.

Unter Pramipexol-Bedingungen war die Häufigkeit der richtigen Antworten reduziert und die Reaktionszeiten verlängert. Zudem waren die erreichten dprime-Werte niedriger. Für die Reaktionszeiten korrekt richtiger Antworten konnten „Primacy-“ und „Recency-Effekte“ ermittelt werden und im Laufe der vier Aufgabenblöcke kam es zu Lerneffekten. Die Analyse der funktionellen MRT-Aufnahmen zeigte unter Pramipexol-Bedingungen beim Abruf eine Aktivitätsabnahme im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im Nucleus subthalamicus und im Striatum, während es bei der seriellen Ordnung zu einer Aktivitätszunahme im linken dorsolateralen Kortex und im Nucleus subthalamicus kam. Während des Abrufs konnten längere Reaktionszeiten durch eine Pramipexol-bedingte, geringere Aktivitätsänderung im Nucleus subthalamicus vorhergesagt werden. Gleichzeitig konnte bei der Neuordnung eine Pramipexol-induzierte, stärkere Aktivierungsveränderung des Nucleus subthalamicus längere Reaktionszeitkosten präzisieren. Zudem reduzierte Pramipexol die Musterähnlichkeit im dorsolateralen präfrontalen Kortex und verstärkte die funktionelle Konnektivität zwischen dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem linken Nucleus subthalamicus.

Die durchgeführte Studie unterstützt die Annahme, dass die Funktion des seriellen Ordners eine über D2-Rezeptoren vermittelte Interaktion des Striatums und des Nucleus subthalamicus mit dem dorsolateralen präfrontalen Kortex voraussetzt. Weiterhin deutet sie auf einen U-förmigen Zusammenhang zwischen der Aktivität des Nucleus subthalamicus und der Gedächtnisleistung, die das serielle Ordnen erfordert, hin.

Literaturverzeichnis

- Akil, M., Kolachana, B.S., Rothmond, D.A., Hyde, T.M., Weinberger, D.R., Kleinman, J.E., 2003. Catechol-O-methyltransferase genotype and dopamine regulation in the human brain. *J Neurosci* 23, 2008–2013. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-06-02008.2003>
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L., 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9, 357–381. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Al-Khaled, M., Bolstorff, I., Hagenah, J., Münte, T.F., Heldmann, M., 2012. Sprachstörungen beim M. Parkinson am Beispiel von Temporalsätzen. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 23, 97–104. <https://doi.org/10.1024/1016-264X/a000066>
- Arnsten, A.F., 1997. Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *J Psychopharmacol* 11, 151–162. <https://doi.org/10.1177/026988119701100208>
- Atkinson, R.C., Shiffrin, R.M., 1968. Human Memory: A Proposed System and its Control Processes, in: Spence, K.W., Spence, J.T. (Eds.), *Psychology of Learning and Motivation*. Academic Press, pp. 89–195. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60422-3](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60422-3)
- Attout, L., Ordonez Magro, L., Szmalec, A., Majerus, S., 2018. The developmental neural substrates of item and serial order components of verbal working memory. *Hum Brain Mapp* 40, 1541–1553. <https://doi.org/10.1002/hbm.24466>
- Bäckman, L., Waris, O., Johansson, J., Andersson, M., Rinne, J.O., Alakurtti, K., Soveri, A., Laine, M., Nyberg, L., 2017. Increased dopamine release after working-memory updating training: Neurochemical correlates of transfer. *Sci Rep* 7, 7160. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07577-y>
- Baddeley, A., 2012. Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol* 63, 1–29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>
- Baddeley, A.D., Hitch, G., 1974. Working Memory, in: Bower, G.H. (Ed.), *Psychology of Learning and Motivation*. Academic Press, pp. 47–89. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60452-1](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60452-1)
- Baddeley, A.D., Warrington, E.K., 1970. Amnesia and the distinction between long- and short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 9, 176–189. [https://doi.org/10.1016/S0022-5371\(70\)80048-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5371(70)80048-2)
- Bennett, J.P., Piercey, M.F., 1999. Pramipexole—a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson’s disease. *J Neurol Sci* 163, 25–31. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(98\)00307-4](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(98)00307-4)
- Betsch, T., Funke, J., Plessner, H., 2011. *Denken – Urteilen, Entscheiden, Problemlösen*, Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-12474-7>

- Bilder, R.M., Volavka, J., Lachman, H.M., Grace, A.A., 2004. The Catechol-O-Methyltransferase Polymorphism: Relations to the Tonic-Phasic Dopamine Hypothesis and Neuropsychiatric Phenotypes. *Neuropsychopharmacol* 29, 1943–1961. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300542>
- Black, K.J., Hershey, T., Koller, J.M., Videen, T.O., Mintun, M.A., Price, J.L., Perlmutter, J.S., 2002. A possible substrate for dopamine-related changes in mood and behavior: prefrontal and limbic effects of a D3-preferring dopamine agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 17113–17118. <https://doi.org/10.1073/pnas.012260599>
- Bloem, B.R., Okun, M.S., Klein, C., 2021. Parkinson's disease. *Lancet* 397, 2284–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
- Bromberg-Martin, E.S., Matsumoto, M., Hikosaka, O., 2010. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron* 68, 815–834. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.022>
- Brozoski, T.J., Brown, R.M., Rosvold, H.E., Goldman, P.S., 1979. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 205, 929–932. <https://doi.org/10.1126/science.112679>
- Bullock, D., Rhodes, B., 2002. Competitive Queing for Planning and Serial Performance (Technical Report). Boston University Center for Adaptive Systems and Department of Cognitive and Neural Systems.
- Camps, M., Cortés, R., Gueye, B., Probst, A., Palacios, J.M., 1989. Dopamine receptors in human brain: autoradiographic distribution of D2 sites. *Neuroscience* 28, 275–290. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90179-6](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90179-6)
- Capitani, E., Della Sala, S., Logie, R.H., Spinnler, H., 1992. Recency, primacy, and memory: reappraising and standardising the serial position curve. *Cortex* 28, 315–342. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(13\)80143-8](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(13)80143-8)
- Chen, J., Lipska, B.K., Halim, N., Ma, Q.D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B.S., Hyde, T.M., Herman, M.M., Apud, J., Egan, M.F., Kleinman, J.E., Weinberger, D.R., 2004. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 75, 807–821. <https://doi.org/10.1086/425589>
- Chinta, S.J., Andersen, J.K., 2005. Dopaminergic neurons. *Int J Biochem Cell Biol* 37, 942–946. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.09.009>
- Collins, P., Roberts, A.C., Dias, R., Everitt, B.J., Robbins, T.W., 1998. Perseveration and strategy in a novel spatial self-ordered sequencing task for nonhuman primates: effects of excitotoxic

