Dopamin und kognitive Handlungssteuerung: Flexibilität und Stabilität in einem Set-Shifting Paradigma

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt der
Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften
der Technischen Universität Dresden

von

Dipl.-Psych. Johannes Müller
geboren am 13. Juli 1973

Gutachter:

Prof. Dr. Burkhard Brocke (Technische Universität Dresden)
Prof. Dr. Thomas Goschke (Technische Universität Dresden)
Prof. Dr. Gerhard Stemmler (Philipps-Universität Marburg)

Eingereicht am 19. Juli 2007
Tag der Verteidigung: 12. Dezember 2007

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Betreuer Prof. Dr. Burkhard Brocke danken, der die hier dargestellten Projekte großzügig unterstützte und mir die Durchführung eines eigenen Projekts ermöglichte. In zahlreichen Diskussionen durfte ich unter anderem von seinem unerschütterlichen Optimismus, seinem routinierten Überblick und seiner Fähigkeit, andere zu begeistern, profitieren. Ebenfalls danken will ich den Gutachtern Prof. Dr. Thomas Goschke und Prof. Dr. Gerhard Stemmler für Ihre rasche und freundliche Zusage, diese Arbeit zu übernehmen. Als Leiter der kooperierenden Arbeitsgruppe unterstützte Prof. Dr. Thomas Goschke die Projekte außerdem mit außerordentlich guten Ideen und hilfreichen Ressourcen. Mein herzlicher Dank geht vor allem auch an Dr. Alexander Strobel und PD Dr. Gesine Dreisbach. Die enge Zusammenarbeit mit ihnen in den hier vorgestellten Projekten war für mich äußerst gewinnbringend. Alex Strobel half mir unter anderem durch originelle Ideen, fachliche Kompetenz und Weitsicht sowie seinen immer wieder aufs Neue erfrischenden Humor. Gesine Dreisbach danke ich für ihren begeisternden Vortrag zu dem von ihr entwickelten Paradigma, der den Grundstein für die Kooperation und damit die vorliegende Arbeit legte. Weiterhin danke ich ihr für die große Geduld bei der Beantwortung meiner vielen Fragen.

Des Weiteren möchte ich mich vielmals bei Herrn Dipl.-Ing. Ulrich Buhss für die Programmierung des Belohnungsparadigmas und die Unterstützung bei der Verarbeitung der Daten bedanken. Ohne sein hohes Engagement und seine Expertise wäre das Paradigma nicht in der vorliegenden Form möglich gewesen. Prof. Dr. André Beauducel danke ich dafür, dass er mir durch seinen Durst nach der Lösung wissenschaftlicher Probleme und seinen unglaublichen Scharfsinn nie zu erreichendes Vorbild war. Ich danke außerdem allen weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe von Prof. Brocke für die herzliche und unterstützende Atmosphäre im Team. In wechselnder Besetzung freute ich mich über die Kollegialität von Tilman Hensch, Anja Leue, Denise Dörfel, Diana Armbruster, Kersten Diers, Thomas Fischer, Antje Matthes und Brigitte Drubig. Stellvertretend für die vielen Studierenden, die

innerhalb einer Diplomarbeit, einer Hilfskraftstätigkeit, eines Praktikums oder einer forschungsorientierten Vertiefung an den Projekten mitarbeiteten, danke ich namentlich Anja Dietel, die in jeder der vorgestellten drei Studien beteiligt war. Weiterhin danke ich den Bewohnern und assoziierten Mitgliedern meiner Hausgemeinschaft für das grandiose soziale Netz. Ich danke Carina Merseburger unter vielem anderen dafür, dass sie Korrektur las, mir immer Rückhalt gab und große Geduld mit mir hatte. Schließlich will ich meinen Eltern danken, die mich immer vorbehaltlos unterstützten und denen ich alles verdanke.

Inhalt

1 Einleitung ____ *6*
2 Dopamin und kognitive Handlungssteuerung ____ *21*
2.1 Physiologische Grundlagen dopaminerger Aktivität ____ **21**
2.1.1 Projektionsbahnen der Dopaminsysteme ____ 21
2.1.2 Dopaminerge Neurotransmission: Rezeptoren und Metabolismus ____ 23
2.1.3 Funktionen dopaminerger Neurotransmission ____ 26
2.1.4 Phasische und tonische Freisetzung von Dopamin ____ 30
2.2 Dopamin und Verhalten ____ **31**
2.2.1 Belohnung ____ 32
2.2.2 Reaktivität auf Neuheit und Approachverhalten ____ 35
2.2.3 Aufmerksamkeit und kognitive Handlungssteuerung ____ 36
2.2.4 Flexibilität und Stabilität der kognitiven Handlungssteuerung ____ 39
2.3 Prädiktoren dopaminerger Aktivität ____ **44**
2.3.1 Lidschlagrate (EBR) ____ 45
2.3.2 Molekulargenetische Unterschiede dopaminerger Aktivität ____ 48
2.3.3 Geschlecht ____ 52
3 Eigene Studien zu Einflüssen auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance ____ *55*
3.1 Studie I – Einfluss von Lidschlagrate, COMT Val^{158}Met und DRD4 Exon III ____ **55**
3.1.1 Fragestellung ____ 55
3.1.2 Methoden ____ 56
3.1.3 Ergebnisse ____ 63
3.1.4 Diskussion ____ 66
3.2 Studie II – Replikation der Effekte aus Studie I und Geschlechtseinflüsse ____ **68**
3.2.1 Fragestellung ____ 68
3.2.2 Methoden ____ 69
3.2.3 Ergebnisse ____ 71
3.2.4 Diskussion ____ 76
3.3 Studie III – Einfluss potenzieller Belohnung und vermittelnder Moderatoren ____ **77**
3.3.1 Fragestellung ____ 77
3.3.2 Methoden ____ 79
3.3.3 Ergebnisse ____ 84
3.3.4 Diskussion ____ 92
4 Zusammenfassende Diskussion ____ *94*
4.1 Lidschlagrate (EBR) ____ **95**
4.2 Polymorphismen ____ **100**
4.3 Geschlecht ____ **101**
4.4 Gesamtmodell der gepoolten Stichproben aus den Studien I und II ____ **102**
4.5 Signale potenzieller Belohnung ____ **103**
4.6 Grenzen und Perspektiven ____ **108**
5 Abkürzungen ____ *117*
6 Literatur ____ *118*
8 Anhang ____ *126*
A – Abbildungen der RT-Rohwerte aus den Studien I bis III ____ **126**
B – Poster zur Anwerbung von Probanden in Studie III ____ **128**
C – Nachbefragung zum Erleben des Experiments in Studie III ____ **129**

Wenn das Gehirn des Menschen so einfach wäre, dass wir es verstehen könnten, dann wären wir so dumm, dass wir es doch nicht verstehen würden.

