

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für

Psychiatrie und Psychotherapie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. V. Arolt -

Neuronale Funktionalität und kognitive Leistungsfähigkeit des präfrontalen
Kortex bei gesunden Probanden: eine
Protonenmagnetresonanzspektroskopische Untersuchung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Naim, Amilia

aus Hamm

2009

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. T. Suslow

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. A. Kersting

Tag der mündlichen Prüfung: 13.03.2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt –

Referent: Prof. Dr. T. Suslow

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. A. Kersting

ZUSAMMENFASSUNG

Neuronale Funktionalität und kognitive Leistungsfähigkeit des präfrontalen Kortex bei gesunden Probanden: eine Protonenmagnetresonanztomographische Untersuchung

Naim, Amilia

Die kognitive Leistungsfähigkeit hängt eng mit der Integrität und Plastizität der neuronalen Netzwerke zusammen. Dies gilt für die interindividuelle Spannbreite intellektiver Leistungen sowohl bei gesunden als auch bei erkrankten Menschen mit Schädigung cerebraler Strukturen. Durch die rasche Entwicklung der bildgebenden Verfahren ist es möglich geworden, die Funktionsweise des Gehirns in-vivo darzustellen und zu untersuchen. So können mit der Magnetresonanztomographie (MRS) Metabolite in umschriebenen Hirnarealen quantifiziert werden. Die Messung von N-Acetylaspartat (NAA) mit der Protonen-MRS gibt z.B. Auskunft über neuronale Integrität und Funktionalität, die Messung von Glutamat/Glutamin erlaubt Aussagen über das glutamaterge Transmittersystem.

In der vorliegenden Untersuchung wurde mit der single-voxel ¹H-MRS (1,5 Tesla MR) der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) und das anteriore Cingulum (ACC) bei gesunden Normprobanden (n=37) untersucht. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde mit einer neuropsychologischen Testbatterie erfasst, wobei zur Beurteilung der Lernfähigkeit, d.h. der neuronalen Plastizität, die dynamische Version des Wisconsin Card Sorting Test (WCST) angewandt wurde.

Als Hauptbefund fand sich eine signifikante Korrelation zwischen NAA im DLPFC und der Lernleistung der Probanden im dynamischen WCST. Weiterhin ergab sich für NAA und Glutamat/Glutamin ein positiver Zusammenhang mit der Performanz im letzten Durchgang des WCST, d.h. je höher die NAA- und Glutamat-/Glutamin-Konzentration, desto besser war das Ergebnis der Probanden im WCST nach der Übungsphase. NAA im ACC und im DLPFC korrelierte außerdem positiv mit Leistungen im verbalen Lern- und Gedächtnistest (VLMT).

Diese Befunde zeigen erstmalig eine Korrelation der NAA-Konzentration in einem umschriebenen Hirnareal mit der Lernfähigkeit eines Menschen, und nicht nur mit seiner stabilen kognitiven Leistungsfähigkeit. Der von uns nachgewiesene Zusammenhang zwischen NAA-Konzentration und neuronaler Plastizität eröffnet in-vivo Möglichkeiten, Faktoren zu identifizieren, die einen positiven Einfluss auf die Lernfähigkeit des Gehirns haben, sowohl im Rahmen der physiologischen Hirnalterung als auch bei neuropsychiatrischen Erkrankungen.

Tag der mündlichen Prüfung: 13.03.2009

Für meine lieben Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG.....	6
1.1 PRÄFRONTALER KORTEX.....	6
1.1.1 Dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC)	8
1.1.2 Anteriorer cingulärer Kortex (ACC)	9
1.2 KOGNITIVE FUNKTIONEN.....	10
1.3. MAGNETRESONANZSPEKTROSKOPIE (MRS).....	13
1.3.1 N-Acetylaspartat (NAA)	15
1.3.2 Cholin-enthaltende Moleküle (Cho)	15
1.3.3 Kreatin und Phosphokreatin (Kr).....	16
1.3.4 Glutamat, Glutamin und GABA (Glx)	16
1.3.5 Myo-Inositol (m-Ino).....	17
1.4 N-ACETYLASPARTAT (NAA) UND KOGNITION	17
2. FRAGESTELLUNG.....	22
3. MATERIAL UND METHODIK.....	22
3.1 PROBANDEN.....	22
3.2 NEUROPSYCHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN.....	23
3.2.1 Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	23
3.2.2 Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene-Revision 1991 (HAWIE-R).....	25
3.2.3 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	25
3.2.4 Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (FAIR)	27
3.2.5 Leistungsprüfungssystem (LPS)	28
3.3 PROTONENMAGNETRESONANZSPEKTROSKOPIE (¹ H-MRS).....	28
3.4 STATISTISCHE VERFAHREN.....	30
4. ERGEBNISSE.....	30
4.1 DYNAMISCHER WCST	30
4.2 NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTS	34
4.3 SPEKTROSKOPIE.....	36
4.4 ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN TESTLEISTUNGEN UND METABOLITENKONZENTRATIONEN	37
4.4.1 Anteriores Cingulum (ACC)	37

4.4.2 Dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC)	38
4.5 GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATIONEN ZWISCHEN DYNAMISCHEM WCST UND NAA	41
5. DISKUSSION	42
6. LITERATURVERZEICHNIS	45
DANKSAGUNG	56
LEBENS LAUF	57

Abkürzungsverzeichnis:

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ADP/ATP	Adenosindiphosphat / Adenosintriphosphat
BA	Brodmann-Areal
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent Imaging
Cho	Cholin-enhaltende Moleküle
CSF	Cerebral Spinal Fluid
DIA-X Interview	Diagnostic Interview
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Kortex
FAIR	Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FA	Falscher-Alarm-Fehler
FL	Linien-Fehler
FP	Falsch Positiv
FV	Verpasser-Fehler
G	Gesamtmenge
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Glx	Glutamat, Glutamin und GABA
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene – Revision
¹ H-MRS	Protonenmagnetresonanzspektroskopie
In	Interferenz
IU	Institutional Units
K	Kontinuitätswert

Kr	Kreatin und Phosphokreatin
L	Leistungswert
LC	Linear Combination
LPS	Leistungsprüfungssystem
M	Markierungswert
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MEG	Magnetenzephalografie
M-Ino	Myo-Inositol
MR	Magnetresonanz
MRS	Magnetresonanztomographie
N	Personenzahl
NAA	N-Acetylaspartat
NMDA	N-methyl-D-aspartat
O ²	Sauerstoff
p	Signifikanz
P	Perseveration
PET	Positronen Emissions Tomografie
PFC	Präfrontaler Kortex
PR	Prozentrang
PRESS	Point Resolved Spectroscopy Sequence
Q	Qualitätswert
r	Korrelationsanalyse nach Pearson
SD	Standardabweichung
SPECT	Single Photon Emissions Computer Tomografie

t	t-Test
TE	Time of Echo
TR	Time of Repetition
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VLPFC	Ventrolateraler Präfrontaler Kortex
VOI	Volume of Interest
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

Abbildungsverzeichnis:

- Abb. 1: Brodmann Areale
- Abb. 2: Medialansicht des Gehirns
- Abb. 3: Wisconsin Card Sorting Test
- Abb. 4: Lokalisation der Voxel im medialen ACC und im linken DLPFC; Beispiel eines Probanden
- Abb. 5a: Durchschnittliche Anzahl der richtig sortierten Karten in den drei Durchgängen des dynamischen WCST für die Normprobanden
- Abb. 5b: Durchschnittliche Anzahl der perseverativen Fehler in den drei Durchgängen des dynamischen WCST für die Normprobanden
- Abb. 6: Leistung in den verschiedenen neuropsychologischen Tests für die Normprobanden
- Abb. 7: Spektrum eines Probanden
- Abb. 8: Korrelation zwischen der NAA Konzentration im DLPFC und dem dimensionalern Lernmaß nach Green
- Abb. 9a/9b: Korrelation zwischen NAA und Glx im DLPFC und dem Durchgang C perseverative Fehler
- Abb. 10a/10b: Korrelation zwischen NAA und Glx im DLPFC und dem Durchgang C Richtige
- Abb. 11a, b, c: Darstellung der Zusammenhänge zwischen NAA und der Performanz im dynamischen WCST in der Gruppe der männlichen Probanden

Tabellenverzeichnis:

- Tabelle 1: ^1H -MRS-Studien über die Korrelation des NAA und der Kognition mit gesunden Probanden
- Tabelle 2: Ergebnisse im dynamischen WCST für die Normprobanden und Vergleich der Performanz in Durchgang A und C
- Tabelle 3: Vergleich der WCST-Leistungen von „Könnern“ und „Lernern“ im dynamischen WCST
- Tabelle 4: Ergebnisse der Neuropsychologischen Testung der Normprobanden
- Tabelle 5: Transmitterkonzentrationen im anterioren Cingulum und im DLPFC
- Tabelle 6: Korrelation der verschiedenen Metaboliten im ACC mit der Performanz im WCST und in den neuropsychologischen Tests
- Tabelle 7: Korrelation der verschiedenen Metaboliten im DLPFC mit der Performanz im WCST und in den neuropsychologischen Tests

1. Einleitung

1.1 Präfrontaler Kortex

Der präfrontale Kortex ist ein Teil des Frontallappens der Großhirnrinde (Kortex). Der Frontallappen hat in mehrfacher Hinsicht eine besondere Bedeutung in der Entwicklung des Menschen. Neben der Sprachentwicklung gibt es eine Reihe kognitiver Funktionen und emotionaler Prozesse, die ausschließlich oder in besonderem Maße beim Menschen vorkommen und die ihre neuroanatomische Basis im Frontalhirn haben. So sind vorausschauendes Denken, Planen, Problemlösen, Kreativität, Gebrauch von Strategien, Entscheiden, Verarbeiten von Rückmeldungen aus der Umwelt, moralisches Denken, religiöse Gefühle, Humor, Scham, Bewusstsein oder die Fähigkeit, sich in andere Menschen hineinzusetzen, an das Frontalhirn gebunden [z. B. Berthoz et al. 2002, Johnson et al. 2002, Maia & Cleeremans 2005, Stuss et al. 2001, Wild et al. 2003]. Die Hauptaufgabe des präfrontalen Kortex liegt hierbei in der Durchführung übergeordneter Kontrollprozesse mit dem Ziel der top-down-Kontrolle von Kognition, Emotion und Verhalten [z. B. Duncan & Owen 2000, Fuster 1989, Postle & D'Esposito 2000, Robbins 1996, Shallice & Burgess 1996, Stuss & Benson 1984].

Der präfrontale Kortex (PFC) nimmt rund 30% der gesamten Fläche des Großhirns und etwa die Hälfte des Frontallappens ein [Goschke 2002]. Er befindet sich an der Stirnseite des Gehirns unmittelbar vor dem prämotorischen Kortex, der die prämotorischen und supplementärmotorischen Brodmann-Areale (BA) 6 und 8 einschließt. Die Ausbildung eines granulären (prä)frontalen Kortex ist ein Merkmal, das sich während der Primatenevolution entwickelt hat und das beim Menschen seine deutlichste Ausprägung erreicht. Der PFC ist eng mit den sensorischen Assoziationsgebieten des Kortex, mit subkortikalen Modulen des limbischen Systems und mit den Basalganglien verbunden. Er empfängt die verarbeiteten sensorischen Signale, integriert sie mit Gedächtnisinhalten und aus dem limbischen System stammenden emotionalen Bewertungen und initiiert auf dieser Basis Handlungen. Läsionen des PFC können zu Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, der Langzeitplanung, zu

Perseverationen und Inflexibilität des Verhaltens und, v.a. bei orbitofrontalen Läsionen, zu Persönlichkeitsveränderungen (emotionale Verflachung, Triebenthemmung, situationsunangemessene Euphorie und Missachtung sozialer Normen (Pseudopsychopathie)) der Betroffenen führen. Der präfrontale Kortex ist ein Bestandteil des isokortikalen Assoziationskortex, der am Primatenhirn makroskopisch durch den sulcus arcuatus, die fissura centralis inferior und den sulcus cinguli begrenzt wird. Während der Evolution hat der präfrontale Kortex relativ stärker als andere Gehirnanteile an Größe zugenommen. Zahlreiche zyto- und myeloarchitektonische Untersuchungen zur Unterteilung des Kortex beim Menschen wurden vor allem in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts durchgeführt. Allerdings ist auch heute noch die Unterteilung der Hirnareale nach Brodmann (1909, 1912) trotz vieler Kritikpunkte aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität der Architektur und der mangelnden Übereinstimmung zwischen der klassischen Architektur und der funktionellen Bedeutung der Areale gebräuchlich.

Alle neueren Konzepte, die bei der Unterteilung des präfrontalen Kortex von anderen Kriterien ausgingen, wie z.B. der Konnektivität mit den mediodorsalen Thalamuskernen [Rose u. Woolsey 1948], der dopaminergen Innervation aus dem ventralen Mesenzephalon [Thierry et al. 1973, Björklund et al. 1978] sowie den spezifischen funktionellen Aspekten [Preuss 1995], haben gezeigt, dass sich der präfrontale Kortex auch im Gehirn von anderen Säugern vom motorischen bzw. prämotorischen Kortex [Reep 1984, Uylings u. VanEden 1990] abgrenzen lässt und homologe Strukturen sich z.B. auch im Gehirn von Vögeln finden [Divac et al. 1987].