- lesions and dopamine depletions of the prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 10, 332–354.
<https://doi.org/10.1162/089892998562771>
- Cools, R., D'Esposito, M., 2011. Inverted-U shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry* 69, e113–e125.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.03.028>
- Cools, R., Robbins, T.W., 2004. Chemistry of the adaptive mind. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 362, 2871–2888. <https://doi.org/10.1098/rsta.2004.1468>
- Cools, R., Sheridan, M., Jacobs, E., D'Esposito, M., 2007. Impulsive personality predicts dopamine-dependent changes in frontostriatal activity during component processes of working memory. *J Neurosci* 27, 5506–5514. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0601-07.2007>
- Cooper, J.A., Sagar, H.J., Doherty, S.M., Jordan, N., Tidswell, P., Sullivan, E.V., 1992. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain* 115 (Pt 6), 1701–1725.
<https://doi.org/10.1093/brain/115.6.1701>
- Cooper, J.A., Sagar, H.J., Jordan, N., Harvey, N.S., Sullivan, E.V., 1991. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 114 (Pt 5), 2095–2122. <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2095>
- Cowan, N., 2005. *Working Memory Capacity*. Psychology Press, New York.
<https://doi.org/10.4324/9780203342398>
- De Renzi, E., Nichelli, P., 1975. Verbal and Non-Verbal Short-Term Memory Impairment Following Hemispheric Damage. *Cortex* 11, 341–354. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(75\)80026-8](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(75)80026-8)
- Demarest, K.T., McKay, D.W., Riegler, G.D., Moore, K.E., 1983. Biochemical indices of tuberoinfundibular dopaminergic neuronal activity during lactation: a lack of response to prolactin. *Neuroendocrinology* 36, 130–137. <https://doi.org/10.1159/000123449>
- D'Esposito, M., Postle, B.R., 2015. The cognitive neuroscience of working memory. *Annu Rev Psychol* 66, 115–142. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015031>
- Dodds, C.M., Clark, L., Dove, A., Regenthal, R., Baumann, F., Bullmore, E., Robbins, T.W., Müller, U., 2009. The dopamine D2 receptor antagonist sulpiride modulates striatal BOLD signal during the manipulation of information in working memory. *Psychopharmacology (Berl)* 207, 35–45.
<https://doi.org/10.1007/s00213-009-1634-0>
- Durstewitz, D., 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, 739–749. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.015>

- Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Callicott, J.H., Mazzanti, C.M., Straub, R.E., Goldman, D., Weinberger, D.R., 2001. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 6917–6922.
<https://doi.org/10.1073/pnas.111134598>
- Faro, S.H., Mohamed, F.B., 2010. *BOLD fMRI: A guide to functional imaging for neuroscientists*. Springer Science & Business Media.
- Floresco, S.B., Magyar, O., 2006. Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharmacology (Berl)* 188, 567–585. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0404-5>
- Foltynie, T., Lewis, S.G.J., Goldberg, T.E., Blackwell, A.D., Kolachana, B.S., Weinberger, D.R., Robbins, T.W., Barker, R.A., 2005. The BDNF Val66Met polymorphism has a gender specific influence on planning ability in Parkinson's disease. *J Neurol* 252, 833–838.
<https://doi.org/10.1007/s00415-005-0756-5>
- Frank, M.J., Samanta, J., Moustafa, A.A., Sherman, S.J., 2007. Hold Your Horses: Impulsivity, Deep Brain Stimulation, and Medication in Parkinsonism. *Science* 318, 1309–1312.
<https://doi.org/10.1126/science.1146157>
- Freismuth M, Offermann S, Böhm S, 2016. *Pharmakologie und Toxikologie*. Springer Verlag.
- Friston, K.J., 1994. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping* 2, 56–78. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020107>
- Glanzer, M., Cunitz, A.R., 1966. Two storage mechanisms in free recall. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 5, 351–360. [https://doi.org/10.1016/S0022-5371\(66\)80044-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5371(66)80044-0)
- Glover, G.H., 2011. Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurg Clin N Am* 22, 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.001>
- Grace, A.A., 2000. The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction* 95 Suppl 2, S119-128.
<https://doi.org/10.1080/09652140050111690>
- Grefkes, C., Eickhoff, S.B., Fink, G.R., 2013. Konnektivität, in: Schneider, F., Fink, G.R. (Eds.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 457–469.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-29800-4_28
- Haber, S.N., Knutson, B., 2010. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 35, 4–26. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>
- Harsing, L.G., 2008. Dopamine and the Dopaminergic Systems of the Brain, in: Lajtha, A., Vizi, E.S. (Eds.), *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Neurotransmitter Systems*. Springer US, Boston, MA, pp. 149–170. https://doi.org/10.1007/978-0-387-30382-6_7