Jostein Gaarder, Sofies Welt, S. 392

1 Einleitung

In der Interaktion mit Reizen aus der Umwelt agieren wir zumeist zielgerichtet, d.h. wir handeln mit einer bestimmten Absicht. Hierzu wählen wir mehr oder weniger bewusst unter einer Reihe möglicher Alternativen die uns am günstigsten erscheinende Handlung aus. Dieser Prozess der zielgerichteten Beeinflussung des eigenen Verhaltens wird im Weiteren als *kognitive Handlungssteuerung* bezeichnet. Es handelt sich dabei um die deutsche Übersetzung des Begriffs *Cognitive Control*, der zum Beispiel von Cohen, Aston-Jones und Gilzenrat (2004) als Teilaspekt der Aufmerksamkeit beschrieben wird. Miller und Cohen (2001) schreiben dem präfrontalen Kortex (PFC) und dem Botenstoff Dopamin eine herausragende Rolle bei der kognitiven Handlungssteuerung zu. Ausgangspunkt der Überlegungen sind dabei bestimmte Reizkonfigurationen, die über eine Vielzahl von Assoziationen mit verschiedenen alternativen Reaktionen verknüpft sind (vgl. Abbildung 1.1). Die Assoziationen zwischen Reizen und Reaktionen sind dabei unterschiedlich stark, d.h. es gibt jeweils unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten, mit denen auf bestimmte Reize in einer bestimmten Weise reagiert wird. So ist beispielsweise der haptische Reiz der Berührung einer heißen Herdplatte mit der Hand sehr stark mit der Reaktion „Hand zurückziehen“ verbunden (in Abbildung 1.1 z.B. der linke Pfad). Die Wahrscheinlichkeit dieser Reaktion ist also extrem hoch. Auch ist für diese Reaktion keine kognitive Handlungssteuerung notwendig, da sie automatisch ausgeführt wird. Die zielgerichtete Steuerung unseres Verhaltens wird insbesondere dann relevant, wenn unterschiedliche mögliche Reaktionen miteinander konkurrieren oder die gewünschte Reaktion nicht die automatische ist. Hier wird das Prinzip zugrunde gelegt, dass verschiedene Informationen und Handlungspfade um die Umsetzung in Verhalten konkurrieren. Hinsichtlich der Herdplatte wäre z.B. ein erhebliches Maß an kognitiver Handlungssteuerung notwendig, um die Hand auf der Herdplatte liegen zu lassen.

Nach Miller und Cohen (2001) sind die Ziele und Regeln, nach denen eine Person handelt, im präfrontalen Kortex (PFC) repräsentiert. Gemäß dieser Ziele werden über Efferenzen des PFC ganz bestimmte Handlungspfade zusätzlich aktiviert und andere, konkurrierende Handlungspfade, gehemmt (vgl. Abbbildung 1.1). Durch diese Modulation wird die gewünschte Handlung ermöglicht. Im Beispiel müssten also zur Erreichung des Ziels, die Hand auf der Herdplatte liegen zu lassen, die entsprechenden Handlungspfade massiv unterstützt werden. Gleichzeitig müssten die konkurrierenden Handlungspfade, die ein reflexartiges Zurückziehen der Hand bewirken würden, massiv gehemmt werden.

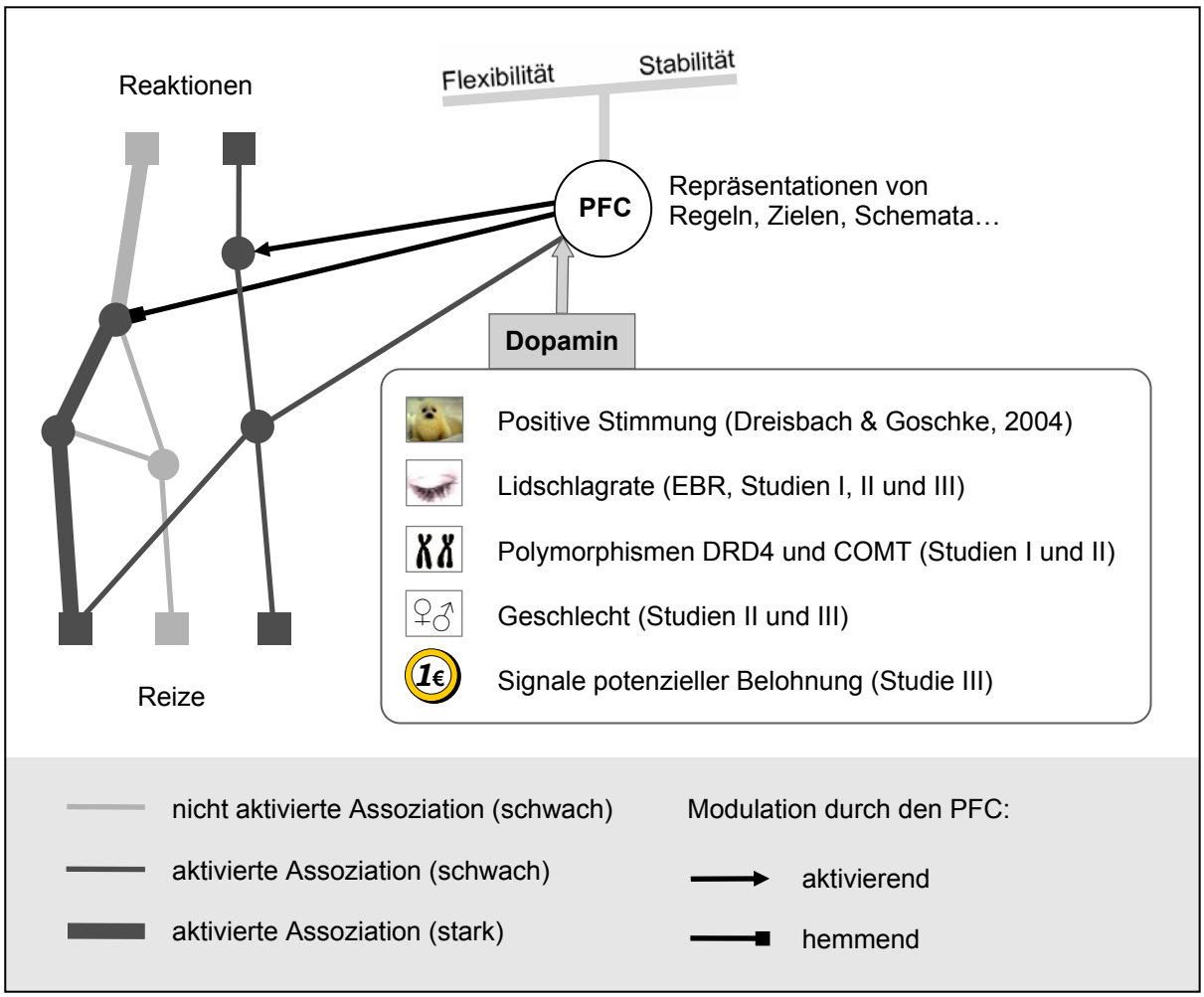


Abbildung 1.1. Schematische Darstellung der Modulation der Handlungssteuerung durch Dopamin nach Miller und Cohen (2001). Links sind Handlungsalternativen als Pfade dargestellt, die aus Verknüpfungen zwischen Reizen, assoziativen Kernen und Reaktionen bestehen. Die Auswahl und Unterstützung des günstigsten Handlungspfads wird über den präfrontalen Kortex (PFC) gesteuert. Hierzu wird die günstigste Alternative zielgerichtet ausgewählt und über Efferenzen des PFC zusätzlich aktiviert. Konkurrierende Handlungspfade werden dagegen gehemmt. Eine phasische Ausschüttung von Dopamin moduliert die Aktivierbarkeit der Afferenzen des PFC und beeinflusst somit die Balance zwischen einer flexiblen und stabilen kognitiven Handlungssteuerung. Charakteristisch für Flexibilität ist die Aufnahme neuer Informationen und Aktualisierung der aktivierten Repräsentationen, charakteristisch für Stabilität ist die Abschirmung störender Reize. In dem Kasten ist eine Übersicht über die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten experimentellen Manipulationen und individuellen Unterschiede dopaminerger Aktivität dargestellt. Weitere Erläuterungen finden sich im Text. Polymorphismen: DRD4 = DRD4 Exon III, COMT = COMT $Val^{158}Met$.