Topografisch lassen sich im präfrontalen Kortex folgende Hirnareale unterscheiden:

- der ventrolaterale präfrontale Kortex: Brodmann-Areal (BA) 45 + laterale Anteile von BA 47/12
- der dorsolaterale präfrontale Kortex: BA 9/46
- ein frontopolarer oder anteriorer präfrontaler Bereich: BA 10

- ein orbitofrontaler Bereich BA 10, 11, 47/12, 13, 14, ventrale Anteile des BA 45
- der frontomediale präfrontale Kortex, insbesondere der anteriore cinguläre Kortex (ACC): BA 24, 25, 32
- das frontale Augenfeld: BA 8
- das sprachmotorische Broca-Areal: BA 44

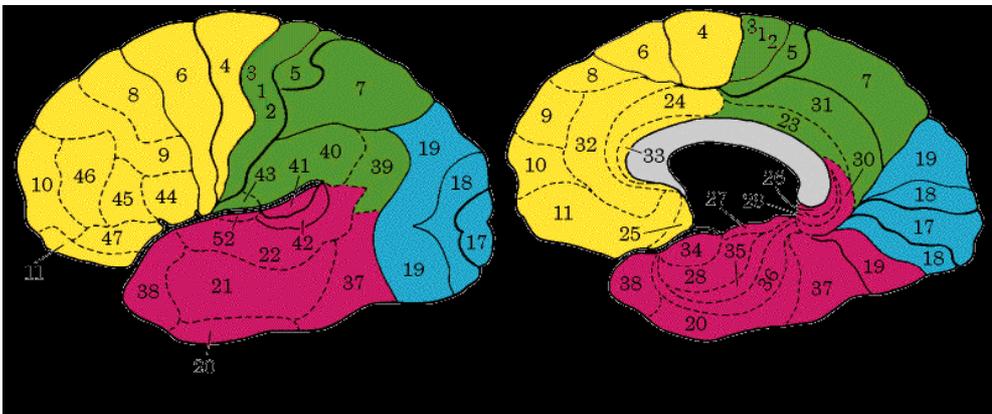


Abb. 1: Brodmann Areale des frontalen (gelb), parietalen (grün), occipitalen (blau) und temporalen (lila) Kortex.

Quelle: [<http://home.arcor.de/ralf.sitter/kyb/neuro/gehirn1.htm>]

1.1.1 Dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC)

Der laterale präfrontale Kortex wird aufgrund seiner Größe in einen ventrolateralen (VLPFC) und einen dorsolateralen Kortex (DLPFC) unterteilt. Er führt multiple kognitive Funktionen, wie die des Gedächtnisabrufs und der Unterdrückung präpotenter, aber inadäquater Verhaltenstendenzen aus [Duncan und Owen 2000, D'Eposito et al. 2000].

Der dorsolaterale präfrontale Kortex entspricht den Brodmann Arealen 9 (10) und 46. Es existieren Projektionsbahnen von den dorsolateralen Anteilen des präfrontalen Kortex zu den dorsomedialen Thalamuskernen [Berman et al. 1986, Callicott et al. 2000, Marklund et al. 2007]. Von hier bestehen

Verbindungen sowohl zu den dorsolateralen Anteilen des Nucleus caudatus als auch zu dem lateralen Globus pallidus. Geschlossen wird der neuronale „Schaltkreis“ durch Verbindungen zwischen den genannten Basalganglien und dem dorsolateralen Kortex [Spitzer et al. 1996, Villringer et al. 1995 und 1997, Michael et al. 2003]. Es führen ebenfalls Bahnen zum limbischen System. Zusätzlich erhalten die verschiedenen Areale des präfrontalen Kortex über den Thalamus Informationen über das Vegetativum (Hypothalamus) und die Bewusstseinslage (Formatio reticularis) [Rommel et al. 1999, Konishi et al. 1998]. Dem DLPFC werden als besondere Funktion u.a. die exekutive Leistungen zugesprochen.

1.1.2 Anteriorer cingulärer Kortex (ACC)

Der anteriore cinguläre Kortex (ACC) ist Teil des limbischen Systems, dabei ist er aber nicht nur an der Regulation emotionaler Prozesse beteiligt, sondern spielt auch bei kognitiven Entscheidungsprozessen eine große Rolle [Bush et al. 2000]. Er beansprucht etwa zwei Drittel der medialen Oberfläche beider Frontallappen und liegt ventral, rostral und dorsal zum Corpus callosum, einem Fasertrakt, der die beiden Großhirnhemisphären miteinander verbindet [Devinsky et al. 1995]. Der ACC entspricht den Brodmann-Arealen 24 und 32. Im Rahmen seiner exekutiven Funktionen ist er beteiligt an Konfliktlösungen zwischen konkurrierenden Antworttendenzen und der willkürlichen Selektion von Handlungsalternativen, weiterhin ist er neben den Basalganglien in Lernprozesse involviert [Förstl 2002, Goldenberg 2007, Driscoll et al. 2003, Rushworth & Behrens 2008]. Eine zentrale Leistung ist dabei die Bewertung von Handlungsalternativen bezüglich ihrer Relevanz [Rushworth et al. 2004, Brand et al. 2004]. Innerhalb des ACC besteht eine weitere Unterteilung in einen rostral-ventralen und einen dorsalen Anteil, wobei der rostrale ACC eher bei emotionalen Konfliktpotentialen aktiviert wird, während der dorsale Anteil stärker die kognitiven Funktionen steuert [Bush et al. 2000, Picard und Strick 1996].

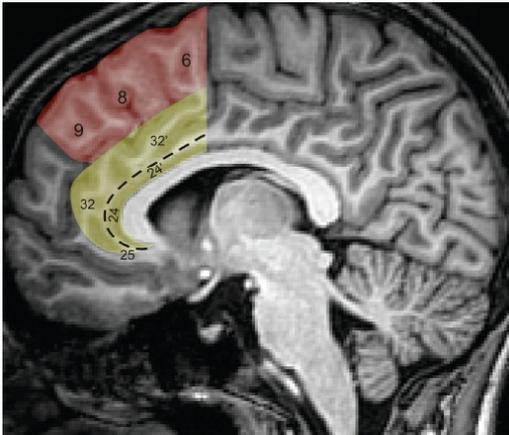


Abb. 2: Medialansicht des Gehirns; hierbei sind der Gyrus frontalis superior rot und das ACC gelb markiert.

Quelle: Rushworth et al. 2004

1.2 Kognitive Funktionen

Der Begriff Kognition stammt von dem lateinischen Wort *cognitio* = Erkennen ab und ist eine allgemeine Bezeichnung für Prozesse und Produkte aus Wahrnehmung, Erkennen, Denken, Schlussfolgern, Urteilen, Erinnern. Die Kognition ist ein theoretisches Konstrukt, dem kein einheitliches Konzept zugrunde liegt, sondern das ein komplexes System bezeichnet. Eine geläufige Einteilung der verschiedenen Kognitionen ist die Unterscheidung von kognitiven Strukturen, kognitiven Prozessen, kognitiven Inhalten und kognitiven Produkten [Ingram u. Kendall 1987].

Kognitive Strukturen sind die Wertsysteme, Überzeugungen, Einstellungen oder subjektiven Theorien, die als zeitlich überdauernde strukturelle Eigenarten des Gedächtnisses definiert werden. Diese Strukturen bilden sich aus den Erfahrungen heraus, die im Gedächtnis abgespeichert werden und verantwortlich für die Auswahl und Einordnung neuer Erfahrungen sind. Kognitive Prozesse sind die Vorgänge des Wahrnehmens, der Erinnerung, des Urteilens, des Interpretierens oder auch des Schlussfolgerns. Zu den kognitiven Inhalten gehören die Informationen, die wahrgenommen werden, z.B.

bestimmte Erklärungen, Erinnerungen, Entscheidungen oder Vorstellungen in einer bestimmten Situation. Die kognitiven Produkte sind das Ergebnis und Endprodukt, die aus der Interaktion von inhaltlichen Informationen, kognitiven Strukturen und Prozessen entstehen, also etwa bestimmten Arten von Selbstverbalisationen, Vorstellungen, Erwartungen, Attributionen, kurzen Einfällen oder Gedankenblitzen [Kiefer et al. 1999, Martinez-Bisbal et al. 2004].

Zur objektiven Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit und zum Erkennen und Bestimmen neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen, die sich in Form von Denkstörungen oder Unfähigkeit zur Abstraktion äußern können, wurden neuropsychologische Testverfahren entwickelt und altersbezogene Normwerte bestimmt [Sachs et al. 2001]. Neuropsychologische Tests sind standardisierte Prüfverfahren für die kognitive Leistungsfähigkeit. "Standardisierung" bezieht sich hierbei sowohl auf das Testmaterial und die Durchführungsbedingungen als auch auf die Tatsache, dass die gemessene Leistung zur durchschnittlichen Leistung einer Vergleichsgruppe in Beziehung gesetzt wird. Das Spektrum der erfassten Leistungen reicht von globalen Intelligenztests bis zu sehr spezifischen Prüfungen bestimmter Aufmerksamkeits-, Wahrnehmungs- oder Gedächtnisfunktionen. Dem Einsatz wissenschaftlich begründeter Testverfahren in der Praxis geht im Allgemeinen eine lange Konstruktions- und Erprobungsphase voraus, zu der die Erhebung von Normwerten aus großen Zufallsstichproben der Bevölkerung gehört. Die Ergebnisse von psychologischen Testverfahren werden im Allgemeinen als standardisierte Skalenwerte angegeben. Diese stehen in einer direkten Relation zur Verteilung der entsprechenden Fähigkeit in der Allgemeinbevölkerung.

Für die Diagnostik spezifischer neuropsychologischer Defizite stehen eine Reihe neuropsychologischer Tests zur Verfügung, die umgrenzte Funktionen wie Aufmerksamkeit (hiervon wiederum oft nur Teilaspekte), Gedächtnis, Begriffsbildung, Planungsfähigkeit und andere erfassen.

Nach Smith und Jonides (1999) sind die folgenden kognitiven Leistungen die wesentlichen Komponenten exekutiver Funktionen, die es jedem Individuum ermöglichen, planerisch, zielorientiert, flexibel und effizient zu arbeiten:

- Aufmerksamkeit und Inhibition: Fokussierung der Aufmerksamkeit auf wichtige Informationen bei gleichzeitiger Unterdrückung irrelevanter Inhalte
- Ablauforganisation: Erarbeitung einer Reihenfolge von Teilhandlungen bei komplexen Handlungen
- Planung: Bestimmung von Teilzielen, deren Erreichen zu einem bestimmten Gesamtziel führen soll
- Überwachung (monitoring): die andauernde Prüfung von Einzelhandlungen und eventuell deren Aktualisierung, um das Gesamtziel zu erreichen
- Kodierung von Repräsentationen im Arbeitsgedächtnis nach Ort und Zeit ihres Auftretens

Diese exekutiven Funktionen sind stark mit Arbeitsgedächtnisleistungen und Aufmerksamkeitsprozessen assoziiert [D'Éposito et al. 2006, Sergi et al. 2005].

Die kognitive Leistungsfähigkeit des Gehirns ist eng verbunden mit den adaptiven Aktivitäten der Neuronen bzw. der neuronalen Netzwerke. Im Gegensatz zur vorherrschenden Lehrmeinung der 80er-Jahre zeichnet sich heute ab, dass die grundsätzliche Formbarkeit des Gehirns ein lebenslanges Phänomen darstellt. Die Neuroplastizität geht mit Veränderungen der Biochemie der Synapsen und konsekutiv mit Veränderungen der Mikrostruktur des Gehirns einher. So spielt die neuronale Plastizität auch bei spezifischen Lern- und Trainingsprozessen eine große Rolle. Zur quantitativen Beurteilung der Lernleistung wurden in den letzten Jahren dynamische Testverfahren entwickelt, so z. B. im Bereich der exekutiven Funktionen von Wiedl et al. (1999) der dynamische Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Während in der Originalversion Karten nach bestimmten Regeln bzw. Dimensionen zugeordnet werden müssen, erfolgen in der dynamischen Testung drei Durchgänge, wobei im ersten Durchgang der WCST ohne Hilfe durchgeführt wird, dann in einer zweiten Durchführung jeweils Rückmeldungen gegeben werden, und danach im dritten Durchgang der Lernerfolg bestimmt wird, indem die Probanden erneut ohne Unterstützung die Karten zusortieren müssen (siehe auch Methodik).

Dabei hat sich gezeigt, dass z.B. bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose die Lernleistung, die ja als Ausdruck der neuronalen Plastizität angesehen werden kann, eng mit dem weiteren Rehabilitationserfolg korreliert [Sergi et al. 2005, Watzke et al. 2008].

1.3. Magnetresonanztomografie (MRS)

Nachdem über Jahrhunderte unsere Kenntnisse über die Morphologie cerebraler Strukturen aus postmortalen Untersuchungen gesunder und kranker Gehirne stammten und viele Aussagen zu der Funktionsweise des Gehirns hypothetischer Natur waren, haben in den letzten 10-20 Jahren die Möglichkeiten der in-vivo Darstellung des Gehirns immer mehr zugenommen [Keevil 2001]. Neben den elektrophysiologischen Methoden mit der inzwischen immer breiter angewandten Einzelzelleableitung elektrischer Aktivität im Rahmen der präoperativen Epilepsiechirurgie, der räumlich immer höher auflösenden Magnetencephalografie (MEG), der Positronen- und Photonen-Emissions Tomografie (PET und SPECT), hat dazu insbesondere die Magnetresonanztomografie (MRT) beigetragen [Pickuth 1998, Stegen et al. 1996]. Sie bietet neben der klassischen anatomischen Darstellung intrakranieller Strukturen sowohl die Möglichkeit - wenn auch indirekt durch die Nutzung des BOLD Effektes -, neuronale Aktivierungsmuster abzubilden, als auch mit der Magnetresonanztomografie Aussagen über den in-vivo Metabolismus umschriebener Hirnareale zu treffen [Danielsen et al. 2003, Schneider et al. 2007].