- Hautus, M.J., 1995. Corrections for extreme proportions and their biasing effects on estimated values of d' . *Behavior Research Methods, Instruments & Computers* 27, 46–51.
<https://doi.org/10.3758/BF03203619>
- Hazy, T.E., Frank, M.J., O'Reilly, R.C., 2006. Banishing the homunculus: making working memory work. *Neuroscience* 139, 105–118. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.04.067>
- Hsieh, L.-T., Ekstrom, A.D., Ranganath, C., 2011. Neural oscillations associated with item and temporal order maintenance in working memory. *J Neurosci* 31, 10803–10810.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0828-11.2011>
- Huettel, S.A., Song, A.W., McCarthy, G., Huettel, S.A., Song, A.W., McCarthy, G., 2014. *Functional Magnetic Resonance Imaging, Third Edition, Third Edition*. ed. Oxford University Press, Oxford, New York.
- Humphries, M.D., Obeso, J.A., Dreyer, J.K., 2018. Insights into Parkinson's disease from computational models of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89, 1181–1188.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315922>
- Hurd, Y.L., Suzuki, M., Sedvall, G.C., 2001. D1 and D2 dopamine receptor mRNA expression in whole hemisphere sections of the human brain. *J Chem Neuroanat* 22, 127–137.
[https://doi.org/10.1016/s0891-0618\(01\)00122-3](https://doi.org/10.1016/s0891-0618(01)00122-3)
- Hurlstone, M.J., Hitch, G.J., Baddeley, A.D., 2014. Memory for serial order across domains: An overview of the literature and directions for future research. *Psychol Bull* 140, 339–373.
<https://doi.org/10.1037/a0034221>
- Irwin, L.N., Kofler, M.J., Soto, E.F., Groves, N.B., 2019. Do Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Have Set Shifting Deficits? *Neuropsychology* 33, 470–481.
<https://doi.org/10.1037/neu0000546>
- Janacsek, K., Shattuck, K.F., Tagarelli, K.M., Lum, J.A.G., Turkeltaub, P.E., Ullman, M.T., 2020. Sequence learning in the human brain: A functional neuroanatomical meta-analysis of serial reaction time studies. *NeuroImage* 207, 116387. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116387>
- Jellinger, K.A., 1991. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol* 14, 153–197. <https://doi.org/10.1007/BF03159935>
- Juárez Olguín, H., Calderón Guzmán, D., Hernández García, E., Barragán Mejía, G., 2016. The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev* 2016, 9730467. <https://doi.org/10.1155/2016/9730467>
- Kahl-Scholz, M., Vockelmann, C. (Eds.), 2017. *Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie*, Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg.
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-54278-1>

- Kalia, L.V., Lang, A.E., 2015. Parkinson's disease. *Lancet* 386, 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Kebabian, J.W., 1978. Multiple classes of dopamine receptors in mammalian central nervous system: the involvement of dopamine-sensitive adenylyl cyclase. *Life Sci* 23, 479–483. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(78\)90157-1](https://doi.org/10.1016/0024-3205(78)90157-1)
- Klein, M.O., Battagello, D.S., Cardoso, A.R., Hauser, D.N., Bittencourt, J.C., Correa, R.G., 2019. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol* 39, 31–59. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>
- Ko, J.H., Strafella, A.P., 2012. Dopaminergic Neurotransmission in the Human Brain: New Lessons from Perturbation and Imaging. *Neuroscientist* 18, 149–168. <https://doi.org/10.1177/1073858411401413>
- Krämer, U.M., Cunillera, T., Càmarà, E., Marco-Pallarés, J., Cucurell, D., Nager, W., Bauer, P., Schüle, R., Schöls, L., Rodriguez-Fornells, A., Münte, T.F., 2007. The impact of catechol-O-methyltransferase and dopamine D4 receptor genotypes on neurophysiological markers of performance monitoring. *J Neurosci* 27, 14190–14198. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4229-07.2007>
- Kreiss, D.S., Mastropietro, C.W., Rawji, S.S., Walters, J.R., 1997. The response of subthalamic nucleus neurons to dopamine receptor stimulation in a rodent model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 17, 6807–6819. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-17-06807.1997>
- Lewis, S.J.G., Slabosz, A., Robbins, T.W., Barker, R.A., Owen, A.M., 2005. Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 43, 823–832. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.10.001>
- Li, X., Bäckman, L., Persson, J., 2019. The relationship of age and DRD2 polymorphisms to frontostriatal brain activity and working memory performance. *Neurobiol Aging* 84, 189–199. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.022>
- Lindquist, M.A., Meng Loh, J., Atlas, L.Y., Wager, T.D., 2009. Modeling the hemodynamic response function in fMRI: efficiency, bias and mis-modeling. *Neuroimage* 45, S187-198. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.065>
- Liu, W., Wang, C., He, T., Su, M., Lu, Y., Zhang, G., Münte, T.F., Jin, L., Ye, Z., 2021. Substantia Nigra Integrity Correlates with Sequential Working Memory in Parkinson's Disease. *J. Neurosci.* 41, 6304–6313. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0242-21.2021>
- Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A., 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150–157. <https://doi.org/10.1038/35084005>

- Luciana, M., Collins, P.F., 1997. Dopaminergic modulation of working memory for spatial but not object cues in normal humans. *J Cogn Neurosci* 9, 330–347.
<https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.3.330>
- Ma J, Ma S, Zou H, 2018. Impaired serial ordering in nondemented patients with mild Parkinson's disease.
- Majerus, S., Poncelet, M., Van der Linden, M., Albouy, G., Salmon, E., Sterpenich, V., Vandewalle, G., Collette, F., Maquet, P., 2006. The left intraparietal sulcus and verbal short-term memory: focus of attention or serial order? *Neuroimage* 32, 880–891.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.03.048>
- Malonek, D., Grinvald, A., 1996. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science* 272, 551–554. <https://doi.org/10.1126/science.272.5261.551>
- Marshuetz, C., Smith, E.E., Jonides, J., DeGutis, J., Chenevert, T.L., 2000. Order information in working memory: fMRI evidence for parietal and prefrontal mechanisms. *J Cogn Neurosci* 12 Suppl 2, 130–144. <https://doi.org/10.1162/08989290051137459>
- Maruya, H., Watanabe, Y., Okita, M., Lawlor, G.F., Utsumi, H., Niitsuma, T., 2003. Inhibitory effects of D2 agonists by striatal injection on excessive release of dopamine and hyperactivity induced by Bay K 8644 in rats. *Neuroscience* 118, 1091–1098. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00807-2](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00807-2)
- Mehta, M.A., Sahakian, B.J., McKenna, P.J., Robbins, T.W., 1999. Systemic sulpiride in young adult volunteers simulates the profile of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Psychopharmacology (Berl)* 146, 162–174. <https://doi.org/10.1007/s002130051102>
- Meyer-Lindenberg, A., Kohn, P.D., Kolachana, B., Kippenhan, S., McInerney-Leo, A., Nussbaum, R., Weinberger, D.R., Berman, K.F., 2005. Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype. *Nat Neurosci* 8, 594–596.
<https://doi.org/10.1038/nn1438>
- Mitchell, A.S., Dalrymple-Alford, J.C., 2006. Lateral and anterior thalamic lesions impair independent memory systems. *Learn Mem* 13, 388–396. <https://doi.org/10.1101/lm.122206>
- Möller, J.C., Oertel, W.H., Köster, J., Pezzoli, G., Provinciali, L., 2005. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord* 20, 602–610. <https://doi.org/10.1002/mds.20397>
- Morrison, A.B., Conway, A.R.A., Chein, J.M., 2014. Primacy and recency effects as indices of the focus of attention. *Front Hum Neurosci* 8, 6. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00006>