In der vorliegenden Arbeit sind vor allem diejenigen konkurrierenden Handlungspfade von Interesse, die sich auf den Umgang mit neuen oder unerwarteten Reizen beziehen. Die hier möglichen Konflikte sollen an einem etwas weniger speziellen Beispiel erläutert werden. Der Fahrer eines Autos im Stadtverkehr ist ständig einer Vielzahl von Reizen ausgesetzt, die für die Lenkung des Fahrzeugs irrelevant sind, wie z.B. ein erzählender Beifahrer oder ein

attraktives Werbeplakat. Da diese Ablenkungsreize den Fahrer von seiner eigentlichen Aufgabe, das Auto sicher durch den Verkehr zu führen, ablenken könnten, muss er versuchen, die Wahrnehmung der Reize zu unterdrücken und auf die wesentlichen Reize des Straßenverkehrs zu fokussieren. Hierzu muss er die zielführenden Handlungspfade gegenüber konkurrierenden abschirmen. Andererseits muss er aber auch in der Lage sein, schnell auf unerwartete Situationen zu reagieren, die für die Bewältigung der Aufgabe wichtig sind. So muss er etwa stark abbremsen, wenn das Auto vor ihm unerwartet zum Stehen kommt oder plötzlich ein Kind auf die Straße läuft. Der Fahrer muss also flexibel auf unerwartete aber relevante Änderungen der Umwelt reagieren und hier die aktuellen Handlungspfade zugunsten anderer aufgeben. Der Fahrer sieht sich also einem Dilemma zweier entgegengesetzter Anforderungen ausgesetzt: Einerseits muss er die gewählten Handlungsalternativen gegen Ablenkung stabilisieren, andererseits muss er flexibel auf relevante Umweltveränderungen oder auch Misserfolg reagieren (Goschke, 2003). Diese beiden Antagonisten, die *Stabilität* und die *Flexibilität* der kognitiven Handlungssteuerung, sind laut Goschke (2003) herausragende Funktionen zielgerichteten, willentlichen Handelns. Zu einem bestimmten Zeitpunkt sind zumeist beide Funktionen in einem gewissen Maß erforderlich. Insofern könnten extreme Flexibilität und extreme Stabilität als die Pole einer einzigen Dimension angesehen werden, die jedoch kaum je erreicht werden. Eine effektive, zielgerichtete Handlung erfordert eine Balance zwischen den beiden Antagonisten, die im Weiteren *Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance* genannt wird (Goschke, 2003). Je nach Anforderung kann eine sinnvolle Handlungssteuerung eher in Richtung Flexibilität oder in Richtung Stabilität tendieren. So kann die Abschirmung der Gespräche von Mitfahrern z.B. im hektischen Berufsverkehr einer Metropole wichtiger sein als auf einem Highway durch die Wüste. Ebenso sind Situationen denkbar, in denen beide Anforderungen in hohem Maße erforderlich sind. Ist die genannte Metropole zum Beispiel unbekannt und man ist auf der Suche nach einer bestimmten Adresse oder hat sich verfahren, ist es – zusätzlich zur Fokussierung auf den Straßenverkehr und der damit einhergehenden Abschirmung irrelevanter Reize – wichtig, flexibel auf relevante Straßenschilder und sonstige mögliche Hinweise zu reagieren. In dieser Situation werden die entgegengesetzten Anforderungen für die handelnde Person deutlich spürbar und können leicht zu einer Überforderung führen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung von Einflussfaktoren auf diese Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance der kognitiven Handlungssteuerung. Als leitende Ausgangshypothese diente dabei ein zentrales Postulat aus der oben bereits erwähnten

Theorie von Miller und Cohen (2001): Laut den Autoren verschiebt eine phasische Ausschüttung von Dopamin, wie sie beispielsweise in Folge einer unerwarteten Belohnung oder neuartiger Reize auftritt, die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance in Richtung Flexibilität. Infolge der Dopaminausschüttung im PFC soll dabei ein Gating-Mechanismus aktiviert werden, der die Aufnahme neuer Informationen in den PFC ermöglicht und somit gegebenenfalls die Auswahl und Durchführung alternativer Handlungspfade bewirken kann (s.o., vgl. Abbildung 1.1). Hierbei wurde eine Wahlreaktionszeitaufgabe von Dreisbach und Goschke (2004) eingesetzt, in der die Flexibilität und die Stabilität der Handlungssteuerung parallel erfasst werden können. Das Paradigma ist in Abbildung 1.2 schematisch dargestellt und soll hier beispielhaft vorgestellt werden (zu Details und Modifikationen, siehe Abschnitte 3.1.2 und 3.3.2). Die Probanden sehen in der Mitte des Bildschirms jeweils eine schwarze und eine weiße Ziffer. Sie sollen auf die schwarze Ziffer achten (Target) und per Tastendruck angeben, ob es sich dabei um eine gerade (linke Taste) oder ungerade Ziffer (rechte Taste) handelt. Die weiße Ziffer ist irrelevant und muss ignoriert werden (Distraktor). Nach 40 Trials erfolgt ein angekündigter Wechsel der Targetfarbe. Die Leistung der Probanden, diesen Wechsel der relevanten Farben zu meistern, wird in Form von *Wechselkosten* erfasst. Hierzu werden die Mittelwerte der fünf Reaktionszeiten nach dem Wechsel vom Mittelwert der fünf Reaktionszeiten vor dem Wechsel abgezogen (vgl. Abbildung 1.2). Eine gute Leistung äußert sich also in geringen Wechselkosten:

$$\text{Wechselkosten} = RT_{\text{5 Trials nach dem Wechsel}} - RT_{\text{5 Trials vor dem Wechsel}}$$

Der Wechsel von Target und Distraktor wird dabei in zwei verschiedenen Weisen variiert: In einer Wechselbedingung (*Perseveration*) wird die vormalige Targetfarbe zur neuen Distraktorfarbe und eine neue Farbe zur neuen Targetfarbe (z.B. grau). In einer zweiten Bedingung (*Ablenkung*) wird die vormalige Distraktorfarbe zur neuen Targetfarbe und eine neue Farbe zur neuen Distraktorfarbe (Abbildung 1.2). Eine hohe *Flexibilität* im Sinne einer Hinwendung zu neuen Reizen sollte sich dabei in der Perseverationsbedingung in geringen Wechselkosten äußern, da es der Lösung der Aufgabe zuträglich ist, sich der neuen Farbe (= neues Target) zuzuwenden. Eine hohe *Stabilität* dagegen sollte sich in der Ablenkungsbedingung in geringen Wechselkosten äußern, da es hier der Lösung der Aufgabe zuträglich ist, die Wahrnehmung der neuen Farbe (= neuer Distraktor) zu unterdrücken. Das Paradigma erfasst also in Form von Reaktionszeiten einerseits eine Tendenz, sich neuen Reizen zuzuwenden (ein Aspekt von Flexibilität) und andererseits eine Tendenz, sich

gegenüber neuen Reizen abzuschirmen (ein Aspekt von Stabilität). Im Folgenden werden die Bezeichnungen „Flexibilität der Handlungssteuerung“, „flexible Handlungssteuerung“ und „kognitive Flexibilität“ vereinfachend synonym verwendet und beziehen sich auf die ausgeführten Teilaspekte der kognitiven Handlungssteuerung (entsprechendes bezogen auf Stabilität). Fasst man die beiden Funktionen der kognitiven Handlungssteuerung Flexibilität und Stabilität als Pole einer einzigen Dimension auf, kann die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance auch in Form der Wechselkostendifferenz auf einen einzelnen Wert reduziert werden, wobei eine hohe Wechselkostendifferenz auf eine hohe Flexibilität und gleichzeitig niedrige Stabilität der Handlungssteuerung hinweist:

$$\text{Wechselkostendifferenz} = \text{Wechselkosten}_{\text{Ablenkung}} - \text{Wechselkosten}_{\text{Perseveration}}$$

Aus Gründen der Teststärke wurde für die Prüfung der zentralen Hypothesen die Wechselkostendifferenz eingesetzt (siehe Abschnitt 3.1.2). Trotzdem sind auch die Wechselkosten getrennt für die beiden Aspekte Flexibilität und Stabilität von großer Bedeutung, da sich eine Verschiebung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance, wie oben beschrieben, in einer *gegenläufigen* Veränderung in den beiden Wechselkosten zeigen sollte. Durch diese Vorhersage ergibt sich innerhalb des Paradigmas eine hervorragende Möglichkeit zur Prüfung der Validität: Eine beobachtete gegenläufige Verschiebung der Wechselkosten in der Perseverations- und Ablenkungsbedingung würde einen wertvollen Hinweis auf die Validität des Paradigmas bei der Erfassung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance bedeuten. Zur begrifflichen Einordnung des beschriebenen Paradigmas ist zu sagen, dass es sich dabei um ein so genanntes *Attentional Set-Shifting* Paradigma (Cools, 2006) handelt, da es die Fähigkeit erfasst, die Aufmerksamkeit auf wechselnde, für das Lösen von Aufgaben relevante Reizkonfigurationen zu lenken und die Handlungssteuerung zielgerichtet anzupassen. Da im vorliegenden Fall der Wechsel der Reizkonfiguration innerhalb einer Dimension stattfindet (hier die Farbe), ist es ein *intradimensionales* Set-Shifting Paradigma.