Die Magnetresonanztomografie (MRS) stellt historisch gesehen die ursprünglichste Anwendung des Kernspinresonanzphänomens dar. Seit der Entdeckung der kernmagnetischen Resonanz ist bekannt, dass benachbarte Atome das lokale Feld eines Atomkerns verändern. Es ändert sich das statische, zeitlich konstante magnetische Moment und damit die Resonanzfrequenz des Atomkerns. Die MRS nutzt die variierende Resonanzfrequenz von Kernen in Abhängigkeit der sie umgebenden Moleküle, die als „chemical shift“ bezeichnet wird. Diese chemische Verschiebung ist

proportional zur Stärke des exogenen Magnetfeldes und wird im Vergleich zu einer Referenzsubstanz mit bekannter Resonanzfrequenz in der Größenordnung 10^{-6} ermittelt und in ppm quantifiziert. Um die Metabolitenkonzentrationen orts aufgelöst in definierten Gehirnarealen zu messen, ist es notwendig, bildgebende und spektroskopische Verfahren miteinander zu kombinieren [Henning 1995]. Die Spektroskopie kann Einzelvolumina quantitativ erfassen, aber auch als spektroskopisches „imaging“ eine Vielzahl von Messvolumina z.B. über mehrere Schichten in einem Messvorgang bestimmen. Fast die Hälfte aller Atome im Periodensystem hat ein magnetisches Moment, so dass sich eine große Anzahl potentiell detektierbarer Atome zur Spektroskopie anbieten. Die Zahl wird jedoch durch die Mengenverteilung und die spektroskopische Empfindlichkeit eingengt. So sind für die spektroskopische Bildgebung neben Protonen nur Natrium, für die Einzelvolumenspektroskopie Protonen, Phosphor, Kohlenstoff, Stickstoff, Fluor und Lithium geeignet. Die besondere Eignung des Protons ergibt sich aus seiner überwiegenden Bindung an kleine frei bewegliche Wassermoleküle und seiner nur geringen Bindung an Kohlenstoffe und Proteine [Pickuth 1998, Lanfermann et al. 2004].

In den klinischen Neurowissenschaften hat daher insbesondere die Protonenmagnetresonanzspektroskopie ($^1\text{H-MRS}$) einen hohen Verbreitungsgrad erreicht. Die Messung von N-Acetylaspartat z.B. wird inzwischen auch in der Differentialdiagnostik verschiedener cerebraler Tumore [Lanfermann et al. 2004] und der Alzheimererkrankung eingesetzt [Weiss et al. 2003, Jung et al. 1999 und 2000, Stanley 2002]. Insgesamt können die folgenden Metabolite mit ausreichender, wenn auch unterschiedlicher Qualität, quantifiziert werden: N-Acetylaspartat (NAA), Kreatin und Phosphokreatin, Cholin-enthaltende Moleküle, Glutamat und Glutamin, GABA, myo-Inositol und Laktat [Bertolino et al. 1999 und 2000, Miller et al. 1991]. Mit der Protonenmagnetresonanzspektroskopie ist es möglich, bestimmte Gehirnmetabolite quantitativ zu erfassen. Bei langen Echozeiten (TE 120 ms) können u.a. N-Acetylaspartat, Cholin-enthaltene Moleküle, Kreatin und Phosphokreatin sowie Laktat gemessen werden. Bei kurzen Echozeiten (TE <

40ms) ist es möglich, Glutamat, Glutamine, GABA, myo-Inositol und Histidine sichtbar zu machen. Die Spektroskopie kann einzelne Voxel, aber auch als spektroskopisches „Imaging“ das gesamte Hirn erfassen [Bonavita et al. 1999, Schneider et al. 2007]. In dem folgenden Abschnitt werden die Transmitter in ihrer Art und Funktion näher erläutert.

1.3.1 N-Acetylaspartat (NAA)

N-Acetylaspartat (NAA) wird als Marker neuronaler Integrität und Funktionalität angesehen. In einem erwachsenen Gehirn wird NAA überwiegend in Neuronen gefunden, wobei die höchsten Konzentrationen in den glutamatergen Pyramidalzellen zu finden sind. Die Aminosäure N-Acetylaspartat (chemical shift $[\delta]= 2,02$ und $2,6$ ppm) wird in den Mitochondrien mit Hilfe des membrangebundenen Enzyms N-Acetyltransferase aus den beiden Vorstufen Acetyl-CoA und Aspartat gebildet [Chen et al. 2000, Gottschalk et al. 2007]. NAA bewirkt durch die glutamatergen NMDA Rezeptoren eine Erhöhung des intrazellulären Kalziums. Seine Konzentration wird durch die pharmakologische Inhibition des mitochondrialen Energiesystems reduziert. Sie korreliert hoch mit der relativen Reduktion des ATP und O_2 -Verbrauchs. Einige Studien haben gezeigt, dass NAA-Reduktionen reversibel sein können und damit sehr wahrscheinlich mit einer funktionellen Störung der Neuronen zusammenhängen. Mögliche Ursachen einer reduzierten NAA-Konzentration sind: reduzierte Neuronenzahlen bzw. reduziertes Volumen, verminderter neuronaler Stoffwechsel, reduzierte Dendritenverzweigungen sowie eine verminderte Myelination [Jung et al. 2005].

1.3.2 Cholin-enthaltende Moleküle (Cho)

Der Cho-Peak ($\delta=3,2$ ppm) im MRS-Spektrum wird von Cholin, Phosphocholin und Glycerophosphocholin gebildet. Diese gehören zu den Phosphatidylinositolen, einer Gruppe von Mukopolysacchariden, die eine wichtige Funktion beim Aufbau der Zellmembran und des Myelins einnehmen. Somit ist Cho bei demyelinisierenden Krankheiten und sich häufig teilenden

Tumorzellen gesteigert. Das Cho-Signal kann so als spektroskopisch detektierbarer Marker für den Zellmembranmetabolismus und die Myelinisierung angesehen werden. Ein gleichzeitiges Auftreten von Cho-Konzentrationserhöhungen und NAA-Reduktion wird derzeit als Zeichen für neuronalen Zelltod mit nachfolgender Aktivierung der Gliazellen betrachtet [Bonavita et al. 1999, Gottschalk et al. 2007].

1.3.3 Kreatin und Phosphokreatin (Kr)

Kreatin und Phosphokreatin ($\delta=3.0$ und 3.9 ppm) sind für den Energiestoffwechsel sehr wichtig, da die Phosphatgruppe von Phosphokreatin u.a. in den ATP-ADP-Zyklus eingeschleust wird. Demzufolge stellt das kombinierte Kr-Signal einen Indikator für Veränderungen im Energiestoffwechsel dar. Da das Kr des Gehirngewebes sowohl durch den osmotischen Druck als auch durch extracerebrale Enzyme (z.B. aus Leber und Niere) beeinflusst werden kann, sind die Konzentrationsveränderungen nicht nur auf lokale Störungen des Energiestoffwechsels zurückzuführen. Der Wert von Kr wurde bisher als relativ konstant angesehen und häufig als Referenzwert verwendet. Inzwischen geht man davon aus, dass auch dieser Wert sich unter bestimmten Bedingungen ändern kann, so dass zunehmend absolute Werte der Metaboliten bestimmt werden [Valenzula et al. 2001].

1.3.4 Glutamat, Glutamin und GABA (Glx)

Glutamat, Glutamin und GABA erscheinen bei 2.15, 2.25, 2,35 und in einer weiteren Region von 3.72-3.82 ppm zusammen als Glx Signal. Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter. In den Gliazellen erfolgt die Umwandlung von Glutamat zu Glutamin mit Hilfe des Enzyms Glutaminsynthase. Glutamin wird anschließend von Neuronen aufgenommen und dort durch die Glutaminase durch Desaminisierung wieder zu Glutamat umgewandelt (sog. Glutaminzyklus). GABA ist ein biogenes Amin von Glutamat, d.h. es entsteht durch enzymatische Decarboxylierung von Glutamat ohne vorher desaminisiert zu werden [Valenzuela et al. 2001].

1.3.5 Myo-Inositol (m-Ino)

Myo-Inositol ist ein cyclischer Polyalkohol. Es gehören u.a. Inositol-1-phosphat, Phosphatidyl-inositol und Inositol-3-phosphate und Inositol-4-phosphate zum spektroskopisch bestimmbareren „peak“. Der Peak entsteht bei 3,56 ppm und repräsentiert die Methangruppen (-CH₃) von C1, C3, C4 und C6 des myo-Inositolmoleküls. Myo-Inositol kommt fast ausschließlich in Astrozyten vor, in denen es einen wesentlichen Beitrag als Osmolyt- und Volumenregulator liefert. Myo-Inositol wird daher eher als ein Astrozytenmarker und weniger als ein neuronaler Bote angesehen. Wahrscheinlich gibt es einen Zusammenhang mit einer Veränderung im Sinne einer Gliose bei erhöhten Konzentrationen [Isaacs et al. 1994, Bertolino et al. 1999, Gottschalk et al. 2007]. Die klinische Bedeutung von myo-Inositol ist zum heutigen Zeitpunkt ebenfalls noch nicht vollständig geklärt.

1.4 N-Acetylaspartat (NAA) und Kognition

Eine Reihe von Studien haben inzwischen NAA als Marker neuronaler Integrität im Zusammenhang mit der kognitiven Leistungsfähigkeit gesunder Probanden, aber auch neurologischer bzw. psychiatrischer Patienten untersucht [Ross und Sachdev 2004]. Ausgegangen wird von einem positiven Zusammenhang, d.h. dass eine höhere Konzentration von NAA mit einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit korreliert. Erstmals berichteten Jung et al. (1999a, 1999b, 2000) von einem Zusammenhang zwischen Verbal-, Handlungs- und Gesamtintelligenz und NAA in einem parieto-occipitalen Hirnareal, wobei sie den stärksten Zusammenhang zwischen den Tests, in denen Geschwindigkeit bewertet wurde, und der NAA-Konzentration fanden. Dieser Befund wurde von den Autoren in Sinne einer besseren axonalen Vernetzung als Voraussetzung für bessere kognitive Leistungen gewertet. In einer der größten Spektroskopiestudien, der GENIE Studie [Charlton et al. 2007], in der die NAA-Konzentrationen im Centrum semiovale im höheren Lebensalter untersucht und in Beziehung zur kognitiven Leistungsfähigkeit gesetzt wurden, konnte gezeigt werden, dass es zwischen dem 50. und 90. Lebensjahr zu einer Abnahme aller

kognitiven Leistungen kommt, gleichzeitig wurde eine positive Korrelation zwischen exekutiven Funktionen und NAA in der untersuchten Hirnregion gefunden. Dieser wurde ebenfalls als Ausdruck der axonalen Integrität der durch das Centrum semiovale verlaufenden fronto-parietalen Faserverbindungen, die Teil des neuronalen Netzwerks für exekutive Funktionen sind, interpretiert. Valenzuela et al. (2000) und Ross et al. (2005) untersuchten die frontale weiße Substanz und konnten einen positiven Zusammenhang zwischen Exekutiv- und Aufmerksamkeitsleistungen im höheren Lebensalter und der NAA-Konzentration nachweisen. Ferguson et al. (2002) beschrieben in einer Untersuchung gesunder älterer Männer im Alter zwischen 65-70 Jahren eine signifikante Korrelation zwischen NAA/Kr und Cho/Kr im parietalen Kortex und der verbalen Lern- und Merkfähigkeit. Grachev et al. (2001, 2002) fanden einen Zusammenhang zwischen der exekutiven Leistungsfähigkeit und der Höhe der NAA-Konzentration im linken anterioren Cingulum, wobei sie überwiegend die graue Substanz untersuchten.

Nachdem in den o.a. Studien jeweils Männer und Frauen gemeinsam untersucht wurden, beschrieben Pfeleiderer et al. (2004) erstmals einen geschlechtsspezifischen Zusammenhang zwischen den NAA-Konzentrationen des DLPFC sowie des anterioren Cingulums und der verbalen Leistungsfähigkeit, die mit dem HAWIE-R Wortschatztest gemessen wurde. Jung et al. (2005) untersuchten ebenfalls gesunde Probanden und fanden einen geschlechtsspezifischen Zusammenhang zwischen NAA des bilateralen Frontalhirns sowie des linken parieto-occipitalen Kortex mit der verbalen Intelligenz. In beiden Studien wurde ein Zusammenhang nur bei Frauen gefunden. Alle bisher publizierten Studien, in denen mit der Protonen-MRS Metaboliten im Zusammenhang mit der kognitiven Leistungsfähigkeit bei gesunden Probanden untersucht wurden, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Morbus Alzheimer ist eine der häufigsten Demenzen des Alters. Klinisch imponieren bei den Erkrankten zunächst Gedächtnisstörungen, wobei das Langzeitgedächtnis im Gegensatz zum Kurzzeit- und Intermediärgedächtnis relativ lange erhalten bleibt [Helmstaedter et al. 2001]. In vielen Fällen werden auch Symptome wie Konzentrations-, Aufmerksamkeits- und

Wortfindungsstörungen beobachtet, auch sprachabhängige Leistungen wie Lesen, Schreiben und Rechnen sind betroffen. Während die Klinik recht eindeutig ist, kann die Diagnose pathophysiologisch erst postmortem gesichert werden. Aus bildgebenden Verfahren ist jedoch bekannt, dass es zu atrophischen Veränderungen in kortikalen und subkortikalen Hirnarealen kommt, wobei insbesondere der mediale Temporallappen mit dem Hippokampus frühzeitig betroffen ist [Catani et al. 2001]. Die kognitiven Leistungseinschränkungen gehen jedoch den morphologischen Veränderungen voraus, so dass Patienten bereits über Gedächtnisstörungen klagen, obwohl die strukturelle MRT noch unauffällig ist. Spektroskopische Untersuchungen bei Patienten mit Alzheimer Demenz bzw. einer leichten kognitiven Störung haben gezeigt, dass die Reduktion von NAA bereits früh auf eine dementielle Entwicklung hinweist. So konnten wie o.a. bereits vor der klinischen Manifestation der Erkrankung NAA Reduktionen als Ausdruck einer neuronalen Dysfunktion in umschriebenen Hirnarealen beobachtet werden [Falini et al. 2005]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion von NAA bei gleichzeitiger Erhöhung von Cho und myo-Inositol eine hohe diagnostische Spezifität für die Alzheimer Erkrankung hat [Chantal et al. 2002, Huang et al. 2001]; die Kombination morphometrischer und spektroskopischer Techniken ermöglicht die Diagnose eines Morbus Alzheimers bei mehr als 90% der Patienten [Bonavita et al. 1999, Valenzuela et al. 2001, Jessen et al. 2005].