- Müller, U., von Cramon, D.Y., Pollmann, S., 1998. D1- versus D2-receptor modulation of visuospatial working memory in humans. *J Neurosci* 18, 2720–2728.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-07-02720.1998>
- Murphy, A., Dursun, S., McKie, S., Elliott, R., Deakin, J.F.W., 2016. An investigation into aripiprazole's partial D2 agonist effects within the dorsolateral prefrontal cortex during working memory in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 233, 1415–1426.
<https://doi.org/10.1007/s00213-016-4234-9>
- Naef, M., Müller, U., Linsen, A., Clark, L., Robbins, T.W., Eisenegger, C., 2017. Effects of dopamine D2/D3 receptor antagonism on human planning and spatial working memory. *Transl Psychiatry* 7, e1107. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.56>
- Natsopoulos, D., Bostantzopoulou, M., Katsarou, Z., Grouios, G., Mentenopoulos, G., 1993. Space Deficits in Parkinson's Disease Patients: Quantitative or Qualitative Differences from Normal Controls? *Behavioural neurology* 6, 193–206. <https://doi.org/10.3233/BEN-1993-6404>
- Nett, N., Frings, C., 2022. Signalentdeckungstheorie im Dorsch Lexikon der Psychologie.
- O'Reilly, R.C., Frank, M.J., 2006. Making Working Memory Work: A Computational Model of Learning in the Prefrontal Cortex and Basal Ganglia. *Neural Computation* 18, 283–328.
<https://doi.org/10.1162/089976606775093909>
- Owen, A.M., 1997. Cognitive planning in humans: neuropsychological, neuroanatomical and neuropharmacological perspectives. *Prog Neurobiol* 53, 431–450.
[https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(97\)00042-7](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(97)00042-7)
- Owen, A.M., James, M., Leigh, P.N., Summers, B.A., Marsden, C.D., Quinn, N.P., Lange, K.W., Robbins, T.W., 1992. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain* 115 (Pt 6), 1727–1751. <https://doi.org/10.1093/brain/115.6.1727>
- Phillips, A.G., Ahn, S., Floresco, S.B., 2004. Magnitude of dopamine release in medial prefrontal cortex predicts accuracy of memory on a delayed response task. *J Neurosci* 24, 547–553.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4653-03.2004>
- Popal, H., Wang, Y., Olson, I.R., 2019. A Guide to Representational Similarity Analysis for Social Neuroscience. *Soc Cogn Affect Neurosci* 14, 1243–1253. <https://doi.org/10.1093/scan/nsz099>
- Prodoehl, J., Yu, H., Little, D.M., Abraham, I., Vaillancourt, D.E., 2008. Region of interest template for the human basal ganglia: comparing EPI and standardized space approaches. *Neuroimage* 39, 956–965. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.027>
- Ramos, A.A., Machado, L., 2021. A Comprehensive Meta-analysis on Short-term and Working Memory Dysfunction in Parkinson's Disease. *Neuropsychol Rev* 31, 288–311.
<https://doi.org/10.1007/s11065-021-09480-w>

- Repovs, G., Baddeley, A., 2006. The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience* 139, 5–21.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.12.061>
- Riba, J., Krämer, U.M., Heldmann, M., Richter, S., Münte, T.F., 2008. Dopamine agonist increases risk taking but blunts reward-related brain activity. *PLoS One* 3, e2479.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002479>
- Roberts, B.M., Hsieh, L.-T., Ranganath, C., 2013. Oscillatory activity during maintenance of spatial and temporal information in working memory. *Neuropsychologia* 51, 349–357.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.10.009>
- Roy, D.S., Zhang, Y., Aida, T., Shen, C., Skaggs, K.M., Hou, Y., Fleishman, M., Mosto, O., Weninger, A., Feng, G., 2022. Anterior thalamic circuits crucial for working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 119, e2118712119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2118712119>
- Sand, D., Arkadir, D., Abu Snineh, M., Marmor, O., Israel, Z., Bergman, H., Hassin-Baer, S., Israeli-Korn, S., Peremen, Z., Geva, A.B., Eitan, R., 2021. Deep Brain Stimulation Can Differentiate Subregions of the Human Subthalamic Nucleus Area by EEG Biomarkers. *Front Syst Neurosci* 15, 747681. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.747681>
- Savasta, M., Dubois, A., Scatton, B., 1986. Autoradiographic localization of D1 dopamine receptors in the rat brain with [3H]SCH 23390. *Brain Res* 375, 291–301. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90749-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90749-3)
- Schapira, A.H.V., Barone, P., Hauser, R.A., Mizuno, Y., Rascol, O., Busse, M., Salin, L., Juhel, N., Poewe, W., Pramipexole ER Studies Group, 2011. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 77, 767–774.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822affdb>
- Schneider, F., Fink, G.R. (Eds.), 2013. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Springer, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-29800-4>
- Shen, K.-Z., Johnson, S.W., 2000. Presynaptic dopamine D2 and muscarine M3 receptors inhibit excitatory and inhibitory transmission to rat subthalamic neurones in vitro. *J Physiol* 525, 331–341. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00331.x>
- Siegert, R.J., Weatherall, M., Taylor, K.D., Abernethy, D.A., 2008. A meta-analysis of performance on simple span and more complex working memory tasks in Parkinson’s disease. *Neuropsychology* 22, 450–461. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.22.4.450>
- Singh, R., Parmar, M., 2023. Pramipexole, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Smith, E.E., Jonides, J., Koeppe, R.A., 1996. Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cerebral Cortex* 6, 11–20. <https://doi.org/10.1093/cercor/6.1.11>