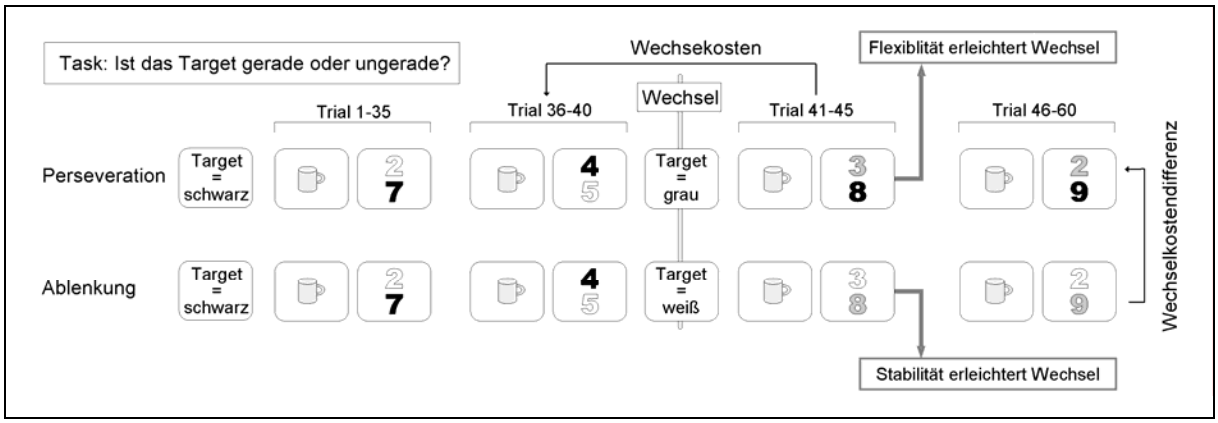


Abbildung 1.2. Paradigma aus Dreisbach und Goschke (2004). Die Aufgabe der Probanden besteht darin, bei zwei verschiedenfarbigen Ziffern durch Tastendruck anzugeben, ob das Target (hier die schwarze Ziffer) gerade ist oder ungerade. Nach 40 Trials erfolgt ein vorher angekündigter Wechsel der Targetfarbe. In einer Wechselbedingung (Perseveration) wird eine neue Farbe zum neuen Target (hier grau) und der vormalige Target-Reiz zum neuen Distraktor, in einer zweiten Bedingung (Ablenkung) wird der vormalige Distraktor-Reiz (hier weiß) zum neuen Target und ein neuer Reiz zum Distraktor. Die Leistung hinsichtlich des Wechsels wird in Form von Wechselkosten (WK) erfasst: $WK = RT_{5\ Trials\ nach\ dem\ Wechsel} - RT_{5\ Trials\ vor\ dem\ Wechsel}$. Eine hohe kognitive Flexibilität soll sich dabei in geringen Wechselkosten bezüglich der Perseverationsbedingung zeigen, eine hohe kognitive Stabilität in geringen Wechselkosten in der Ablenkungsbedingung. Als aggregiertes Maß für die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance kann die Wechselkostendifferenz (WKD) eingesetzt werden: $WKD = Wechselkosten_{Ablenkung} - Wechselkosten_{Perseveration}$. Eine hohe Wechselkostendifferenz spricht dabei für eine hohe Flexibilität und gleichzeitig niedrige Stabilität der kognitiven Handlungssteuerung.

Ausgangspunkt für die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Studien ist die Untersuchung von Dreisbach und Goschke (2004). Die Autoren zeigten im beschriebenen Paradigma vor jedem Trial für 200 ms ein positives Bild aus dem *International Affective Picture System* (IAPS, Lang, Bradley & Cuthbert, 1998), wie beispielsweise ein Bild von einem Robbenbaby oder von lachenden Menschen. Einer Kontrollgruppe wurden neutrale Bilder von Haushaltsgegenständen dargeboten. Diese sind in Abbildung 1.2 durch eine Tasse symbolisiert. Probanden der Bedingung mit positiven Bildern zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe geringere Wechselkosten in der Perseverations- und erhöhte Wechselkosten in der Ablenkungsbedingung (vgl. Abbildung 1.3, Dreisbach & Goschke, 2004). Diese Ergebnisse wurden interpretiert als erhöhte Flexibilität und gleichzeitig erhöhte Ablenkbarkeit infolge des (phasisch) induzierten positiven Affekts. Diese Interpretation stützte sich unter anderem auf einen integrativen Ansatz von Ashby, Isen und Turken (1999), die einen Zusammenhang von Dopamin, positivem Affekt und kognitiver Flexibilität postulieren. Ashby, Valentin und Turken (2002) führen unter anderen Befunde mit dopaminerg wirkenden Substanzen an, die positiven Affekt hervorrufen.

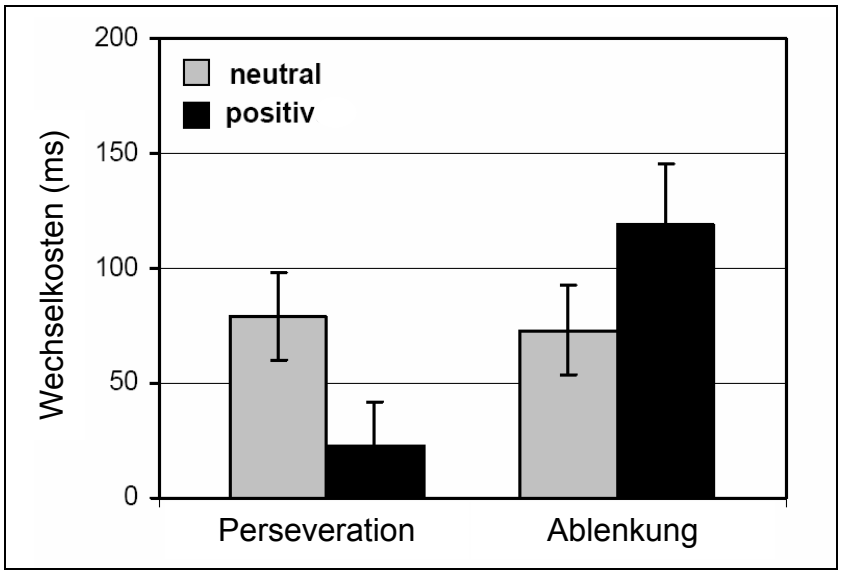


Abbildung 1.3.– Mittlere Wechselkosten in den Wechselbedingungen Perseveration und Ablenkung bei Darbietung neutraler Bilder vs. positiver Bilder in der Studie von Dreisbach und Goschke (2004). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler in Millisekunden.