Publikation, Autor, Jahr	N, Anzahl ♀; mittleres Alter	Region, Voxelgröße	Kognitive Tests	Ergebnis
Charlton et al. 2007	82, davon 37 ♀, 50-90 Jahre	Centrum semiovale bilateral, k.A.	Komplexe Testbatterie	Positive Korrelation zwischen exekutiven Funktionen und NAA
Ferguson et al. 2002	88, nur Männer, 65-70 Jahre	Parietaler Kortex, 3.375 cm ³	Komplexe Testbatterie	Positiver Zusammenhang zwischen Gedächtnis und NAA; negativer Zusammenhang zwischen Kr und Gedächtnisleistungen
Ross et al. 2005	59, davon 28 ♀, 70,8 Jahre	Links frontal, parietooccipital 8 cm ³ bzw. 10.8 cm ³	Komplexe Testbatterie	Positiver Zusammenhang zwischen NAA/H ₂ O im frontalen Kortex und Gedächtnis, Aufmerksamkeits- und Informationsverarbeitung
Valenzuela et al. 2000	20, davon 11 ♀, 72 Jahre	Links frontal, parietooccipital 8 cm ³ bzw. 10.8 cm ³	Komplexe Testbatterie	Positiver Zusammenhang zwischen NAA des frontalen Voxels und den Exekutivfunktionen sowie der Aufmerksamkeitsleistung
Grachev et al. 2001	15, davon 8 ♀, 48 Jahre	Bilateral DLPFC, orbitofrontal, ACC, Thalamus, 8 cm ³	Stroop Farb Wort Interferenz	Positiver Zusammenhang zwischen NAA im linken ACC und Stroop Performanz

Jung et al. 1999a	27, davon 17 ♀, 22.0 Jahre	Parieto-occipital links 12.6 cm ³	Verbaler und Handlungs IQ, Gesamt IQ,	Positive Korrelation zwischen NAA und allen IQ Tests, negativer Zusammenhang zwischen Cho und Handlungs- bzw. Gesamt IQ
Jung et al. 1999b	45, davon 25 ♀, 22.7 Jahre	Parieto-occipital links 12.6 cm ³	Testbatterie differenziert nach Vorliegen von Geschwindigkeit	Positive Korrelation zwischen NAA und Gesamtleistung, stärkerer Zusammenhang mit Geschwindigkeitstest
Jung et al. 2000	54, davon 26 ♀, 21.8 Jahre	Parieto-occipital links 12.6 cm ³	Verbaler und Handlungs IQ, Gesamt IQ,	positiver Zusammenhang zwischen NAA und höherer kognitiver Leistungsfähigkeit
Jung et al. 2005	27, davon 17 ♀, 24.6 Jahre	Bilateral frontal, parieto-occipital links 12 cm ³	Verbaler und Handlungs IQ, Gesamt IQ,	positive Korrelation zwischen NAA des linken frontalen Voxels und Intelligenz, bei ♀ positiver Zusammenhang zwischen Intelligenz und Kombination aus NAA des linken frontalen und des parieto-occipitalen Voxels
Pfleiderer et al. 2004	62, davon 22 ♀, 37 (M) bzw 39 (F) Jahre	Bilateral DLPFC, ACC, 3.375 cm ³	Wortschatz (HAWIE)	Positive Korrelation zwischen NAA des linken DLPFC und ACC und Wortschatz nur bei Frauen

Tabelle 1: verschiedene ¹HMRS-Studien mit gesunden Probanden

2. Fragestellung

In dieser Studie wird erstmalig der Zusammenhang zwischen neuronaler Plastizität und den spektroskopisch erfassbaren Metaboliten des Hirnstoffwechsels, insbesondere NAA, untersucht. Dabei wird zur Quantifizierung der Lernleistung der Probanden die dynamische Version des WCST angewandt, die weitere kognitive Leistungsfähigkeit wird mit standardisierten Testbatterien untersucht. Die spektroskopische Untersuchung erfolgt als single-voxel ($3,375 \text{ cm}^3$) ^1H -MR-Spektroskopie (1.5 Tesla MR) im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und im anterioren Cingulum (ACC). Aufgrund der bisher beschriebenen Zusammenhänge zwischen NAA-Konzentrationen des präfrontalen Kortex und der kognitiven Leistungsfähigkeit wird postuliert, dass auch die Lernfähigkeit, d.h. die neuronale Plastizität, mit den NAA-Konzentrationen der untersuchten Hirnareale korreliert.

3. Material und Methodik

3.1 Probanden

In die Studie eingeschlossen wurden gesunde Probanden im Alter zwischen 19-40 Jahren. Die Rekrutierung erfolgte über lokale Anzeigen und Plakate. Bei einem ersten Telefoninterview wurde das DIA-X Screening Interview [Wittchen et al. 1996] benutzt, um Erkrankungen auf psychiatrischem Fachgebiet auszuschließen. Weitere Ausschlusskriterien waren schwere neurologische und internistische Erkrankungen, Schädel-Hirn Traumata in der Vorgeschichte, jegliche Form von Drogen und Alkoholmissbrauch und eine regelmäßige Medikamenteneinnahme zentral wirksamer Medikamente. Aufgrund der z.T. sprachlichen neuropsychologischen Testung war die deutsche Muttersprache ebenfalls Voraussetzung. Für die Spektroskopie galten die üblichen Ausschlusskriterien der Kernspintomografie (ferromagnetische Materialien und Klaustrophobie). Schwangerschaft war ebenfalls ein Ausschlusskriterium. Alle Probanden wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt und gaben vor Beginn der Untersuchung ihr schriftliches Einverständnis entsprechend der von der

hiesigen Ethikkommission akzeptierten Einverständniserklärung. Sie erhielten nach vollständiger Teilnahme an allen Teilen der Studie eine Aufwandsentschädigung von 25 Euro.

Die Untersuchung erfolgte an zwei Tagen innerhalb einer Woche. Teil I umfasste die Erhebung der Basisdaten und einen Teil der neuropsychologischen Testbatterie. Am zweiten Tag erfolgte Teil II der neuropsychologischen Untersuchung.

Es wurden 24 männliche und 13 weibliche Probanden mit einem mittleren Alter von 27.2 (SD=5.9) Jahren in die Studie eingeschlossen. Vier Probanden hatten einen Hauptschulabschluss, acht die mittlere Reife, vier die Fachoberschulreife und 21 Probanden das Abitur.

3.2 Neuropsychologische Untersuchungen

Folgende neuropsychologische Testverfahren wurden mit den Probanden durchgeführt:

3.2.1 Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

In der Standarddurchführung besteht der WCST aus 128 mit unterschiedlichen Zeichen bedruckten Karten [Heaton 1981]. Der Proband muss diese jeweils einer von vier Zielkarten zuordnen, jedoch sind ihm die Regeln der Zuordnung nicht bekannt und müssen aus den Rückmeldungen des Testleiters gefolgert werden [Ingram et al.1999, Rempfer et al. 2006]. Der WCST wurde in dieser Studie als dynamische Version [nach Green 1992, Wiedl et al. 1999] durch eingeführte Rückmeldungen durchgeführt.

Es werden drei Durchgänge von je 64 Karten durchgeführt:

- Durchgang A: unter Standardbedingungen
- Durchgang B: genaue Instruktionen und Erläuterungen zu jeder Karte
- Durchgang C: unter Standardbedingungen.

Die einzelnen Karten können den Zielkarten nach drei unterschiedlichen Kategorien (Farbe, Form und Anzahl) zugeordnet werden. Sie sind auf der Rückseite von 1-64 durchnummeriert, um dem Probanden die Karten in der richtigen Reihenfolge geben zu können. Nachdem der Proband 10 Karten in Folge korrekt sortiert hat, wird die Sortierregel geändert, ohne dass der Proband hierauf hingewiesen wird.

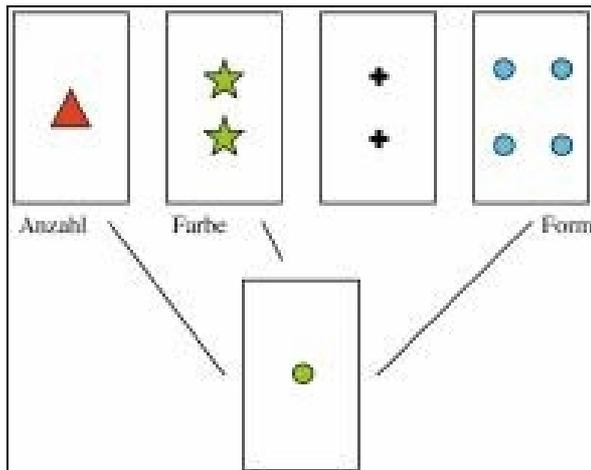


Abbildung 3 : Wisconsin Card Sorting Test. Die Testkarte muss einer der vier Zielkarten zugeordnet werden. Hierbei kann die Zuordnung nach Anzahl, Farbe oder Form erfolgen.

Bei der Auswertung werden folgende Parameter ausgewertet [Wiedl et al. 1999]:

- Anzahl der richtig sortierten Karten,
- Anzahl der vollendeten Kategorien,
- Anzahl der unvollendeten Kategorien: 5 bis 9 richtige Zuordnungen in Folge,
- Anzahl der konsekutiv richtigen Antworten: gezählt werden hintereinander richtige gelegte Karten ab der 3. Karte,

- Anzahl der perseverativen Fehler (nach Heaton): der Proband hält an einer Sortierregel fest, obwohl er anhand der Rückmeldungen bereits erfahren haben müsste, dass diese falsch ist.

Der Test dient zur Einschätzung der Konzeptbildung und ihrer flexiblen Anpassung [Berg 1948]. Diese Funktionen werden v.a. mit dem Frontallappen, insbesondere mit dem dorsolateralen präfrontalen Kortex in Beziehung gesetzt [Weinberger et al. 1986, Wiedl et al. 2001, Monchi et al. 2001, Konishi et al. 1999].

3.2.2 Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene-Revision 1991 (HAWIE-R)

Der HAWIE-R besteht aus 11 Untertests, die in einen Verbal- und einen Handlungsteil gegliedert sind. Diese können zusammen, aber auch getrennt durchgeführt werden. Der Test lässt sich zur Beurteilung des allgemeinen psychischen Entwicklungsstandes und der Untersuchung von alters-, milieu- oder krankheitsbedingten Leistungsbeeinträchtigungen in speziellen Bereichen nutzen. In dieser Studie wurde nur der „Wortschatztest“ durchgeführt. Dieser Untertest soll die allgemeine verbale Intelligenz einer Person erfassen, die weitestgehend unabhängig vom Lebensalter ist. Nach Tewes (1991) zeigt das Ergebnis die Lernfähigkeit und die verbale Informationsbreite des Patienten.

Der Proband hat die Aufgabe, maximal 32 Wörter zu definieren. Für jede richtige Definition wird ein Rohwertpunkt gezählt. Zum Schluss werden die Rohwertpunkte zusammengerechnet und auf einer normierten Skala entsprechend notiert. Dieser wird dann in einen Prozentrang transformiert.

3.2.3 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Mit diesem Test wird ein spezifischer Bereich des Gedächtnisses, das sog. verbale deklarative episodische Gedächtnis gemessen. Erfasst wird erstens das Lernen bzw. die Datenaquisition, zweitens die Konsolidierung des zu Lernenden ins Langzeitgedächtnis und drittens die Wiedererkennensleistung. Der VLMT setzt sich aus einer Lern- und Interferenzliste, bestehend aus 15 thematisch unterschiedlichen Hauptwörtern, und einer Wiedererkennensliste

zusammen, die die oben genannten 15 und weitere 20 Wörter enthält. Von diesen 20 Worten der Wiedererkennensliste besitzen zehn eine semantische, die anderen zehn eine phonetische Ähnlichkeit zur Lern- und Interferenzliste. In der Lernphase, welche aus fünf Lerndurchgängen besteht, wird die Lernliste vom Untersucher vorgelesen, wobei die Wortdarbietung in einem 1-Sekunden Rhythmus erfolgt. Bei jeder Präsentation werden die 15 Wörter in der gleichen Reihenfolge vorgelesen, und nach jedem Durchgang erfolgt die freie Reproduktion des gelernten Materials durch den Probanden. Danach wird einmalig die Interferenzliste vorgelesen und abgefragt. Nach dem einmaligen Lernen und Abrufen der Interferenzliste erfolgt ohne nochmalige Darbietung ein weiterer freier Abruf der Lernliste. Etwa 30 Minuten später schließt sich ein erneuter Abruf der Lernliste an. Abschließend wird mit der Wiedererkennensliste und Ja-Nein Antworten geprüft, welche Wörter der Lernliste der Proband wiedererkennt.

Bei der Auswertung werden für jeden der fünf Lerndurchgänge getrennt die richtig wiedergegebenen Wörter und die Fehler notiert. Die Summe der richtigen Antworten aus allen fünf Durchgängen gilt hier als Hauptmaß für die verbale Gedächtnisleistung.

Bei den Fehlern unterscheidet man drei Typen:

- falsch Positive (FP): Wörter, die weder in der Lern- noch Interferenzliste vorkommen
- Perseverationen (P): Mehrfachnennungen derselben Wörter innerhalb eines Lerndurchganges
- Interferenzen (In): Wörter aus der gerade nicht relevanten Wortliste.

Bei der Auswertung der Wiedererkennensliste werden alle richtig wiedererkannten Begriffe addiert, die Summe ergibt den korrigierten Wiedererkennenswert W-F. Abschließend werden die Rohwerte aller Leistungs- und Fehlerscores mit Hilfe einer Normierungstabelle für verschiedene Altersgruppen in Prozentränge umgewandelt. Der VLMT hat eine langjährige internationale Anwendungstradition. Helmstaedter et al. (2001) normierten diesen Test für verschiedene Stichproben.

3.2.4 Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (FAIR)

Aufmerksamkeitsleistungen sind die essentielle Grundvoraussetzung für die Bewältigung einer Vielzahl von kognitiven und intellektuellen Anforderungen. Der FAIR-Test erfasst mit vier Werten die Aufmerksamkeitsleistung des Probanden. Der Test dauert insgesamt sechs Minuten, in denen der Proband maximal 640 Testitems (Reizgegebenheiten), die auf zwei Testbögen á 320 Items verteilt sind, differenziert zu beurteilen hat, d.h. er soll vorher definierte Zeichen möglichst schnell erkennen und markieren. Die Testitems sind geläufige visuelle Symbole, die sich aus Kreisen und Quadraten zusammensetzen. Die Verteilung der vier verschiedenen Itemarten ist auf den zwei Testseiten genau kontrolliert. Die Protokollierung erfolgt für beide Seiten getrennt, die Auswertung am Schluss jedoch gemeinsam.