- SPM - Statistical Parametric Mapping [WWW Document], n.d. URL <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> (accessed 5.10.23).
- Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images - 1st Edition [WWW Document], n.d. URL <https://www.elsevier.com/books/statistical-parametric-mapping-the-analysis-of-functional-brain-images/penny/978-0-12-372560-8> (accessed 5.9.23).
- Sullivan, J.R., Riccio, C.A., Castillo, C.L., 2009. Concurrent validity of the tower tasks as measures of executive function in adults: a meta-analysis. *Appl Neuropsychol* 16, 62–75. <https://doi.org/10.1080/09084280802644243>
- Szalma, J.L., Hancock, P.A., 2015. Psychophysical methods and signal detection: Recent advances in theory, in: *The Cambridge Handbook of Applied Perception Research, Vol. I.*, Cambridge Handbooks in Psychology. Cambridge University Press, New York, NY, US, pp. 22–38. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511973017.007>
- Tüfekçioğlu, Z., Hanağası, H., Yalçın Çakmaklı, G., Elibol, B., Esmeli Tokuçoğlu, F., Kaya, Z.E., Ertan, S., Özekmekçi, S., Emre, M., 2018. Use of anti-Parkinson medication during pregnancy: a case series. *J Neurol* 265, 1922–1929. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8937-1>
- Vallar, G., Papagno, C., 1986. Phonological short-term store and the nature of the recency effect: Evidence from neuropsychology. *Brain and Cognition* 5, 428–442. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(86\)90044-8](https://doi.org/10.1016/0278-2626(86)90044-8)
- Wamsley, J.K., Gehlert, D.R., Filloux, F.M., Dawson, T.M., 1989. Comparison of the distribution of D-1 and D-2 dopamine receptors in the rat brain. *J Chem Neuroanat* 2, 119–137.
- West, R., Ergis, A.M., Winocur, G., Saint-Cyr, J., 1998. The contribution of impaired working memory monitoring to performance of the self-ordered pointing task in normal aging and Parkinson's disease. *Neuropsychology* 12, 546–554. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.12.4.546>
- Williams-Gray, C.H., Evans, J.R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T.W., Brayne, C., Kolachana, B.S., Weinberger, D.R., Sawcer, S.J., Barker, R.A., 2009. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 132, 2958–2969. <https://doi.org/10.1093/brain/awp245>
- Yang, C., Yan, Z., Zhao, B., Wang, J., Gao, G., Zhu, J., Wang, W., 2016. D2 dopamine receptors modulate neuronal resonance in subthalamic nucleus and cortical high-voltage spindles through HCN channels. *Neuropharmacology* 105, 258–269. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.01.026>
- Yarkoni, T., Poldrack, R.A., Nichols, T.E., Van Essen, D.C., Wager, T.D., 2011. Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. *Nat Methods* 8, 665–670. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1635>

- Ye, Z., Hammer, A., Münte, T.F., 2017. Pramipexole Modulates Interregional Connectivity Within the Sensorimotor Network. *Brain Connect* 7, 258–263. <https://doi.org/10.1089/brain.2017.0484>
- Ye, Z., Hanssen, H., Steinhardt, J., Tronnier, V., Rasche, D., Brüggemann, N., Münte, T.F., 2021a. Subthalamic Nucleus Stimulation Impairs Sequence Processing in Patients with Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 11, 1869–1879. <https://doi.org/10.3233/JPD-212778>
- Ye, Z., Milenkova, M., Mohammadi, B., Kollwe, K., Schrader, C., Dengler, R., Samii, A., Münte, T.F., 2012. Impaired comprehension of temporal connectives in Parkinson's disease—A neuroimaging study. *Neuropsychologia* 50, 1794–1800. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.04.004>
- Ye, Z., Zhang, G., Li, S., Zhang, Y., Xiao, W., Zhou, X., Münte, T.F., 2020. Age differences in the fronto-striato-parietal network underlying serial ordering. *Neurobiol Aging* 87, 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.12.007>
- Ye, Z., Zhang, G., Zhang, Y., Li, S., Liu, N., Zhou, X., Xiao, W., Münte, T.F., 2021b. The Role of the Subthalamic Nucleus in Sequential Working Memory in De Novo Parkinson's Disease. *Mov Disord* 36, 87–95. <https://doi.org/10.1002/mds.28344>
- Yokoyama, C., Okamura, H., Nakajima, T., Taguchi, J., Iyata, Y., 1994. Autoradiographic distribution of [3H]YM-09151-2, a high-affinity and selective antagonist ligand for the dopamine D2 receptor group, in the rat brain and spinal cord. *J Comp Neurol* 344, 121–136. <https://doi.org/10.1002/cne.903440109>
- Zhang, G., Ma, J., Chan, P., Ye, Z., 2021. Tracking Response Dynamics of Sequential Working Memory in Patients With Mild Parkinson's Disease. *Frontiers in Psychology* 12.
- Zhu, Z., Bartol, M., Shen, K., Johnson, S.W., 2002. Excitatory effects of dopamine on subthalamic nucleus neurons: in vitro study of rats pretreated with 6-hydroxydopamine and levodopa. *Brain Res* 945, 31–40. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)02543-x](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)02543-x)

Anhänge

Probandenrekrutierung

Probanden gesucht für neurologische Studien

Hallo ihr Lieben,

wir suchen für unsere Studien am CBBM der Uni Lübeck männliche, gesunde Probanden. Untersucht wird der Einfluss des Neurotransmitters Dopamin auf das Arbeitsgedächtnis und auf Entscheidungsprozesse.

Was passiert bei den Testungen?

Die Datenerhebung findet an zwei Terminen (mindestens 1 Woche Abstand) mit Hilfe einer MR-Messung statt. An einem der Messtermine bekommt ihr einen Dopaminagonisten und an dem anderen ein Placebo.

Der zeitliche Aufwand beläuft sich dabei um jeweils etwa 5 Stunden, der mit 10€/Std. belohnt wird. Mit ein bisschen Glück könnt ihr noch bis zu 54€ zusätzlich gewinnen.

Welche Voraussetzungen müsst ihr erfüllen?

- Männlich, zwischen 18 und 40 Jahren
- Rechtshänder
- Normalgewicht (BMI <30)
- Kein Metall am Körper, dass nicht entfernt werden kann
- Keine Tattoos oder Piercings, die nicht abgenommen werden können

Was kommt auf euch zu?

Ihr werdet erst während einer MRT-Messung Merkaufgaben beantworten. Im Anschluss daran werden euch einige Fragen gestellt, bei denen ihr euch immer zwischen zwei Optionen entscheiden könnt. Hierbei könnt ihr zusätzlich bis zu 54€ gewinnen.

Ihr habt Interesse?

Wenn ihr Lust habt, uns bei unseren Studien zu unterstützen und mitzumachen, schreibt uns doch gerne eine Nachricht an: antonia.kesseboehmer@student.uni-luebeck.de oder eliana.moench@student.uni-luebeck.de .