Dies gilt sowohl für Drogen (Kokain, Amphetamin, siehe auch Grace, 2000) als auch für Dopamin-Agonisten. Dopamin-Antagonisten dagegen verflachten den Affekt (Ashby et al., 2002). Weiterhin beobachtete Schultz (1998) zuverlässig eine phasische Ausschüttung von Dopamin in Reaktion auf Belohnungssignale und unerwartete Belohnung. Als eine Funktion von Belohnung beschrieben er die Auslösung eines positiven Affekts („positive emotional state", Schultz, 1998, S.2). Hinsichtlich des Zusammenhangs eines positiven Affekts mit kognitiver Flexibilität gibt es ebenfalls eine Vielzahl stützender Befunde (z.B. Ashby et al., 1999; Phillips, Bull, Adams & Fraser, 2002). Der positive Affekt wurde dabei häufig durch eine unerwartete Belohnung (z.B. ein unerwartetes Geldgeschenk < 1 $) oder durch lustige Filme induziert (Ashby et al., 1999). Die kognitive Flexibilität bezog sich zumeist auf Aspekte von Kreativität. So zeigten Probanden bei positivem Affekt z.B. vielfältigere Wort-Assoziationen und eine höhere Wortflüssigkeit als bei neutralem Affekt und waren kreativer bei der Suche nach Gemeinsamkeiten und Unterschieden verschiedener Begriffe (Ashby et al., 1999). In Untersuchungen zu Kreativität und Problemlösen zeigten sie in Aufgaben wie beispielsweise dem bekannten „Kerzenproblem"[1] von Duncker (1945) eine bessere Leistung.

[1]Bei diesem Problem soll eine brennende Kerze an einer Holztür befestigt werden. Außer der Kerze erhält man ein Päckchen Streichhölzer und Reißnägel. Nahe liegende Lösungen, wie das Befestigen der Kerze mit den Reißnägeln oder das Fixieren der Kerze mit Wachs, führen hier hier nicht zum Ziel. Allerdings kann die Schachtel mit den Reißnägeln an die Tür gepinnt werden und die Kerze mit Wachs auf der Schachtel, die nun als eine Art Regal dient, befestigt werden. Da eine Streichholzschachtel im Kontext der Kerze eher mit der Funktion des Kerze-Anzündens verbunden wird, kann dieser Lösungsansatz selten beobachtet werden. Duncker (1945) nennt diese Fixierung auf eine bestimmte Funktion eines Gegenstands „funktionale Gebundenheit".

Die funktionale Gebundenheit der Streichholzschachtel als Gelegenheit, die Kerze anzuzünden, ist ein typisches Beispiel für mangelnde Flexibilität beim Lösen eines Problems.

Für die vorliegende Arbeit von besonderer Relevanz ist sind Beobachtungen eines Einflusses dopaminerger Wirkstoffe auf die kognitive Flexibilität in Form von Set-Shifting. So waren beispielsweise Probanden in Set-Shifting-Experimenten nach systemischer Applikation des Dopamin-Antagonisten Sulpirid langsamer im Vergleich zur Plazebogruppe (Mehta, Manes, Magnolfi, Sahakian & Robbins, 2004) und machten mehr Fehler (Mehta, Sahakian, McKenna & Robbins, 1999). Weiterhin führte die Gabe des Dopaminwiederaufnahmehemmers – und damit Dopamin-Agonisten – Methylphenidate zu weniger Fehlern beim Wechseln der relevanten Targetdimension, allerdings bei gleichzeitiger Erhöhung der Reaktionszeiten (Rogers, Blackshaw, Middleton, Matthews, Hawtin, Crowley, Hopwood, Wallace, Deakin, Sahakian & Robbins, 1999). Bei Ratten führte eine Mikroinfusion des Dopamin-Antagonisten Eticlopride im PFC zu längeren Reaktionszeiten hinsichtlich neuer relevanter Targetreize und zu höheren Raten an Perseverationsfehlern, d.h. die Ratten beharrten auf den vormals relevanten Targetreizen, die nach dem Regelwechsel irrelevant geworden waren (Floresco, Magyar, Ghods-Sharifi, Vexelman & Tse, 2006). Die dargestellten Befunde sprechen für einen Einfluss dopaminerger Aktivität auf die kognitive Flexibilität, wobei sich angesichts der unterschiedlichen Ergebnisse bezogen auf Fehler und Reaktionszeiten bereits die Notwendigkeit einer differenzierteren Betrachtung andeutet. In Abschnitt 2.3.2 werden außerdem differenzierende Einflüsse hinsichtlich weiterer Dopamin-Liganden angeführt. Wenngleich die Befundlage hier also noch keine eindeutigen Rückschlüsse auf die detaillierten physiologischen Prozesse der Beeinflussung gestattet, so spricht sie doch deutlich für eine dopaminerge Beeinflussung des Set-Shifting. Demnach erscheint die Untersuchung der kognitiven Flexibilität auch im Bereich stabiler interindividueller Unterschiede hinsichtlich der Dopaminaktivität Erfolg versprechend. Dies würde eine Ausweitung auf eine weitere Untersuchungsebene bedeuten, was einerseits deshalb sinnvoll ist, da die Stabilität des Zusammenhangs von Dopamin und Flexibilität dann in einem weiteren Kontext geprüft werden kann. Andererseits ergibt sich die Chance, zusätzliche Hinweise auf die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen zu entdecken (s.u.). Auf der Ebene genetischer Unterschiede zeigte sich ein Zusammenhang der kognitiven Flexibilität mit einem Gen, das ein Dopamin abbauendes Enzym exprimiert, die Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Bei Trägern des Val/Val-Genotyps im COMT Val^{158}Met Polymorphismus wurde sowohl ein

besonders effizienter Dopamin-Abbau als auch wiederholt eine verminderte kognitive Flexibilität beobachtet (Egan, Goldberg, Kolachana, Callicott, Mazzanti, Straub, Goldman & Weinberger, 2001; Malhotra, Kestler, Mazzanti, Bates, Goldberg & Goldman, 2002). Dieser Polymorphismus wurde in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Leistung im beschriebenen Set-Shifting-Paradigma untersucht.

Eine weitere, für die vorliegende Arbeit entscheidende, Linie zusammenhängender Evidenz bezieht sich auf Theorien und Befunde zum Zusammenhang von Dopamin und der Reaktivität auf Neuheit. Wie oben bereits erwähnt erfasst das hier eingesetzte Paradigma einen Teilaspekt der kognitiven Handlungssteuerung, der sich auf die Hinwendung zu neuen Reizen bezieht. In einer Vielzahl biopyschologisch orientierter Persönlichkeitstheorien wird Dopamin eine wichtige Rolle bei der Annäherung an neue und appetitive Reize zugeschrieben (Brocke, Hennig & Netter, 2004; siehe auch Strobel, 2005). In einer dieser Theorien postuliert beispielsweise Cloninger (1987) eine dopaminerge Grundlage der Persönlichkeitseigenschaft Novelty Seeking, in der Personen mit hohen Werten unter anderem durch eine erhöhte Reaktivität auf neue Reize gekennzeichnet sind. Als empirische Stützung des Postulats führt Cloninger (1987) unter anderem Befunde an, bei denen nach Gabe von Dopamin-Agonisten ein erhöhtes Expolationsverhalten beobachtet wurde, während Dopamin-Antagonisten und Läsionen dopaminrelevanter Hirnregionen das Gegenteil bewirkten. Im Jahre 1996 zeigten sich in zwei der ersten molekulargenetischen Befunden im Bereich der Persönlichkeitspsychologie ein Zusammenhang zu einem Gen, das den Dopaminrezeptor vom Subtyp 4 exprimiert (Ebstein, Novick, Umansky, Priel, Osher, Blaine, Bennett, Nemanov, Katz & Belmaker, 1996; Benjamin, Li, Patterson, Greenberg, Murphy & Hamer, 1996): Bei Personen, die das 7-repeat Allel des DRD4 Exon III Polymorphismus' aufwiesen, zeigten sich höhere Werte in Novelty Seeking. Unter anderem diese Befunde lösten eine gewaltige Welle molekulargenetischer Studien aus, die bis heute andauert und bislang eine relativ heterogene Befundlage erbrachte. Hinsichtlich Novelty Seeking und DRD4 Exon III Polymorphismus zeigten sich sowohl bestätigende Befunde (z.B. Strobel, Wehr, Michel & Brocke, 1999) als auch misslungene Replikationen (z.B. Strobel, Lesch, Hohenberger, Jatzke, Gutzeit, Anacker & Brocke, 2002). In einer Metaanalyse von Kluger, Siegfried und Ebstein (2002) schlussfolgerten die Autoren, dass es keinen Haupteffekt gebe, sondern die Effekte von anderen Einflussfaktoren moderiert würden. Übereinstimmend mit dieser Vermutung ist der replizierte Befund einer Interaktion des DRD4 Exon III Polymorphismus' mit zwei weiteren Polymorphismen (Benjamin, Osher, Kotler, Gritsenko, Nemanov, Belmaker & Ebstein, 2000;