Zuerst wird die „Gesamtmenge G“ bestimmt, die der Anzahl der bearbeiteten Zeichen entspricht. Dann werden die „Linien-Fehler F L“ markiert und gezählt. Als solche zählen gravierende Bearbeitungsabweichungen vom vorgeschriebenen vollständigen Markierungsprinzip. Folgende Fehlertypen werden unterschieden: „Verpasser-Fehler F V“ (wenn der Proband ein Zielitem nicht durch einen Zacken markiert hat), „Falscher-Alarm-Fehler F A“ (wenn ein Zeichen durch einen Zacken markiert wurde, jedoch kein Zielitem darstellt). Die beiden letztgenannten Fehler können durch Schablonen herausgestellt werden. Abschließend werden die Summen der einzelnen Fehler gebildet und in einer Tabelle eingetragen. Die Protokollierung der zweiten Seite erfolgt analog. Anschließend werden die Summenwerte für G, F L, F V und F A von beiden Seiten gebildet, und die folgenden vier Testwerte zur Erfassung der Aufmerksamkeit können bestimmt werden:

Markierungswert M: weist auf das Instruktionsverständnis, errechnet sich aus der Differenz (G-F L); Leistungswert L: zeigt die Menge der konzentriert bearbeiteten Testitems, Berechnung: die doppelte Anzahl der Fehler (F V+F A) wird vom Markierungswert (G-F L) subtrahiert; Qualitätswert Q: informiert über den Anteil der unkonzentrierten Urteile an allen abgegebenen Urteilen, er errechnet sich aus dem Quotienten der Leistungsmenge L und der

Gesamtmenge G; Kontinuitätswert K: gibt das Ausmaß der kontinuierlich aufrechterhaltenen Konzentration an, dieser geht aus der Multiplikation von Q und L hervor [Moosbrugger 1996].

3.2.5 Leistungsprüfungssystem (LPS)

Das LPS untersucht das logische Denken. Der Test besteht aus 14 Untertests in den Parallelformen A und B. In dieser Studie wurde nur der dritte Untertest durchgeführt, der das Erkennen von Gesetzmäßigkeiten herausstellt. Der Proband muss bei dieser Aufgabe in einer Zeile mit acht Items ein Zeichen als falsch erkennen, welches in seiner Art von den anderen Zeichen abweicht oder nicht einer Gesetzmäßigkeit folgt. Der Test besteht aus 40 Zeilen, für die der Proband fünf Minuten Zeit hat. Für jede richtige Zeile gibt es einen Rohwertpunkt, die nach Durchführung des Testes zusammengezählt werden. Dieser Rohwert kann in Prozenträge umgerechnet werden, welche die Fähigkeit des Regellernens angeben [Horn 1983].

3.3 Protonenmagnetresonanzspektroskopie (¹H-MRS)

Die Magnetresonanzspektroskopie wurde als single voxel Untersuchung an einem 1,5 Tesla Gerät der Firma Philips (Intera) durchgeführt. Die Aquisitionparameter lauten: single voxel PRESS; TE = 32 ms; TR = 1896 ms; VOI 1.5 cm x 1.5 cm x 1.5 cm= 3.375 cm³. Die Messung wurde im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex und im ACC durchgeführt. Zur Positionierung des DLPFC Voxels wurden die Angaben von Rajkowska und Goldman-Rakic (1995) verwendet (Brodmann-Areale 9, 10, 46). Die Voxelpositionierung im ACC erfolgte ventral des rostralen Anteils des ACC, so dass aufgrund der medialen Positionierung das ACC bilateral erfasst werden konnte.

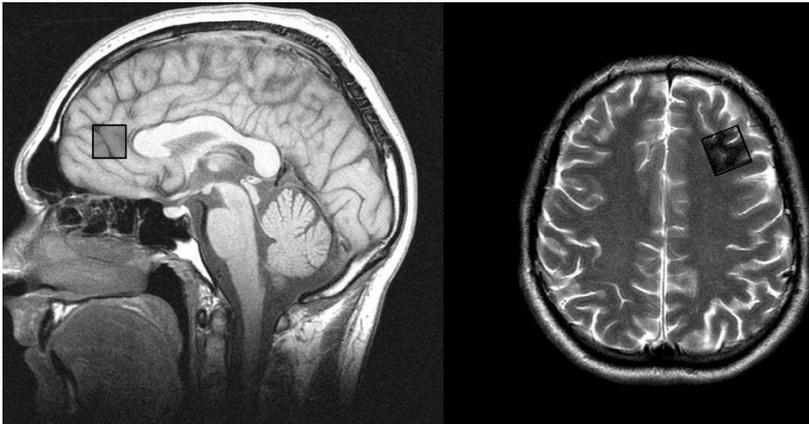


Abb. 4: Lokalisation der Voxel im medialen ACC und im linken DLPFC; Beispiel eines Probanden

Die MRT Untersuchung beinhaltet mehrere anatomische Bildgebungssequenzen in allen drei Schnittrichtungen (axial, koronar, sagittal), die für die Lage der Voxelplanung, der Quantifizierung sowie zum Ausschluss hirngorganischer Pathologien verwendet wurden: eine T1 gewichtete Turbo Spin Echo, eine T2 gewichtete Spin Echo, die FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) sowie eine Protonendichte gewichtete Sequenz. Die Metabolitenkonzentrationen wurden mit Hilfe eines Basissatzes von Metabolitenspektren bestimmt [Provencher 1993]. Der Basissatz enthielt NAA, NAAG, Glutamat / Glutamin (Glx), Kr, Cho, m-Ino, GABA, Lactat, Taurin und Aspartat. Insgesamt wurden nur Metaboliteninformationen mit einem Anpassungsfehler von weniger als 20% (bzgl. der Standardabweichung) für die Analyse berücksichtigt. Die Nachbearbeitung der Daten erfolgte durch Zero filling, Wirbelstromkorrektur, automatische Phasenkorrektur, Basislinienkorrektur und die Quantifizierung mit dem LC-Modell. Die Rohdaten aus dem LC-Modell wurden für CSF und coil loading [Michaelis et al. 1993] korrigiert und in Institutional Units (IU) angegeben. Aufgrund der überlappenden Resonanzen von Glutamat, Glutamin und GABA bei einer Magnetfeldstärke von 1.5 T, konnte nur eine kombinierte Bestimmung dieser Substanzen (Glx) durchgeführt werden.

3.4 Statistische Verfahren

Mit dem SPSS Programm 14 für Windows XP wurden für die deskriptiven Statistik Mittelwerte und Standardabweichung für das Alter der Probanden, die neuropsychologischen Testergebnisse und die Metaboliten der Protonenmagnetresonanzspektroskopie berechnet. Unterschiede zwischen verschiedenen Lernergruppen sowie zwischen den verschiedenen Durchgängen wurden mit t-Tests auf Signifikanz geprüft. Korrelationsanalysen zwischen neuropsychologischen Ergebnissen und Metabolitenkonzentrationen erfolgten mit der Korrelationsanalyse nach Pearson für normalverteilte Variablen [Brosius 2006].

4. Ergebnisse

4.1 Dynamischer WCST

In der Gesamtstichprobe der Kontrollprobanden lag die Anzahl der richtig sortierten Karten im ersten Durchgang bei durchschnittlich (SD=7.2) von insgesamt 64 gelegten Karten. Nach dem Trainingsdurchgang steigerte sich die Anzahl der richtig gelegten Karten hochsignifikant auf 57.9 (SD=5.4; t-Test für gepaarte Stichproben: $t(36)=-6.285$, $p<0.001$). Auch die Anzahl der vollendeten Kategorien, der unvollendeten Kategorien und Konzeptantworten steigerte sich signifikant durch Training, wohingegen die Anzahl der perseverativen Fehler signifikant abnahm. Die Mittelwerte und Signifikanztests der einzelnen WCST-Scores sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Dynamischer WCST ^a	Durchgang A Mittelwert (SD)	Durchgang B Mittelwert (SD)	Durchgang C Mittelwert (SD)	T-test (gepaart)	p
Richtige	48.8 (7.2)	61.9 (1.4)	57.9 (5.4) ^{***}	T(36)= 6.285	<0.001
Kategorien vollendet	3.4 (1.3)	5.7 (0.5)	4.6 (1.7) ^{***}	T(36)= 3.522	0.001
Kategorien unvollendet	0.5 (0.1)	0.2 (0.5)	1.0 (1.2) [*]	T(36)= 2.127	0.040
Konzept- antworten	33.3 (10.3)	57.2 (3.2)	48.8 (11.3) ^{***}	T(36)= 6.693	<0.001
Perseverative Fehler	9.1 (3.9)	0.3 (0.6)	2.8 (2.8) ^{***}	t(36)=6.635	<0.001

a Die Scores des dynamischen WCST werden im Methodenteil ausführlich beschrieben.

Tabelle 2: Ergebnisse im dynamischen WCST für die Normprobanden (N=37) und Vergleich der Performanz in Durchgang A und C.

Im dynamischen WCST nach Wiedl (1999) wurden 86.5 % (N=32) der Probanden als „Könner“ (≥ 43 Richtige in Durchgang A) und 13.5% der Probanden (N=5) als „Lerner“ (< 43 Richtige in Durchgang A, Zugewinn ≥ 15 Richtige in Durchgang C) klassifiziert; keiner der Probanden erfüllte die Kriterien für „Nicht-Lerner“ (< 43 Richtige in Durchgang A, Zugewinn < 15 Richtige in Durchgang C). Erwartungsgemäß ist in Durchgang A die Anzahl der richtig gelegten Karten in der Gruppe der „Könner“ höher und die Anzahl der Perseverationen in der „Könner“ niedriger als in der Gruppe der „Lerner“, jedoch

erreichen die „Lerner“ hinsichtlich beider Maße nach dem Training in Durchgang C das Niveau der „Köner“ (Abbildung 5a und 5b).

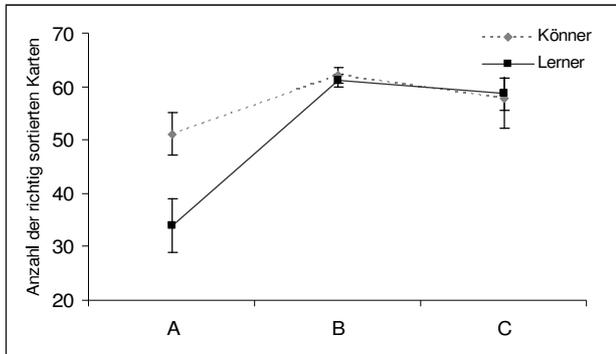


Abbildung 5a: Durchschnittliche Anzahl der richtig sortierten Karten in den drei Durchgängen des dynamischen WCST für die Normprobanden (N=37).

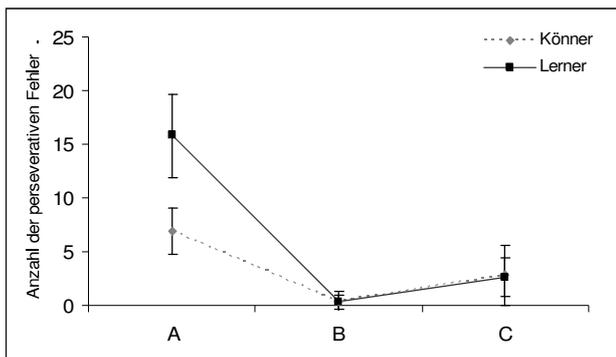


Abbildung 5b: Durchschnittliche Anzahl der perseverativen Fehler in den drei Durchgängen des dynamischen WCST für die Normprobanden (N=37).

Erwartungsgemäß erzielen „Lerner“ in Durchgang A signifikant weniger richtig sortierte Karten, vollendete Kategorien und Konzeptantworten, aber begehen signifikant mehr perseverative Fehler. Nach dem Training, d.h. in Durchgang C, zeigt sich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den zwei Lernergruppen (Tabelle 3).

	„Könnern“	„Lernern“		
Dynamischer WCSTa	(N=32) Mittelwert (SD)	(N=5) Mittelwert (SD)	t-test	p
<hr/> Durchgang A <hr/>				
Richtige	51.1 (4.0)	34.0 (5.0)***	t(35)=8.638	<0.001
Kategorien vollendet	3.8 (1.0)	1.2 (0.8)***	t(35)=5.425	<.0001
Kategorien unvollendet	0.5 (0.6)	0.6 (0.5)	t(35)=-0.233	0.817
Konzeptantworten	36.2 (7.4)	14.8 (6.4)***	t(35)=6.093	<0.001
Perseverative Fehler	6.9 (2.1)	15.8 (4.0)***	t(35)=-7.814	<0.001
<hr/> Durchgang C <hr/>				
Richtige	57.8 (5.7)	58.6 (3.1)	t(35)=-0.322	0.750
Kategorien vollendet	4.6 (1.8)	4.4 (0.9)	t(35)=-0.268	0.790
Kategorien unvollendet	0.9 (1.2)	1.2 (0.8)	t(35)=-0.454	0.653
Konzeptantworten	48.6 (11.8)	50.2 (7.8)	t(35)=-0.292	0.772
Perseverative Fehler	2.8 (2.8)	2.6 (1.8)	t(35)=0.223	0.872

Tabelle 3: Vergleich der WCST-Leistungen von „Könnern“ und „Lernern“ im dynamischen WCST.

a Die Scores des dynamischen WCST werden im Methodenteil ausführlich beschrieben.