Wir beantworten auch gerne weitere Fragen, besprechen alles Nähere und vereinbaren passende Termine mit euch.

Corona-Hinweis: Die Untersuchungen finden unter allen Hygienevorkehrungen statt, die im Rahmen des Hygienekonzepts des CBBMs getroffen wurden.

Vielen Dank und herzliche Grüße,
Eliana Mönch und Antonia Kesseböhrmer

Wissenschaftliche Studie:

Wirkung von Pramipexol auf Gedächtnis- und Entscheidungsprozesse

Informationsblatt für Probanden

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

vielen Dank für Ihre Bereitschaft, sich für eine Messung zur Verfügung zu stellen, bei der die Aktivität im Gehirn bei psychologischen Experimenten zu Gedächtnis- und Entscheidungsprozessen unter dem Einfluss des Medikamentes Pramipexol untersucht werden soll. Während des Versuches werden Sie eine Gedächtnisaufgabe und eine Entscheidungsaufgabe durchführen. Während der Gedächtnisaufgabe wird Ihre Hirnaktivität gemessen. Daher ist es von großer Bedeutung, dass Sie sich auf diese Aufgabe konzentrieren und sie gewissenhaft ausführen. Sie werden für die Teilnahme an den Untersuchungen mit € 10 pro Stunde entschädigt.

Vor den Untersuchungen werden Sie gebeten, eine Medikation einzunehmen. Es handelt sich dabei entweder um das Präparat Pramipexol (0,5 mg) oder ein unwirksames Scheinpräparat (Plazebo). An welchem der beiden Untersuchungstage Sie Pramipexol bzw. Plazebo erhalten, ist weder Ihnen noch den Untersuchungsleitern bekannt (Doppelblindversuch), um Erwartungseffekte zu vermeiden. Pramipexol ist ein sogenannter Dopaminagonist (d.h. es wirkt verstärkend auf den Botenstoff Dopamin im Gehirn) und wird seit längerer Zeit zur Behandlung der Parkinson'schen Erkrankung eingesetzt. Zu dem Präparat erhalten Sie weiter unten weitere Informationen. Um eine mögliche Übelkeit zu unterdrücken, erhalten Sie zeitgleich mit der Einnahme von Pramipexol das Präparat Domperidon (im Handel als Motilium), welches eine solche Übelkeit nahezu unterdrücken kann.

Während Sie die Gedächtnisaufgabe bearbeiten, werden Sie mit einem Kernspintomographen (MRT) untersucht. Damit erhalten wir ein genaues Bild der Hirnstruktur und der Hirnaktivität. Selbstverständlich können Sie sich mit allen Fragen zu diesem Thema jederzeit, auch nach Beginn der Untersuchungen, an die Mitarbeiter/innen des Labors wenden.

Wir weisen darauf hin, dass Sie aus der Teilnahme an der Studie keinen Nutzen für die eigene Person haben. Die Untersuchungen dürfen erst beginnen, wenn Sie das Informationsblatt für Probanden gelesen und den Probandenfragebogen sowie die Einverständniserklärung ausgefüllt und unterschrieben haben.

Die bei den Untersuchungen mit Ihnen gewonnenen Daten werden mit Computern weiterverarbeitet und sollen für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden. Die Verarbeitung und Veröffentlichung erfolgt in anonymisierter Form, damit ist eine Zuordnung zu Ihrer Person nicht möglich.

Wir werden für die Untersuchung eine Wegeversicherung abschließen.

Beschreibung der Messverfahren und der Medikation

1. Magnetresonanztomographie (MRT)

Für die Untersuchungen müssen Sie sich auf eine Liege legen. Bei einigen Messungen zusätzliche Spulen am Kopf angebracht. Auf der Liege werden Sie dann langsam in die Röhre des Magnetresonanztomographen geschoben oder gefahren. Dort befinden Sie sich während der gesamten Untersuchung, die normalerweise 60 Minuten dauert, in einem starken Magnetfeld, das für die Untersuchung benötigt wird. Während der eigentlichen Messung werden zusätzliche Hochfrequenzfelder, die Sie weder spüren noch hören können, und sogenannte Magnetfeldgradienten, die sich als klopfendes oder piepsendes Geräusch bemerkbar machen, eingeschaltet. Während der gesamten Untersuchungen sollten Sie versuchen, möglichst ruhig liegen zu bleiben. Bei Untersuchungen mit der funktionellen Magnetresonanztomographie müssen Sie zusätzlich einige Aufgaben erfüllen, die Ihnen zuvor vom Untersuchungsleiter erklärt werden. Auch bei diesen Untersuchungen ist es von großer Bedeutung, dass Sie sich wenig bewegen. Um dies zu erleichtern, wird Ihr Kopf während einer funktionellen Magnetresonanztomographieuntersuchung mit Polstern und anderen Hilfsmitteln schmerzfrei fixiert.

Die MRT ist ein weitverbreitetes Standardverfahren der bildgebenden Diagnostik, welches bei Einhaltung der Sicherheitsvorschriften nach heutigem Wissensstand keine schädigenden Nebenwirkungen verursacht. Sie nutzt den Effekt, dass die Atomkerne des Wasserstoffs, aus dem wir zu einem ganz großen Teil bestehen, magnetisch sind. Bildlich kann man sich diese als winzig kleine Kompassnadeln vorstellen. In einem starken *Magnetfeld* orientieren sich die Atomkerne des Wasserstoffs nun so, wie sich eine Kompassnadel im Erdmagnetfeld ausrichtet. Mittels geeigneter Antennen, die hier Spulen genannt werden, strahlt man für Bruchteile von Sekunden Radiowellen mit geeigneter Frequenz, der sogenannten *Resonanzfrequenz*, aus, die den Orientierungszustand der Wasserstoffatomkerne stören. Veranschaulicht drehe man mit dem Finger die Kompassnadel in Ost-West-Richtung. So wie beim Loslassen der Kompassnadel diese sich wieder in Nord-Süd-Richtung zurückdreht so drehen sich die Atomkerne des Wasserstoffs nach Abschalten der Radiowellen zurück in ihre ursprüngliche Richtung. Dabei senden sie nun ihrerseits Radiowellen zurück, deren Stärke und zeitliches Verhalten vom Gewebetyp abhängt. Zudem kann man durch das zusätzliche Schalten von sogenannten Magnetfeldgradienten den räumlichen Ursprung der Radiowellen eindeutig festlegen. Ein Computer errechnet schließlich aus den aufgezeichneten Radiowellen die Schnittbilder, welche man fachlich auch als *Tomogramme* bezeichnet.