Strobel, Lesch, Jatzke, Paetzold & Brocke, 2003). Ein weiterer möglicher Grund für den ausbleibenden Haupteffekt könnte die breite Konzeption des Traits Novelty Seeking sein. So wäre es möglich, dass nur einzelne Verhaltensaspekte dieses Konstrukts dopaminerg beeinflusst werden und die übrigen Aspekte in den Assoziationsstudien unsystematische Fehlervarianz produzieren und somit den vermutlich sowieso geringen Effekt verdecken. Eine mögliche Lösung dieses Problems bietet sich in der Untersuchung enger umgrenzter Verhaltensaspekte der Reaktivität auf Neuheit. Die Erfassung der Reaktivität auf neue handlungsrelevante Reize als Teilaspekt der kognitiven Handlungssteuerung im oben beschriebenen Paradigma von Dreisbach und Goschke (2004) stellt einen solchen eng definierten Verhaltensaspekt dar. Aufgrund der oben dargestellten Hinweise auf eine dopaminerge Grundlage genau dieses Verhaltensaspekts stellte der DRD4 Exon III Polymorphismus einen viel versprechenden Prädiktor für die vorliegenden Studien dar. In der ersten hier dargestellten Studie wurde außerdem mit der Novelty P3 Komponente des akustisch evozierten Potenzials ein zusätzlicher eng umgrenzter Verhaltensaspekt der Reaktivität auf Neuheit untersucht (Strobel, Debener, Anacker, Müller, Lesch & Brocke, 2004). Hierbei wurde speziell die hirnelektrische Antwort auf neue Geräusche erfasst. Es zeigte sich ein Interaktionseffekt des DRD4 Exon III Polymorphismus' mit einem weiteren auch für die vorliegenden Studien relevanten Prädiktor, der spontanen Lidschlagrate (EBR). Dieser letzte Prädiktor, sowie die übrigen untersuchten Einflussfaktoren der vorliegenden Arbeit, sollen im Folgenden innerhalb eines Gesamtüberblicks über die hier dargestellten Studien kurz vorgestellt werden.

Die in der vorliegenden Arbeit zusammengefassten drei Studien entstanden innerhalb eines Kooperationsprojekts der Professuren für Allgemeine und Differentielle Psychologie an der TU Dresden. Hierbei wurde die Expertise aus Forschungsschwerpunkten der beiden Arbeitsgruppen zusammengeführt, die sich unter anderem auf die Themenbereiche *Positiver Affekt und Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance* in der erstgenannten sowie *Dopamin und Reaktivität auf Neuheit* in der zuletzt genannten Professur beziehen. Dabei ergänzten sich die beiden Schwerpunkte und damit verbundene offenen Fragen in idealer Weise und konvergierten in der hier untersuchten Fragestellung. Während in der Professur für Allgemeine Psychologie nach Belegen für die dopaminerge Vermittlung des beobachteten Zusammenhangs von positiver Stimmung und kognitiver Flexibilität gesucht wurde (Dreisbach und Goschke, 2004), beschäftigte sich die Professur für Differentielle Psychologie mit der systematischen Suche nach Endophänotypen (s.u., Abbildung 1.4) der Reaktivität auf

Neuheit, die ein Bindeglied bilden könnten zwischen dopaminergen Korrelaten auf der biologischen Ebene und Persönlichkeitseigenschaften zur Reaktivität auf Neuheit auf der Verhaltensebene (z.B. Strobel et al., 1999). Die Ergebnisse der hier vorgestellten drei aufeinander aufbauenden Studien wurden jeweils bereits publiziert oder zur Publikation eingereicht. Die Arbeit ist demnach als publikationsbasierte Dissertation konzipiert. Die Inhalte der Publikationen werden hier zusammenhängend dargestellt und in einen gemeinsamen theoretischen und empirischen Kontext eingebettet. Dabei gehen die theoretischen Ausführungen und die Darstellung der Ergebnisse über die Inhalte der Publikationen hinaus. Allerdings wurde versucht, die Darstellung auf das Wesentlichste konzentriert zu halten. Im Anschluss an die Einleitung werden in Kapitel 2 biologische Grundlagen von Dopamin dargestellt, insofern sie für das Verständnis der vorliegenden Arbeit relevant erscheinen. Außerdem werden die oben bereits erwähnten Verhaltenskorrelate dopaminerger Aktivität näher erläutert und durch weitere Korrelate und Befunde ergänzt. In Kapitel 3 werden darauf basierend für die Studien I bis III jeweils die Fragestellungen entwickelt und anschließend die Methoden und Ergebnisse dargestellt. In Kapitel 4 werden die drei Studien dann zusammenfassend diskutiert und Überlegungen zu Potenzialen des Forschungsgebiets und möglichen Anschlussuntersuchungen angestellt.

Im Zentrum der Arbeit lag, wie bereits angedeutet, folgende *Kernthese* aus der Arbeit von Miller und Cohen (2001): Eine Ausschüttung von Dopamin erhöht die Bereitschaft im PFC, neue Informationen aufzunehmen und gegebenenfalls aktuelle Regeln und Ziele zu ändern. Dies bedeutet eine Verschiebung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance der kognitiven Handlungssteuerung in Richtung Flexibilität. Zur Prüfung dieses, im Folgenden teilweise vereinfachend auch „Dopamin-Hypothese“ genannten, Postulats wurden in *Studie I* (Dreisbach, Müller, Goschke, Strobel, Schulze, Lesch & Brocke, 2005) die bereits erwähnten Polymorphismen COMT Val^{158}Met und DRD4 Exon III und die spontane Lidschlagrate (EBR) untersucht. Bei der Lidschlagrate handelt es sich um einen bislang insbesondere im klinischen Kontext eingesetzten Prädiktor dopaminerger Aktivität. Hier ergibt sich die vermutete Verbindung zur kognitiven Flexibilität über die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS, siehe Abschnitt 2.3.2) sowie über Morbus Parkinson und Stereotypes Verhalten bei Patienten mit mentaler Retardierung (siehe Abschnitt 2.3.1). Im nichtklinischen Bereich liegen zur Lidschlagrate bereits vereinzelt ermutigende Befunde im Zusammenhang interindividueller Unterschiede vor (z.B. Pauls, Wacker & Crost, 2005; Wacker, 2005). Da dieser Prädiktor dopaminerger Aktivität noninvasiv und sehr effizient zu

erfassen ist, erscheint sein Einsatz im Sinne der Probanden und des Versuchsdesigns als äußerst gewinnbringend. Deshalb bestand ein weiteres wichtiges Ziel der ersten Studie und der gesamten vorliegenden Arbeit darin, die Validität und Nützlichkeit der Lidschlagrate im nichtklinischen Kontext weiter zu untermauern. Das oben eingeführte Paradigma hat dabei den großen Vorteil, dass sich Verschiebungen in der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance in gegenläufigen Veränderungen der Wechselkosten äußern sollten. Hierdurch lassen sich eventuelle Leistungsunterschiede hinsichtlich der dopaminrelevanten Variablen mit größerer Sicherheit tatsächlich auf den Unterschied in der Handlungssteuerung und nicht auf andere Faktoren, wie beispielsweise Motivation oder Konzentration, zurückführen.