4.2 Neuropsychologische Tests

Im HAWIE-R Wortschatztest erzielten die Probanden durchschnittlich 22.5 (SD=5.0) Punkte, was einem durchschnittlichen Prozentrang von 69.4 entspricht. Der Mittelwert der verbalen Intelligenz der Normprobanden liegt somit leichtgradig über dem Durchschnitt der Normstichprobe des VLMT. Im VLMT erinnerten die Probanden in den ersten 5 Durchgängen im Mittel 54.0 Worte (SD=8.0; PR=47.4) und lagen damit von der verbalen Merkfähigkeit leichtgradig unter dem Populationsmittelwert. Die Normprobanden erzielten zudem als Gesamtgruppe schlechtere Ergebnisse bei der Recall-Aufgabe (PR=41.4) als bei der Rekognitionsaufgabe (PR=64.6). Beim FAIR erzielten die Normprobanden sowohl hinsichtlich der Schnelligkeit als auch hinsichtlich der Genauigkeit ein mit der Normstichprobe des FAIR vergleichbares Ergebnis. Demgegenüber schnitten die Probanden beim Regellernen im LPS-3 leichtgradig besser ab als die Vergleichsstichprobe des LPS (PR=75.0). Die Rohwerte und Prozentränge der einzelnen neuropsychologischen Scores sind in Tabelle 4 aufgeführt. Es ergaben sich keinerlei Performanzunterschiede zwischen Männern und Frauen. Abbildung 6 zeigt die Testleistungen im Vergleich zur jeweiligen Normstichprobe. Es ergaben sich weder für die Performanz im dynamischen WCST noch in den hier angeführten neuropsychologischen Tests Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede.

Test		Mittelwert	SD	Min.	Max.	PR (%)
HAWIE (WT)	Wortschatztest	22.5	5.0	11	31	69.4
VLMT: Merkspanne (Dg 1-5)		54.0	8.0	37	67	47.4
VLMT: Recall (Dg 7)		11.0	2.6	5	15	41.4
VLMT: Rekognition (W-F)		13.5	1.8	7	15	64.6
FAIR: Schnelligkeit (L)		353.6	96.3	129	586	55.6
FAIR: Genauigkeit (Q)		0.92	0.09	0.490	0.992	46.4
LPS: Regellernen (Untertest 3)		27.8	5.1	17	35	75.0

Tabelle 4: Ergebnisse der Neuropsychologischen Testung der Normprobanden (N=37).

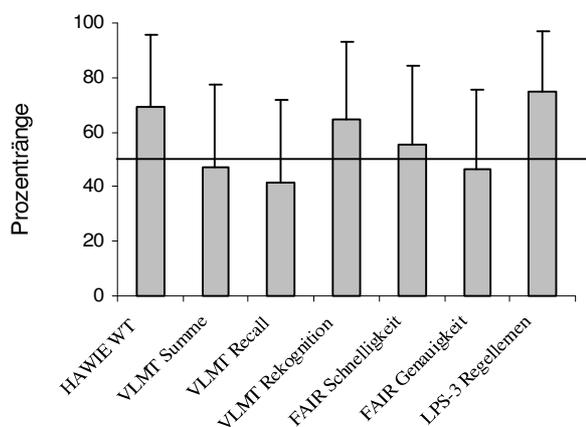


Abbildung 6:

Leistung in den verschiedenen neuropsychologischen Tests für die Normprobanden (N=37). Die durchschnittliche Leistung der jeweiligen Normstichprobe liegt bei einem Prozentrang von 50. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichungen.

4.3 Spektroskopie

Die Ergebnisse der Spektroskopie werden zunächst tabellarisch für das anteriore Cingulum und den linken DLPFC angegeben. Abb. 7 zeigt das Spektrum eines Probanden mit den quantifizierten Metaboliten NAA, Cho, Kr, Glx und m-Ino. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Metabolitenkonzentrationen für Männer und Frauen.

	Anteriore Cingulum	DLPFC links
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
NAA (IU)	4.7 (1.2)	7.5 (2.4)
Cholin (IU)	0.9 (0.4)	1.1 (0.5)
Kreatin (IU)	3.9 (0.9)	4.4 (1.9)
Glx (IU)	7.7 (2.3)	8.0 (3.0)
M-Ino (IU)	3.4 (1.8)	3.9 (2.8)

Tabelle 5: Transmitterkonzentrationen im anterioren Cingulum und im DLPFC (N=37); IU = institutional units

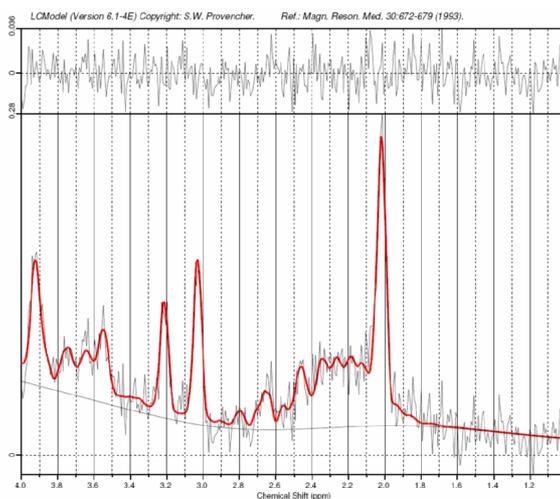


Abb. 7: Spektrum eines Probanden

4.4 Zusammenhänge zwischen Testleistungen und Metabolitenkonzentrationen

4.4.1 Anteriores Cingulum (ACC)

Für die Metaboliten des anterioren Cingulums und die WCST-Leistungen ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang. Beim HAWIE-R zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang. Dagegen zeigt sich in den weiteren neuropsychologischen Testungen eine moderate negative Korrelation zwischen myo-Inositol und den Leistungen im verbalen Lernen [VLMT Summe ($r = -0.426$, $p = 0.009$) sowie der VLMT Rekognition ($r = -0.525$, $p < 0.001$)], d.h. höhere myo-Inositolwerte gehen mit einer schlechteren verbalen Merkfähigkeit einher. Zwischen der Recall-Leistung im VLMT und myo-Inositol findet sich keine signifikante Korrelation. NAA korreliert ebenfalls signifikant mit der VLMT ($r = 0.446$, $p = 0.006$), wobei hier aber höhere Werte mit besseren Leistungen einhergehen. Zudem findet sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der CholinKonzentration und der Genauigkeit im FAIR ($r = -0.428$, $p = 0.009$).

Anteriores Cingulum		NAA	Cholin	Kr	Glx	M-Ino
VLMT	Summe	.090	-.040	-.187	-.220	-.426**
	Recall	.117	-.097	-.051	-.143	-.109
	Rekognition	.446**	.247	-.030	-.091	-.525***
FAIR	Schnelligkeit	-.040	-.229	-.155	-.238	-.120
	Genauigkeit	-.113	-.428**	-.176	-.117	-.055
LPS-3		-.073	-.219	-.078	-.030	-.167

** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Tabelle 6: Korrelation der verschiedenen Metaboliten im ACC mit der Performanz im WCST und in den neuropsychologischen Tests (N=37; Pearsons Korrelationskoeffizienten).

4.4.2 Dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC)

Im DLPFC zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der WCST-Performanz nach Training und NAA (Lernmaß nach Green: $r=0.446$, $p=0.006$; Richtige C: $r=0.410$, $p=0.013$; Konzeptantworten C: $r=0.432$, $p=0.008$; perseverative Fehler C: $r=-0.418$, $p=0.011$), wobei höhere NAA-Werte mit besseren WCST-Leistungen assoziiert sind. Höhere Glutamin-/Glutamat-Konzentrationen gehen ebenfalls mit besseren WCST-Leistungen nach Training einher (Richtige C: $r=0.350$, $p=0.036$; Konzeptantworten C: $r=0.344$, $p=0.040$; perseverative Fehler C: $r=-0.370$, $p=0.027$). Allerdings finden sich vor dem Training keine signifikanten Korrelationen zwischen WCST-Leistung und NAA bzw. Glutamin/Glutamat. Hinsichtlich der weiteren neuropsychologischen Tests korreliert NAA signifikant mit der VLMT Recall-Leistung ($r=0.366$, $p=0.028$). Der HAWIE-R zeigt auch hier keine signifikante Korrelation.

DLPFC			NAA	Cho	Kr	Glx	M-Ino
WCST	Lernmaß nach Green		.446**	.132	.175	.235	.246
WCST	Durchgang Richtige	A	-.075	-.133	-.233	-.137	-.194
	Kategorien vollendet		.039	-.048	-.144	.010	-.058
	Kategorien unvollendet		-.033	.177	.106	-.176	-.008
	Konzeptantworten		-.007	-.075	-.149	-.078	-.117
	perseverative Fehler		.161	.173	.293	.194	.276

WCST	Durchgang	C	.410*	.162	.137	.350*	.229
Richtige							
Kategorien vollendet			.249	.070	.003	.121	.051
Kategorien unvollendet			-.161	-.068	.084	-.040	-.080
Konzeptanworten			.432**	.160	.159	.344*	.231
perseverative Fehler			-.418*	-.169	-.166	-.370*	-.254
<hr/>							
VLMT Summe			.306	.079	.157	.162	.179
VLMT Recall			.366*	.057	.247	.249	.215
VLMT Rekognition			.207	.166	.103	.002	.212
FAIR Schnelligkeit			.001	.105	.125	.056	.095
FAIR Genauigkeit			.119	-.055	.090	.182	.142
LPS-3			.021	.068	.132	.120	.226

*p < 0.05, ** p < 0.01

Tabelle 7: Korrelation der verschiedenen Transmitter im DLPFC mit der Performanz im WCST und in den neuropsychologischen Tests (N=37; Pearsons Korrelationskoeffizienten).

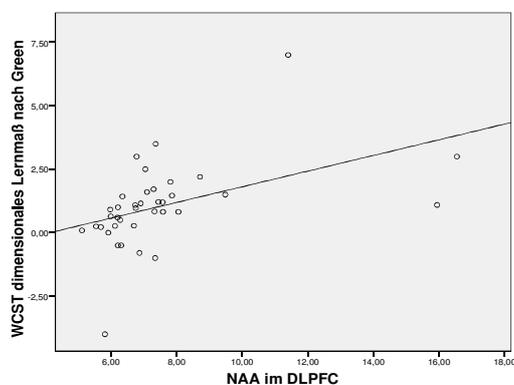


Abb 8: Korrelation zwischen der NAA Konzentration im DLPFC und dem dimensionalen Lernmaß nach Green

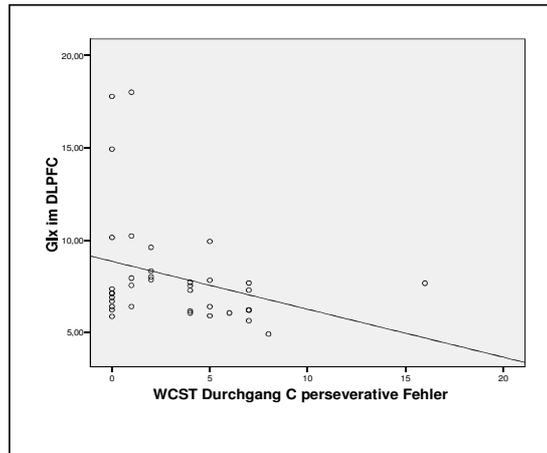
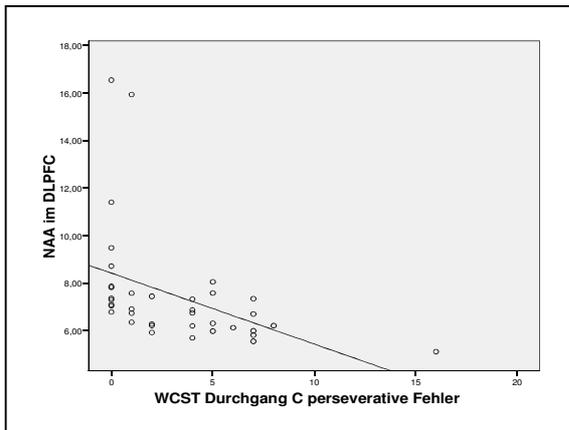


Abb. 9a und 9b: Korrelation zwischen NAA und Glx im DLPFC und dem Durchgang C perseverative Fehler

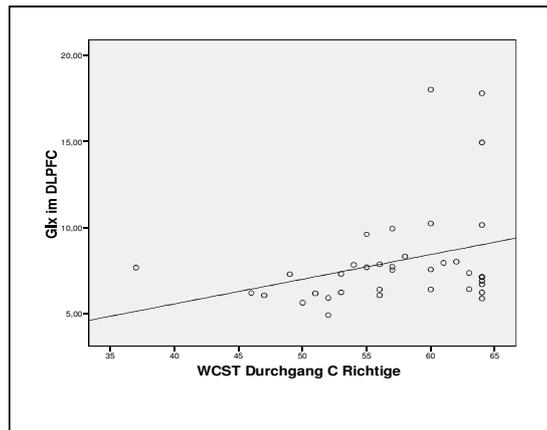
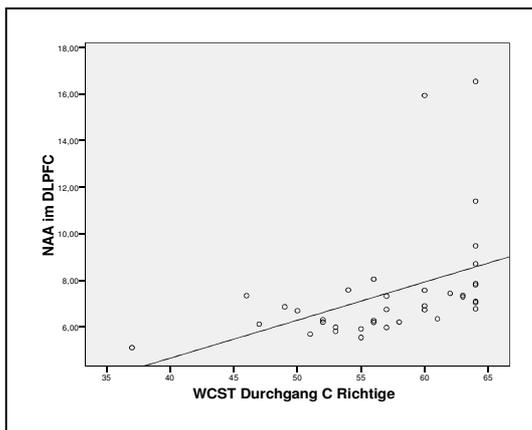


Abb. 10a und 10b: Korrelation zwischen NAA und Glx im DLPFC und dem Durchgang C Richtige

4.5 Geschlechtsspezifische Korrelationen zwischen dynamischem WCST und NAA

Untersucht man die Zusammenhänge zwischen NAA und der Performanz im dynamischen WCST getrennt, dann ergibt sich eine deutliche Signifikanz bei den männlichen Normprobanden (Lernmaß nach Green: $r=0.730$, $p<0.001$; Richtige C: $r=0.505$, $p=0.014$; Konzeptantworten C: $r=0.544$, $p=0.007$; perseverative Fehler C: $r=-0.486$, $p=0.020$), während die Ergebnisse der Frauen nicht mehr signifikant sind, aber die Befunde ebenfalls in die gleiche Richtung gehen. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass der Anteil der Frauen ($n=13$) geringer als der der Männer ist.