2. Mögliche Risiken der Methode

Der Magnetresonanztomograph hält alle für die Sicherheit des Betriebes und insbesondere die Sicherheit der Probanden oder Patienten erforderlichen Grenzwerte ein. Es wurde vom gemäß den geltenden Richtlinien vom TÜV einer Sicherheitsprüfung unterzogen und wird darüber hinaus in den vorgeschriebenen Intervallen überprüft. Dennoch müssen die nachfolgenden Punkte beachtet werden:

- (a) Herzschrittmacher können im Magnetfeld ihre Funktionsfähigkeit verlieren. Deshalb dürfen Personen mit Herzschrittmachern nicht an den Untersuchungen teilnehmen.
- (b) Personen mit Cochlea-Implantaten, Neurostimulatoren, Defibrillatoren oder Pumpen-systemen sollten nicht einem hohen Magnetfeld ausgesetzt werden, da es auch in diesen Fällen zu Risiken durch magnetische Kräfte oder Felder kommen kann.
- (c) Metallische Implantate und andere Fremdkörper wie Geschossteile können ebenfalls ferromagnetisch sein, durch magnetische Kräfte ihre Position im Körper verändern und dadurch innere Verletzungen hervorrufen.

- (d) Auf ferromagnetische Gegenstände (z. B. Gegenstände, die Eisen oder Nickel enthalten) im Bereich des Magneten (z. B. Messer, Schraubenzieher, Münzen, Haarspangen, ...) wird eine starke Anziehungskraft ausgeübt. Die Gegenstände werden mit großer Geschwindigkeit in den Magneten gezogen und können Versuchspersonen erheblich verletzen.
- (e) Kleine Metallsplitter im Auge können durch magnetische Kräfte bewegt oder gedreht werden und das Auge verletzen.
- (f) Bei einer Messung mit der Magnetresonanztomographie kommt es zur Abstrahlung von hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung, wie sie z. B. bei Radiosendern und Funktelefonen auftritt. Dies kann zu einer geringfügigen, aber nicht spürbaren Erwärmung des untersuchten Gewebes führen.
- (g) Bei großflächigen Tätowierungen kann es zu starken Erwärmungen kommen.
- (h) Das Schalten der Magnetfeldgradienten erzeugt als unerwünschten Nebeneffekt Lärm, der Schallpegel von über 100 dB(A) erreichen kann. Deshalb müssen Sie bei allen Messungen entweder schallabsorbierende Kopfhörer oder Lärmschutzohrenstopfen tragen, die von uns zur Verfügung gestellt werden. Bei Einhaltung dieser Vorsichtsmaßnahme kann eine Schädigung des Hörsystems ausgeschlossen werden.

Wenn Sie noch nie an einer bildgebenden Untersuchung des Gehirns teilgenommen haben, ist es möglich, dass bei den Messungen Ihnen noch nicht bekannte, gegebenenfalls krankhafte Veränderungen des Gehirns entdeckt werden. Andererseits ist darauf hinzuweisen, dass bei der im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen durchgeführten Kernspintomographie nicht alle für eine vollständige klinische Beurteilung notwendige Untersuchungsgänge durchgeführt werden. Die Untersuchung ersetzt somit keine klinische Kernspintomographieuntersuchung. In Ihrem eigenen Interesse würden wir Sie gerne informieren, wenn wir Veränderungen bei den Untersuchungen feststellen, damit Sie weitere Diagnostik veranlassen können. Sollten Sie eine solche Information nicht wünschen, sollten Sie auf eine Teilnahme bei dieser Untersuchung verzichten.

3. Pramipexol und Domperidon

Sie erhalten 0,5 mg des Präparats Pramipexol. Dieses wird normalerweise bei der Parkinson-Erkrankung und in deutlich höheren Dosen eingesetzt. Es ersetzt bei der Parkinson-Erkrankung den dort fehlenden Botenstoff Dopamin. Aus der Veröffentlichung der *European Medicines Agency*, der europäischen Arzneimittelbehörde, zitieren wir hier den Absatz Nebenwirkungen (grau unterlegt finden Sie Anmerkungen und Erklärungen durch uns):

Basierend auf der Analyse von ... insgesamt 1351 Patienten unter SIFROL (Handelsname von Pramipexol) und 1131 Patienten unter Placebo wurden unerwünschte Ereignisse in beiden Gruppen häufig berichtet. 88% der Patienten unter SIFROL und 83,6% der Patienten unter Placebo berichteten über wenigstens ein unerwünschtes Ereignis.

Die Inzidenz (Auftreten) von Schläfrigkeit ist erhöht, wenn die Tagesdosis 1,5 mg (Salzform) überschreitet. In Kombination mit Levodopa (einem anderen Parkinsonmedikament) wurden Dyskinesien (übermäßige Bewegungen, die bei Parkinsonpatienten manchmal auftreten) häufiger beobachtet. Obstipation (Verstopfung), Übelkeit und Dyskinesie können bei fortdauernder Therapie abklingen. Am Behandlungsbeginn kann eine Hypotonie (Blutdruckerniedrigung) auftreten, besonders dann, wenn SIFROL zu schnell in höheren Dosen verabreicht wird.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit SIFROL beobachtet (die berechneten Zahlen stellen die Placebo-korrigierten Inzidenzen dar):

Psychiatrische Störungen: häufig (1% - 10%): Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Verwirrtheit

Neurologische Störungen: häufig (1% - 10%): Schwindel, Dyskinesie, Schläfrigkeit

Vaskuläre Störungen: gelegentlich (0,1% - 1%): Hypotonie

Gastrointestinale Störungen: häufig (1% - 10%): Übelkeit, Obstipation

Allgemeine Störungen: häufig (1% - 10%): periphere Ödeme (Wassereinlagerung)

SIFROL wird mit Somnolenz (Schläfrigkeit) und gelegentlich mit exzessiver Tagesmüdigkeit und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht.

Die Anwendung von SIFROL kann mit einer Störung der Libido (Sexualbegehren, Zu- oder Abnahme) verbunden sein. Wie für Dopaminagonisten zur Behandlung der Parkinson-Krankheit in der Literatur beschrieben, wurden auch für Sifrol - insbesondere bei hohen Dosierungen - Fälle von pathologischem Spielen (Spielsucht) berichtet. Das pathologische Spielen war im Allgemeinen nach Absetzen reversibel.