In *Studie II* (Müller, Dreisbach, Brocke, Lesch, Strobel & Goschke, 2007) sollten die signifikanten Effekte aus Studie I an einer unabhängigen Stichprobe repliziert werden. Außerdem wurde hier als weiteres Korrelat dopaminerger Aktivität das Geschlecht eingesetzt. Zur Erhöhung der Teststärke wurden hierfür die Stichproben aus den Studien I und II zusammengefasst, um auch Effekte geringerer Größe entdecken zu können. Schließlich sollte innerhalb eines multiplen Vorhersagemodells der Beitrag der einzelnen Prädiktoren im Kontext der übrigen Prädiktoren untersucht werden. In *Studie III* (Müller, Dreisbach, Goschke, Hensch, Lesch, & Brocke, eingereicht) wurde eine experimentelle Manipulation der Dopaminaktivität implementiert, um die Vermutung der Rolle von Dopamin als vermittelnde Substanz der in den Studie I und II gefundenen Zusammenhänge zu erhärten und weitere Einflussfaktoren zu explorieren. Hierzu wurde das beschriebene Paradigma mit einem Paradigma zur potenziellen Belohnung von Kirsch, Schienle, Stark, Sammer, Blecker, Walter, Ott, Burkart und Vaitl (2003) kombiniert. Kirsch und Kollegen beobachteten bei Darbietung eines Signals potenzieller Belohnung eine stabile Aktivierung in dopaminrelevanten Regionen, die als phasische Dopamin-Ausschüttung interpretiert werden kann (Schultz, 1998). Die Modifikation des Paradigmas ermöglichte außerdem die Untersuchung der in den Studien I und II geprüften Dopamin-Hypothese von Miller und Cohen (2001) in einem erweiterten theoretischen Kontext. In einem integrierenden Ansatz postulierten Cohen und Kollegen (2004) neben der erwähnten Flexibilisierung der kognitiven Handlungssteuerung durch eine Dopaminausschüttung im PFC einen weiteren Pfad der Beeinflussung: Infolge einer hohen eingeschätzten Nützlichkeit einer Handlung erwarten die Autoren eine über das noradrenerge System vermittelte Stabilisierung der Handlungssteuerung (vgl. Abschnitt 2.2.4, Abbildung 2.4). Im Falle einer Aussicht auf eine durch eine bestimmte Handlung erreichbare Belohnung (wie in Kirsch et al., 2003) müssten laut der Theorie beide die

Handlungssteuerung beeinflussenden Pfade aktiviert werden: Die Darbietung eines Signals potenzieller Belohnung sollte einerseits eine Ausschüttung von Dopamin bewirken (Schultz, 1998) und andererseits die Einschätzung hoher Nützlichkeit nach sich ziehen (Aston-Jones & Cohen, 2005). Das beschriebene Set-Shifting-Paradigma bietet durch die mögliche Trennung von Flexibilität und Stabilität hervorragende Möglichkeiten, zu untersuchen, welcher der beiden in diesem Fall vermutlich gegensätzlichen Prozesse hier dominieren könnte. Zur Exploration von Randbedingungen, die in diesem speziellen Fall der potenziellen Belohnung eher eine Flexibilisierung oder eher eine Stabilisierung begünstigen, wurden außerdem mögliche Moderatoren erhoben. Hierzu gehörten beispielsweise die Herzratenveränderung bei Darbietung des Belohnungsreizes und das subjektive Erleben des Experiments.

Abbildung 1.4 zeigt exemplarisch für drei der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Prädiktoren dopaminerger Aktivität einen schematischen Überblick über einige vermutete Zusammenhänge. Dargestellt sind Zusammenhänge der spontanen Lidschlagrate (EBR), des DRD4 Exon III Polymorphismus und der potenziellen Belohnung. Diese Variablen sind durch dicke Linien mit den abhängigen Variablen Flexibilität und Stabilität der kognitiven Handlungssteuerung verbunden. Die meisten übrigen Variablen wurden ebenfalls bereits angesprochen, alle werden in Kapitel 2 näher erläutert. Abbildung 1.4 soll einen Einblick in die Vernetzung der dopaminrelevanten Variablen geben, die sich aus verschiedenen Theorien und Befunden zusammensetzt. Außerdem veranschaulicht die Abbildung die forschungsstrategische Einordnung der vorliegenden Arbeit. Hierzu sind in der rechten Spalte die Untersuchungsebenen dargestellt, denen die Variablen zugeordnet werden können. Angelehnt an Zuckerman (1994) wird davon ausgegangen, dass sich genetische Variationen über verschiedene Ebenen bis hin zum offenen Verhalten – in diesem Fall dem Ausfüllen eines Fragebogens – fortpflanzen. Diese kausale Kette aufeinander folgender Prozesse wird auch als verhaltensgenetischer Pfad bezeichnet (z.B. Brocke, Müller & Strobel, 2006b). Die einzelnen Prozesse entstehen dabei jeweils durch eine komplexe Interaktion von Person- und Umweltvariablen.

Da die Ebene des offenen bzw. selbst eingeschätzten Verhaltens häufig eine Vielzahl zusätzlicher für die jeweilige Fragestellung irrelevanter Einflüsse beinhaltet, werden innerhalb des so genannten *Endophänotypenansatzes* Variablen auf den Ebenen unterhalb der „offenen Phänotypen“ als abhängige Variablen eingesetzt (Brocke et al., 2006b, vgl. Abbildung 1.4). Endophänotypen beschreiben in der Regel unbewusste Prozesse und haben häufig einen sehr

eng definierten Anwendungsbereich. Die spezifische Eingrenzung der Verhaltensweisen, für die ein bestimmtes biologisches System oder einzelne biologische Indikatoren eine Erklärungsgrundlage bildet, ist sowohl inhaltlich als auch statistisch sinnvoll. Im Vergleich zu Fragebogendaten von Persönlichkeitseigenschaften mit einem breiten Anwendungsbereich ist bei enger definierten Verhaltensweisen eine deutlich verringerte Fehlervarianz zu erwarten. Zusätzlich kann die Verringerung der Distanz zwischen Endophänotyp und genetischer Variation die Anzahl möglicher Einflussfaktoren – und somit ebenfalls die Fehlervarianz – verringern. In der Summe werden deshalb beim Einsatz von Endophänotypen größere Effekte erwartet, die wiederum die Teststärke und somit die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass tatsächlich vorhandene Effekte signifikant werden. Angesichts der häufig kleinen Effekte in der Psychologie und insbesondere auch in der Molekulargenetik individueller Unterschiede (Plomin, 1995) kann diese Erhöhung der Teststärke von entscheidender Bedeutung für die erfolgreiche Entdeckung und Replikation von Befunden sein. Diese Problematik wurde oben im Zusammenhang mit dem DRD4 Exon III Polymorphismus bereits angesprochen. Dementsprechend sind die in der vorliegenden Arbeit eingesetzten dopaminrelevanten unabhängigen und auch abhängigen Variablen fast ausschließlich auf der genetischen oder der endophänotypischen Ebene lokalisiert. Hierdurch sollte also die Chance maximiert werden, durch die erhobenen Variablen einen substantiellen Beitrag der Gesamtvarianz in der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance der kognitiven Handlungssteuerung aufklären zu können. Dieses Prinzip bewährte sich bereits in einer Reihe jüngerer Arbeiten zu anderen Endophänotypen (Strobel et al., 2004; Brocke, Armbruster, Müller, Hensch, Jacob, Lesch, Kirschbaum & Strobel, 2006a; Hensch, Wargelius, Herold, Lesch, Oreland & Brocke, 2006). Ein weiterer Gesichtspunkt, der bei der Auswahl der Prädiktoren eine Rolle gespielt hat, ist die systematische Multimodalität (Brocke, 2004). Es handelt sich dabei um die theoriegeleitete Einbeziehung mehrerer Untersuchungsebenen (vgl. Abbildung 1.4). Laut Brocke (2004) ist der entscheidende Vorteil systematischer Multimodalität, dass Befunde auf der einen Ebene wertvolle Hinweise zur Beantwortung offener Fragen auf einer anderen Ebene leisten können. Während auf der biochemischen Ebene hinsichtlich der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance bereits eine Reihe von Befunde vorliegt, wurden bis auf die Verhaltensebene die übrigen Ebenen nur selten einbezogen, wobei mit Verhaltensebene hier vereinfachend der Bereich ab der Konditionierungsebene bezeichnet werden soll. Wie aus Abbildung 1.4 ersichtlich wird, beziehen sich die oben genannten potenziellen Prädiktoren dopaminerger Aktivität in Bezug auf die kognitive Handlungssteuerung auf die übrigen

dargestellten Untersuchungsebenen. In der vorliegenden Arbeit wurde also sowohl das Prinzip der Endophänotypen als auch das Prinzip der systematischen Multimodalität realisiert.