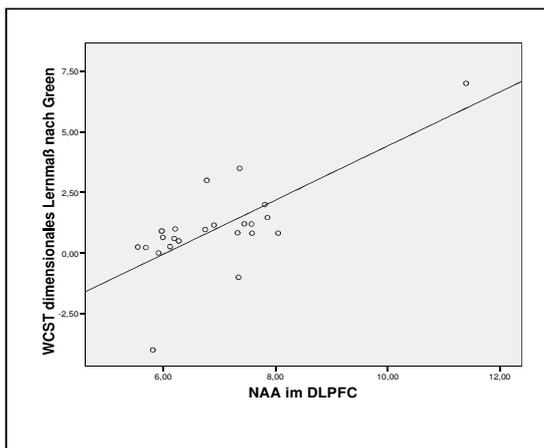
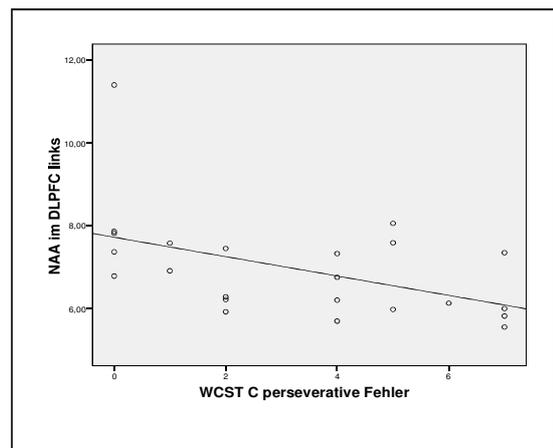
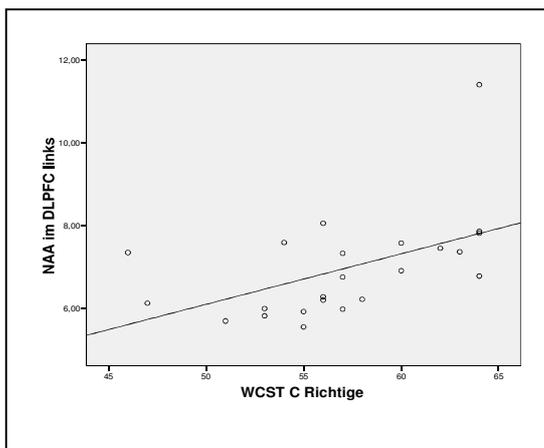


Abb. 11 a, b, c: Darstellung der Zusammenhänge zwischen NAA und der Performanz im dynamischen WCST in der Gruppe der männlichen Probanden.



5. Diskussion

Das wichtigste Ergebnis dieser Untersuchung ist der positive Zusammenhang zwischen N-Acetylaspartat im dorsolateralen präfrontalen Kortex und der Lernleistung der Probanden im dynamischen WCST. Erstmals konnte somit gezeigt werden, dass auch die Lernfähigkeit, und somit die neuronale Plastizität des Gehirns, mit NAA als einem Marker neuronaler Integrität in Zusammenhang steht. Außerdem ließ sich ein gleichsinniger Zusammenhang zwischen Glutamat / Glutamin und den Lernleistungen der Probanden erkennen.

In den bisher publizierten Studien zur Korrelation der kognitiven Leistungsfähigkeit mit dem Hirnmetabolismus, insbesondere NAA, wurden neuropsychologische Testverfahren benutzt, die die aktuelle, d.h. statische Leistung der Probanden untersuchten. Hierbei konnte wiederholt gezeigt werden, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen Kognition bzw. Intelligenz und NAA - Konzentrationen der grauen und weißen Substanz unterschiedlicher Hirnareale gibt. Aufgrund dieser Befunde wurde postuliert, dass NAA in der weißen Substanz mit der axonalen Integrität assoziiert ist, während NAA in der grauen Substanz mehr aussagt über die neuronale bzw. mitochondriale Integrität. Bei Patienten mit einer dementiellen Erkrankung, z. B. Alzheimer Demenz, ist die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit mit einer Reduktion von NAA in umschriebenen Hirnarealen verbunden. Diese Zusammenhänge sind bereits nachweisbar, bevor es zur sichtbaren Atrophie des Gehirns kommt. Auch bei anderen cerebralen Erkrankungen hat sich gezeigt, dass eine Reduktion von NAA nicht nur im Zusammenhang mit einer verminderten Anzahl von Neuronen steht. Interessanterweise konnte bei der Epilepsie eine Reversibilität der NAA-Reduktion im Temporallappen gezeigt werden, so dass die verminderte Konzentration von NAA als Störung der neuronalen Integrität und Funktionalität, und nicht als Neuronenverlust angesehen werden kann.

Im höheren Lebensalter kommt es zu einer langsamen Abnahme des Hirnvolumens, die kognitive Leistungsfähigkeit, insbesondere die Geschwindigkeit kognitiver Prozesse, nimmt ab. Auch hier konnte wiederholt

ein Zusammenhang zwischen der NAA Konzentration und unterschiedlichen kognitiven Leistungen nachgewiesen werden.

Dies ist von Bedeutung für alle Untersuchungen an Normprobanden, weil bei diesen ja keine verminderte, sondern eine interindividuell unterschiedliche, dabei aber im Normbereich liegende NAA-Konzentration in primär gesunden Neuronen erwartet wird. Die letztendliche Funktion von NAA in den Neuronen ist weiterhin nicht vollständig geklärt, es ist aber mit hoher Wahrscheinlichkeit am mitochondrialen Energiestoffwechsel beteiligt. Im Rahmen des intrazellulären Zitronensäurezyklus führt ein erhöhter ATP Verbrauch zu einer verstärkten Oxidation von Glutamat durch die Aspartataminotransferase. Aus Aspartat wird dann N-Acetylaspartat. Ein erhöhter Sauerstoffverbrauch und damit ein höherer Energiestoffwechsel hätten somit höhere NAA Konzentrationen zur Folge. Dies würde den in unserer Studie beschriebenen positiven Zusammenhang zwischen NAA und der Qualität des Lernprozesses erklären, da die mit dem Lernen verbundene synaptische Reorganisation Energie verbraucht.

Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter des cerebralen Nervensystems. Glutamat wird aus Glutamin synthetisiert, welches wiederum in Gliazellen gebildet und in Neurone transportiert wird, wo es durch die Glutaminase in Glutamat verwandelt wird. Die Bedeutung von Glutamat für kognitive Prozesse ist wiederholt beschrieben worden. So wurde gezeigt, dass die Blockade von Glutamatrezeptoren zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit führt. Leider ist es erst mit höheren Magnetfeldern (ab 3 Tesla) möglich, Glutamat und Glutamin getrennt voneinander darzustellen, so dass die Anzahl der bisherigen Publikationen, in denen der glutamaterge Stoffwechsel in Zusammenhang mit der kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht wurde, gering ist. In einer kürzlich erschienenen Studie mit einem verbesserten Spektroskopieprotokoll wurde ein Zusammenhang zwischen der nachlassenden kognitiven Leistungsfähigkeit des höheren Alters und der abnehmenden Glutamat-Konzentration des Striatums beschrieben. Auch in unserer Studie waren höhere Glx-Werte mit einer besseren Lernfähigkeit verbunden. Da weiterhin kontrovers diskutiert wird, wieviel des in der MR

Spektroskopie sichtbaren Glutamat und Glutamin Signals aktiver Transmitter ist, bzw. wieviel im Metabolitenpool steckt, ist eine endgültige Interpretation unseres Glx-Befundes nicht möglich. Da aber auch verminderte Glutamatkonzentrationen mit einer veränderten neuronalen Funktionalität in Verbindung gebracht wurden, sind die gleichgerichteten Zusammenhänge von NAA bzw. Glx und Lernfähigkeit, d.h. neuronaler Plastizität, in sich stimmig.

Diese Studie war primär nicht als Untersuchung geschlechtsspezifischer Zusammenhänge zwischen Kognition und Metabolismus gedacht, so dass die Verteilung der Geschlechter nicht gleich ist. Trotzdem haben wir aufgrund publizierter geschlechtsspezifischer Vorbefunde beide Geschlechter zusätzlich getrennt untersucht. Dabei ergab sich, dass die Signifikanz des Zusammenhangs zwischen Lernleistung und NAA Konzentration vorwiegend durch die männlichen Probanden hervorgerufen wurde, während der Zusammenhang bei den Frauen nicht mehr signifikant war. Da es bisher keinen Hinweis auf geschlechtsspezifische Unterschiede für den dynamischen WCST gibt, ist davon auszugehen, dass Frauen und Männer gleich gut lernen, wie auch die Performanzwerte in unserer Studie zeigen.

Die biologischen Mechanismen der neuronalen Plastizität ermöglichen eine ständige Anpassung, Re-Organisation und Optimierung der vorhandenen neuronalen Strukturen und sind somit die Voraussetzung für das Gehirn, sich den Erfordernissen der Umwelt immer wieder neu anzupassen. Nur so können Menschen in der sich ständig wandelnden Welt zurechtkommen und nur so kann es langfristig zu evolutionären Weiterentwicklungen kommen. Je besser und differenzierter die biologischen Grundlagen des Lernens verstanden werden, desto eher wird es möglich sein, Therapien bei neuropsychiatrischen Erkrankungen, die die Plastizität des Gehirns beeinträchtigen, zu entwickeln oder auch die physiologische Alterung und die damit verbundene Abnahme der Plastizität positiv zu beeinflussen. Die Entwicklung bildgebender Verfahren in der letzten Dekade, wie z.B. die Spektroskopie, hat uns somit ein „Fenster“ ins Gehirn eröffnet, das es ermöglicht, die Funktion und Integrität des gesunden Gehirns, aber auch die mit cerebralen Erkrankungen verbundenen Veränderungen, in-vivo zu untersuchen.

6. Literaturverzeichnis

1. Berg E. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *Journal of General Psychology* 1948;39:15-22.
2. Berman KF, Zec RF, Weinberger DR. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43(2):126-35.
3. Berthoz S, Armony JL, Blair RJ, Dolan RJ. An fMRI study of intentional and unintentional (embarrassing) violations of social norms. *Brain* 2002;125(Pt 8):1696-708.
4. Bertolino A, Weinberger DR. Proton magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia. *Eur.J Radiol.* 1999;30(2):132-41.
5. Bertolino A, Esposito G, Callicott JH, Mattay VS, Van Horn JD, Frank JA et al. Specific relationship between prefrontal neuronal N-acetylaspartate and activation of the working memory cortical network in schizophrenia. *Am.J Psychiatry* 2000;157(1):26-33.
6. Björklund A, Divac I, Lindvall O. Regional distribution of catecholamines in monkey cerebral cortex. Evidence for a dopaminergic innervation of primate prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 1978(7):115-99.
7. Bonavita S, Di Salle F, Tedeschi G. Proton MRS in neurological disorders. *Eur.J Radiol.* 1999;30(2):125-31.
8. Brand M, Markowitsch HJ. [Neurocognition of psychiatric patients]. *Psychiatr.Prax* 2004;31 Suppl 2:S200-S209.
9. Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt aufgrund des Zellenbaues. Leipzig: Barth; 1909.

10. Brodmann K. Neuere Ergebnisse über die vergleichende histologische Lokalisation der Großhirnrinde mit besonderer Berücksichtigung des Stirnhirns. *Anat Anz* 1912(41 (suppl)):157-216.
11. Brosius F. SPSS 14. Mitp-Verlag; 2006.
12. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci.* 2000;4(6):215-22.
13. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R et al. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex* 2000;10(11):1078-92.
14. Catani M, Cherubini A, Howard R, Tarducci R, Pelliccioli GP, Piccirilli M et al. (1)H-MR spectroscopy differentiates mild cognitive impairment from normal brain aging. *Neuroreport* 2001;12(11):2315-7.
15. Chantal S, Labelle M, Bouchard RW, Braun CM, Boulanger Y. Correlation of regional proton magnetic resonance spectroscopic metabolic changes with cognitive deficits in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002;59(6):955-62.
16. Charlton RA, McIntyre DJ, Howe FA, Morris RG, Markus HS. The relationship between white matter brain metabolites and cognition in normal aging: the GENIE study. *Brain Res* 2007;1164:108-16.
17. Chen JG, Charles HC, Barboriak DP, Doraiswamy PM. Magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease: focus on N-acetylaspartate. *Acta Neurol Scand.Suppl* 2000;176:20-6.
18. D'Esposito M, Ballard D, Zarahn E, Aguirre GK. The role of prefrontal cortex in sensory memory and motor preparation: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 2000;11(5 Pt 1):400-8.

19. D'Esposito M, Chen AJ. Neural mechanisms of prefrontal cortical function: implications for cognitive rehabilitation. *Prog Brain Res* 2006;157:123-39.
20. Danielsen ER, Christensen PB, Arlien-Soborg P, Thomsen C. Axonal recovery after severe traumatic brain injury demonstrated in vivo by 1H MR spectroscopy. *Neuroradiology* 2003;45(10):722-4.
21. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995;118 (Pt 1):279-306.
22. Divac I, Holst MC, Nelson J, McKenzie JS. Afferents of the frontal cortex in the echidna (*Tachyglossus aculeatus*). Indication of an outstandingly large prefrontal area. *Brain Behav.Evol.* 1987;30(5-6):303-20.
23. Driscoll I, Hamilton DA, Petropoulos H, Yeo RA, Brooks WM, Baumgartner RN et al. The aging hippocampus: cognitive, biochemical and structural findings. *Cereb Cortex* 2003;13(12):1344-51.
24. Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 2000;23(10):475-83.
25. Falini A, Bozzali M, Magnani G, Pero G, Gambini A, Benedetti B et al. A whole brain MR spectroscopy study from patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2005;26(4):1159-63.
26. Ferguson KJ, MacLulich AM, Marshall I, Deary IJ, Starr JM, Seckl JR et al. Magnetic resonance spectroscopy and cognitive function in healthy elderly men. *Brain* 2002;125(Pt 12):2743-9.
27. Förstl H. Fronttalhirn-Funktionen und Erkrankungen. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2002.
28. Fuster V. Seasonality of births and family characteristics in a Spanish population. *J Biosoc.Sci.* 1989;21(4):465-74.