Bitte beachten Sie, dass es sich bei diesen Angaben um Beobachtungen bei einer **Dauertherapie** mit Pramipexol (SIFROL®) handelt, und zwar an Patienten, die eine Vorschädigung im Rahmen einer Parkinsonerkrankung hatten. Bei der einmaligen niedrigdosierten Einnahme sind aus unserer Erfahrung die o.g. Nebenwirkungen nicht in den genannten Prozentsätzen zu erwarten.

Zur Verhinderung der gelegentlich beobachteten Übelkeit werden wir ihnen vor der Untersuchung 10 mg Domperidon (Motilium®) geben. Dieses Medikament ist sehr sicher und wird seit vielen Jahren zur Verhinderung / Bekämpfung von Übelkeit angewendet. Es werden in der Produktinformation folgende Nebenwirkungen genannt (zur Einordnung: selten: weniger als 1 von 1000 aber mehr als 1 von 10000 Behandelten; sehr selten: weniger als 1 von 10000 Behandelten)

- Störungen des Immunsystems:

Sehr selten: allergische Reaktionen.

- Endokrine Störungen:

Selten: erhöhte Prolaktin-Spiegel (ein Hormon, das die Milchbildung in der Brust anregt, siehe unten).

- Störungen des Nervensystems:

Sehr selten: extrapyramidale Nebenwirkungen (Bewegungsstörungen).

- Gastrointestinale Erkrankungen:

Selten: Magen-Darm-Beschwerden, inklusive sehr seltener vorübergehender Darm-Krämpfe.

- Haut und subkutane Gewebeerkrankungen:

Sehr selten: Nesselsucht.

- Reproduktionssysteme und Erkrankungen der Brust:

Selten: Milchige Absonderung aus der Brustdrüse und Ausbleiben der Regelblutung (bei Frauen) und Vergrößerung der Brust (bei Männern).

Bitte bedenken Sie, dass sich diese Angabe auf eine **Dauereinnahme** und nicht auf eine einmalige Einnahme wie im vorliegenden Falle beziehen. So ist für das Auftreten einer Brustvergrößerung oder hormoneller Veränderungen eine langfristige Therapie notwendig. Zu Ihrer Information haben wir weitere Dokumente zu den beiden Präparaten zur Verfügung, die Sie aus Wunsch gerne einsehen können.

4. Ablauf der Untersuchung:

Sie erhalten an dem Tag vor der Untersuchung von uns eine Domperidon-Tablette. Diese nehmen Sie zu der auf dem Merkzettel angegebenen Uhrzeit am Tag der Untersuchung ein. Sie erscheinen dann unter Berücksichtigung der auf dem Instruktionsszettel angegebenen Nahrungsregeln zu dem vereinbarten Zeitpunkt im CBBM. Dort erhalten Sie entweder Pramipexol oder ein Scheinmedikament. Sie werden dann 2,5h warten, bis die Wirkung des Medikaments einsetzt. Die eigentliche Untersuchung beginnt mit einer Serie von MRT Aufnahmen. Während der MRT-Aufnahmen werden Sie u.a. eine Gedächtnisaufgabe absolvieren, die Ihnen noch einmal getrennt erklärt wird. Nach ca. 1h sind die MRT Aufnahmen beendet. Sie werden dann noch eine Aufgabe zu Entscheidungsprozessen durchführen, die maximal 30 Minuten dauert. Auch dafür erhalten Sie eine getrennte Instruktion.

Nach dem Beenden der Untersuchungen können Sie nach Hause gehen. Aus Sicherheitsgründen bitten wir Sie auf das Führen eines KFZ am Untersuchungstag zu verzichten.

Probanden-Einwilligungserklärung

Name der Probandin/des Probanden _____

Ich bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der geplanten Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie und/oder Elektroenzephalographie und der akuten Gabe von Pramipexol und Domperidon eingehend unterrichtet worden. Dazu lag mir ein Informationsblatt vor, in dem Erkrankungen und Zustände beschrieben sind, die eine Untersuchung ausschließen. Zu dem Ablauf und den möglichen Risiken konnte ich Fragen stellen; die mir erteilten Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Ich willige hiermit in die Teilnahme an den Untersuchungen ein. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Ich weiß, dass die bei Untersuchungen mit mir gewonnenen Daten mit Computern weiterverarbeitet und für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Hiermit bin ich einverstanden, wenn die Verarbeitung und Veröffentlichung in einer Form erfolgt, die eine Zuordnung zu meiner Person ausschließt. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen. Sollten bei den Untersuchungen Hinweise für das Bestehen eines krankhaften Prozesses gefunden werden, möchte ich hierüber informiert werden.

Ort Datum Unterschrift der Probandin/des Probanden

Ort Datum

Unterschrift der Mitarbeiterin/des Mitarbeiters, die/der das Informationsgespräch geführt hat

Ethikvotum

Die vorliegende Arbeit wurde unter dem Ethikvotum 16-227, ausgestellt am 14.10.2016 durchgeführt. Zu diesem Votum gibt zusätzliche Amendmentvoten vom 31.10.2016, 03.11.2016, 15.12.2016 und 20.10.2017.

Mit freundlichen Grüßen,

A handwritten signature in black ink, consisting of the name 'Marcus' followed by a stylized, cursive 'Heldmann'.

(Marcus Heldmann)

Danksagungen

Mein ausdrücklicher Dank geht an PD Dr. Marcus Heldmann, meinem Doktorvater. Seine umfassende Betreuung, zuverlässige Unterstützung und aufschlussreichen Anregungen habe ich sehr geschätzt.

Weiterhin möchte ich Prof. Dr. Norbert Brüggemann und Prof. Dr. Thomas Münte dafür danken, dass ich an der Klinik für Neurologie meine Promotion durchführen durfte.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Antonia Kesseböhmer, den Mitarbeitern des CBBM und der Arbeitsgruppe von PD Dr. Marcus Heldmann für ihren Einsatz und ihre Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Testungen.

Ganz besonders jedoch danke ich meinen Eltern und meinem Freund, ohne deren fortwährenden Beistand mir das Studium der Medizin und die Anfertigung der vorliegenden Dissertation nicht möglich gewesen wäre.