29. Goldenberg G. Neuropsychologie. 4ed. München: Elsevier Urban&Fischer; 2007.
30. Goschke T. Allgemeine Psychologie. Heidelberg: 2002.
31. Gottschalk M, Lamalle L, Segebarth C. Short-TE localised (1)H MRS of the human brain at 3 T: quantification of the metabolite signals using two approaches to account for macromolecular signal contributions. NMR Biomed. 2007.
32. Grachev ID, Kumar R, Ramachandran TS, Szeverenyi NM. Cognitive interference is associated with neuronal marker N-acetyl aspartate in the anterior cingulate cortex: an in vivo (1)H-MRS study of the Stroop Color-Word task. Mol.Psychiatry 2001;6(5):496, 529-496, 539.
33. Grachev ID, Apkarian AV. Multi-chemical networking profile of the living human brain: potential relevance to molecular studies of cognition and behavior in normal and diseased brain. J Neural Transm 2002;109(1):15-33.
34. Green MF, Ganzell S, Satz P, Vaclav J. Wisconsin Card Sorting Test performance in schizphrenia: Remediation of a stubborn deficit. Am.J Psychiatry 1992;149(1):62-7.
35. Heaton R. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Psychological Assessment Resources. Odessa:Florida: 1981.
36. Heaton R, Chelune G, Talley J, Kay G, Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test Manual revised and expanded. Psychological Assessment Resources, Inc; 1993.
37. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. VLMT, Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Handbuch. Göttingen: Beltz-Test; 2001.
38. Henning J, Speck O, Lönneker T, Janz C. Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie. Radiologe 1995;35:221-7.

39. Horn W. Leistungsprüfungssystem L-P-S, Handanweisung]. 2ed. Göttingen, Toronto, Zürich: Verlag für Psychologie, Dr. C.J. Hogrefe; 1983.
40. Huang W, Alexander GE, Chang L, Shetty HU, Krasuski JS, Rapoport SI et al. Brain metabolite concentration and dementia severity in Alzheimer's disease: a (1)H MRS study. *Neurology* 2001;57(4):626-32.
41. Ingram F, Greve KW, Ingram PT, Soukup VM. Temporal stability of the Wisconsin Card Sorting Test in an untreated patient sample. *Br.J Clin Psychol* 1999;38 (Pt 2):209-11.
42. Ingram RE, Kendall PC, Smith TW, Donnell C, Ronan K. Cognitive specificity in emotional distress. *J Pers Soc Psychol* 1987;53(4):734-42.
43. Isaacks RE, Bender AS, Kim CY, Prieto NM, Norenberg MD. Osmotic regulation of myo-inositol uptake in primary astrocyte cultures. *Neurochem Res* 1994;19(3):331-8.
44. Jessen F, Ewers M, Träber F, Teipel S, Gür O, Block W et al. Früh- und Differenzialdiagnose von Demenzen; MR-Volumetrie und Protonen-MR-Spektroskopie. *Nervenheilkunde* 2005;24:463-9.
45. Johnson SC, Baxter LC, Wilder LS, Pipe JG, Heiserman JE, Prigatano GP. Neural correlates of self-reflection. *Brain* 2002;125(Pt 8):1808-14.
46. Jung RE, Yeo RA, Chiulli SJ, Sibbitt WL, Jr., Weers DC, Hart BL et al. Biochemical markers of cognition: a proton MR spectroscopy study of normal human brain. *Neuroreport* 1999;10(16):3327-31.
47. Jung RE, Brooks WM, Yeo RA, Chiulli SJ, Weers DC, Sibbitt WL, Jr. Biochemical markers of intelligence: a proton MR spectroscopy study of normal human brain. *Proc.Biol.Sci.* 1999;266(1426):1375-9.

48. Jung RE, Yeo RA, Chiulli SJ, Sibbitt WL, Jr., Brooks WM. Myths of neuropsychology: intelligence, neurometabolism, and cognitive ability. *Clin Neuropsychol.* 2000;14(4):535-45.
49. Jung RE, Haier RJ, Yeo RA, Rowland LM, Petropoulos H, Levine AS et al. Sex differences in N-acetylaspartate correlates of general intelligence: an 1H-MRS study of normal human brain. *Neuroimage* 2005;26(3):965-72.
50. Keevil S. Magnetic resonance imaging in medicine. *Physics Education Special Feature: Medical Physics.* 2001.
51. Kiefer M, Spitzer M. Kognitive Defizite schizophrener Patienten. *Nervenheilkunde* 1999;18:332-7.
52. Konishi S, Kawazu M, Uchida I, Kikyo H, Asakura I, Miyashita Y. Contribution of working memory to transient activation in human inferior prefrontal cortex during performance of the Wisconsin Card Sorting Test. *Cereb Cortex* 1999;9(7):745-53.
53. Lanfermann H, Herminghaus S, Pilatus U, Hattingen E, Zanella F. Bedeutung der 1 H-MR Spektroskopie bei der Differentialdiagnose und Graduierung intrakranieller Tumoren. *Deutsches Ärzteblatt* 2004;101(10):A-649-C-528.
54. Maia TV, Cleeremans A. Consciousness: converging insights from connectionist modeling and neuroscience. *Trends Cogn Sci.* 2005;9(8):397-404.
55. Marklund P, Fransson P, Cabeza R, Petersson KM, Ingvar M, Nyberg L. Sustained and transient neural modulations in prefrontal cortex related to declarative long-term memory, working memory, and attention. *Cortex* 2007;43(1):22-37.

56. Martinez-Bisbal MC, Arana E, Marti-Bonmati L, Molla E, Celda B. Cognitive impairment: classification by ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Eur.J Neurol* 2004;11(3):187-93.
57. Metastasio A, Rinaldi P, Tarducci R, Mariani E, Feliziani FT, Cherubini A et al. Conversion of MCI to dementia: Role of proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurobiol.Aging* 2006;27(7):926-32.
58. Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfleiderer B. Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychol Med* 2003;33(7):1277-84.
59. Michaelis T, Merboldt KD, Bruhn H, Hanicke W, Frahm J. Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra. *Radiology* 1993;187(1):219-27.
60. Miller BL. A review of chemical issues in ¹H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomed.* 1991;4(2):47-52.
61. Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A. Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2001;21(19):7733-41.
62. Moosbrugger H, Oehlschlägel J. FAIR Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar Testmanual. Verlag Hans Huber; 1996.
63. Pfleiderer B, Ohrmann P, Suslow T, Wolgast M, Gerlach AL, Heindel W et al. N-acetylaspartate levels of left frontal cortex are associated with verbal intelligence in women but not in men: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroscience* 2004;123(4):1053-8.
64. Picard N, Strick PL. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex* 1996;6(3):342-53.

65. Pikuth D. Klinische Radiologie systematisch. Uni Med-Verlag; 1998.
66. Postle BR, Berger JS, Taich AM, D'Esposito M. Activity in human frontal cortex associated with spatial working memory and saccadic behavior. *J Cogn Neurosci* 2000;12 Suppl 2:2-14.
67. Preuss T. Do rats have a prefrontal cortex? The Rose-Woolsey-Akert program reconsidered. *J Cog Neurosci* 1995;7:1-24.
68. Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 1993;30(6):672-9.
69. Reep R. Relationship between prefrontal and limbic cortex: a comparative anatomical review. *Brain Behav.Evol.* 1984;25(1):5-80.
70. Rempfer M, Hamera E, Brown C, Bothwell RJ. Learning proficiency on the Wisconsin Card Sorting Test in people with serious mental illness: what are the cognitive characteristics of good learners? *Schizophr.Res* 2006;87(1-3):316-22.
71. Robbins TW. Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. *Philos.Trans.R.Soc Lond B Biol.Sci.* 1996;351(1346):1463-70.
72. Rommel O, Widdig W, Mehrtens S, Tegenthoff M, Malin JP. ['Frontal lobe syndrome' caused by severe head trauma or cerebrovascular diseases]. *Nervenarzt* 1999;70(6):530-8.
73. Rose J, Woolsey C. The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Res Pub Ass Res Nerv Ment Dis* 1948;27:210-32.
74. Ross AJ, Sachdev PS. Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research. *Brain Res Brain Res Rev* 2004;44(2-3):83-102.

75. Ross AJ, Sachdev PS, Wen W, Valenzuela MJ, Brodaty H. Cognitive correlates of 1H MRS measures in the healthy elderly brain. *Brain Res Bull.* 2005;66(1):9-16.
76. Rushworth MF, Walton ME, Kennerley SW, Bannerman DM. Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends Cogn Sci.* 2004;8(9):410-7.
77. Rushworth MF, Behrens TE. Choice, uncertainty and value in prefrontal and cingulate cortex. *Nat.Neurosci* 2008;11(4):389-97.
78. Sachs G, Katschnig H. [Cognitive dysfunction in schizophrenic psychoses. Drug and psychological treatment choices]. *Psychiatr.Prax* 2001;28(2):60-8.
79. Schneider F, Fink G. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Heidelberg, Berlin: Springer Medizin Verlag; 2007.
80. Sergi MJ, Kern RS, Mintz J, Green MF. Learning potential and the prediction of work skill acquisition in schizophrenia. *Schizophr.Bull.* 2005;31(1):67-72.
81. Shallice T, Burgess P. The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. *Philos.Trans.R.Soc Lond B Biol.Sci.* 1996;351(1346):1405-11.
82. Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 1999;283(5408):1657-61.
83. Soderlund H, Nilsson LG, Berger K, Breteler MM, Dufouil C, Fuhrer R et al. Cerebral changes on MRI and cognitive function: the CASCADE study. *Neurobiol.Aging* 2006;27(1):16-23.
84. Spitzer M, Kammer T, Bellemann ME, Guckel F, Georgi M, Gass A et al. [Functional magnetic resonance tomography during the activation of working memory]. *Rofo* 1996;165(1):52-8.

85. Stanley JA. In vivo magnetic resonance spectroscopy and its application to neuropsychiatric disorders. *Can J Psychiatry* 2002;47(4):315-26.
86. Stegen P, Wunsch C, Kauffmann G. *Magnetresonanztomographie. Radiologie.* Urban & Schwarzenberg ed. 1996.
87. Stuss DT, Benson DF. Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychol Bull.* 1984;95(1):3-28.
88. Stuss DT, Gallup GG, Jr., Alexander MP. The frontal lobes are necessary for 'theory of mind'. *Brain* 2001;124(Pt 2):279-86.
89. Tewes U. *HAWIE-R, Handbuch und Testanweisung.* Toronto: Hans Huber Verlag; 1991.
90. Thierry AM, Blanc G, Sobel A, Stinus L, Golwinski J. Dopaminergic terminals in the rat cortex. *Science* 1973;182(4111):499-501.
91. Uylings HB, van Eden CG. Qualitative and quantitative comparison of the prefrontal cortex in rat and in primates, including humans. *Prog Brain Res* 1990;85:31-62.
92. Valenzuela MJ, Sachdev PS, Wen W, Shnier R, Brodaty H, Gillies D. Dual voxel proton magnetic resonance spectroscopy in the healthy elderly: subcortical-frontal axonal N-acetylaspartate levels are correlated with fluid cognitive abilities independent of structural brain changes. *Neuroimage* 2000;12(6):747-56.
93. Valenzuela MJ, Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology* 2001;56(5):592-8.
94. Villringer A, Dirnagl U. Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1995;7(3):240-76.

95. Villringer A, Chance B. Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends Neurosci* 1997;20(10):435-42.
96. Watzke S, Galvao A. The feasibility of vocational rehabilitation in subjects with severe mental illness. *Salud Publica Mex.* 2008;50 Suppl 2:s260-s272.
97. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43(2):114-24.
98. Weiss U, Bacher R, Vonbank H, Kemmler G, Lingg A, Marksteiner J. Cognitive impairment: assessment with brain magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Psychiatry* 2003;64(3):235-42.
99. Wiedl KH, Wienobst J, Schottke HH, Green MF, Nuechterlein KH. Attentional characteristics of schizophrenia patients differing in learning proficiency on the Wisconsin Card Sorting Test. *Schizophr.Bull.* 2001;27(4):687-95.
100. Wiedl K, Wienöbst J, Schöttke H, Kauffeldt S. Differentielle Aspekte kognitiver Remediation bei schizophren Erkrankten auf der Grundlage des Wisconsin Card Sorting Tests. *Zeitschrift für Klinische Psychologie* 1999;28(3):214-9.
101. Wild B, Rodden FA, Grodd W, Ruch W. Neural correlates of laughter and humour. *Brain* 2003;126(Pt 10):2121-38.
102. Wittchen HU, Zhao S, Abelson JM, Abelson JL, Kessler RC. Reliability and procedural validity of UM-CIDI DSM-III-R phobic disorders. *Psychol Med* 1996;26(6):1169-77.

Danksagung

Ich möchte allen herzlich danken, die mir bei der Verwirklichung dieser Arbeit geholfen haben.

Bei Herrn Prof. Dr. Thomas Suslow und meiner Betreuerin Frau Dr. Patricia Ohrmann möchte ich mich für die Überlassung des Themas und die hervorragende und engagierte wissenschaftliche Unterstützung bedanken. Herrn Dipl.-Ing. Jochen Bauer danke ich für die Durchführung der spektroskopischen Messung und Frau Dr. phil. Anya Pedersen für die Hilfestellung bei der Durchführung der neuropsychologischen Testung und der statistischen Auswertung.

Natürlich möchte ich auch allen Probanden für die bereitwillige und motivierte Teilnahme danken, da diese Studie ansonsten nicht möglich gewesen wäre.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, denen ich diese Arbeit gewidmet habe.

Durch meine Familie, meinen Lebensgefährten und meine Freunde habe ich die nötige Schaffenskraft bekommen, um diese Arbeit nach langer Zeit fertig zu stellen.