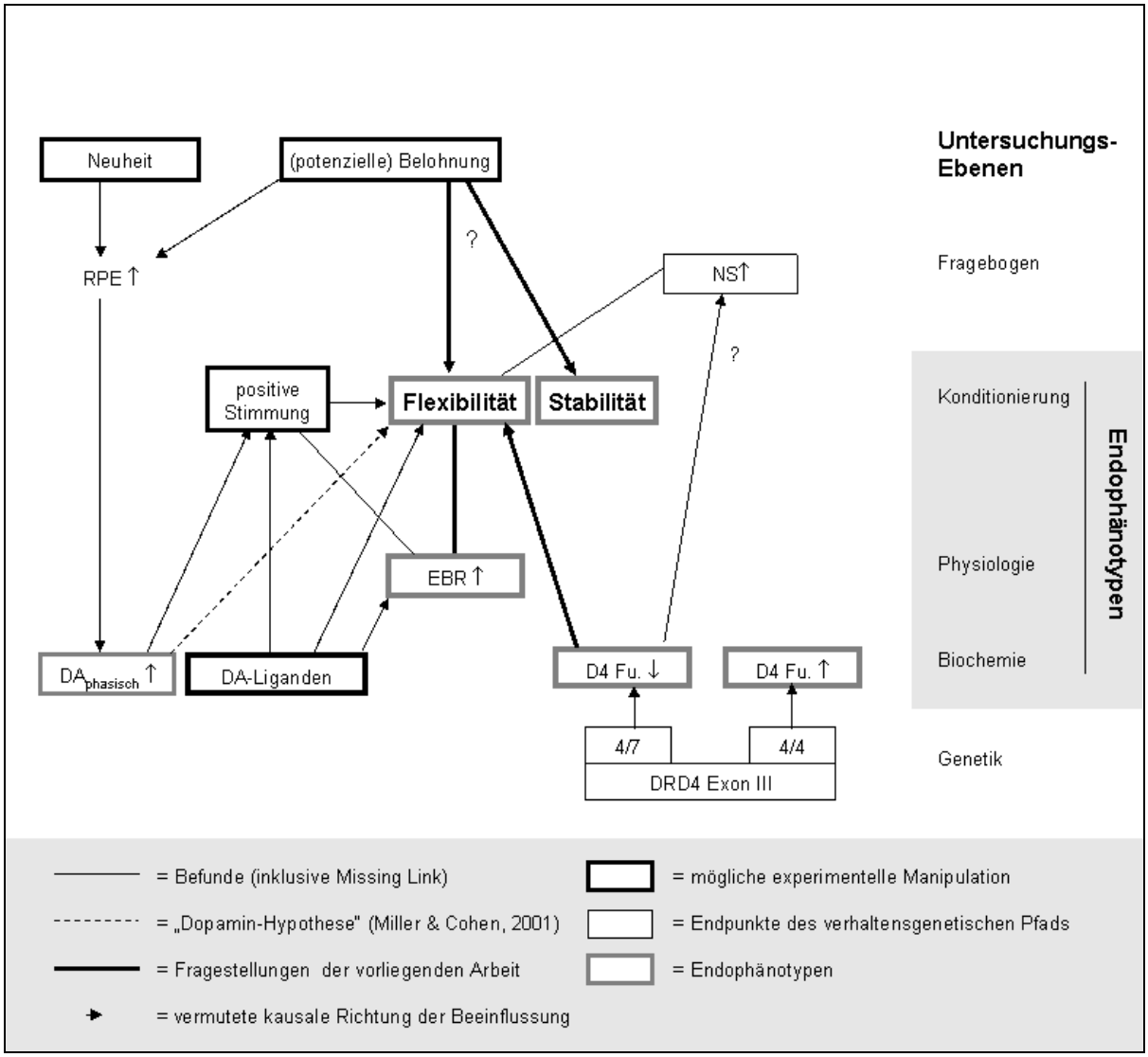


Abbildung 1.4. Schematische Darstellung möglicher Einflüsse dopaminrelevanter Variablen auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance. Dargestellt sind u.a. die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Prädiktoren spontane Lidschlagrate (EBR), DRD4 Exon III Polymorphismus mit den Genotypen 4/4 und 4/7 und die potenzielle Belohnungsintervention. Auf der rechten Seite sind die relevanten Untersuchungsebenen des verhaltensgenetischen Pfads dargestellt. Zu Einzelheiten siehe Text. DA = Dopamin, RPE = Reward Prediction Error = eingetretene Belohnung – erwartete Belohnung, D4 Fu. = Funktion des Dopaminrezeptors vom Subtyp 4.

2 Dopamin und kognitive Handlungssteuerung

2.1 Physiologische Grundlagen dopaminerger Aktivität

Dopamin, oder Hydroxythyramin, fungiert im zentralen Nervensystem (ZNS) als Neurotransmitter, d.h. es gibt die elektrischen Signale eines Neurons (chemisch) an ein nachfolgendes Neuron weiter (vgl. Abbildung 2.1). Dopamin gehört, ebenso wie Noradrenalin und Adrenalin, zur Gruppe der Katecholamine. Obwohl die Katecholamine nur ca. 1-2% der Neurotransmitter im ZNS ausmachen, sind sie von großer Relevanz für Verhaltensweisen in den Bereichen Motorik, Emotion und Kognition (Birbaumer & Schmidt, 2003). Aufgrund ihrer ähnlichen molekularen Struktur werden die Katecholamine zusammen mit Serotonin der Familie der Monoamine zugeordnet (Carlson, 2004). Neben der Beeinflussung der in der vorliegenden Arbeit behandelten kognitiven Prozesse, spielen Monoamine u.a. eine große Rolle bei der Entwicklung verschiedener psychischer Störungen (z.B. Schizophrenie) und sind Ansatzpunkt vieler psychotroper Medikamente (z.B. Antipsychotika) und Drogen (z.B. Alkohol, Kokain, Amphetamin). Die folgende Darstellung einiger Grundlagen zur Verteilung und Funktion von Dopamin im ZNS beschränkt sich auf Charakteristika, die für das Verständnis der nachfolgend erläuterten Theorien und Studien notwendig erscheinen. Eine ausführliche Darstellung findet sich z.B. bei DiChiara (2002) oder Giertler (2003).

2.1.1 Projektionsbahnen der Dopaminsysteme

Ein Neurotransmittersystem bezeichnet „alle Neurone (inklusive Soma, Axone, Dendriten und Synapsen) und deren präsynaptische Verbindungen, die einen bestimmten Transmitter oder eine bestimmte Kombination von Transmittern (z.B. Dopamin und Noradrenalin) zur Kommunikation mit anderen Zellen und Dendriten benutzen“ (Birbaumer & Schmidt, 2003, S. 477). Auf Grundlage der Ursprungs- und Zielgebiete werden verschiedene Dopaminsysteme unterschieden. Die Bezeichnungen und die beteiligten Strukturen der Systeme sind dabei uneinheitlich (Giertler, 2003). Für die Belange der vorliegenden Arbeit erscheint eine häufig getroffene Unterscheidung in nigrostriatales, mesolimbisches und mesocorticales Dopaminsystem sinnvoll.

Ursprung des *nigrostriatalen* Dopamin-Systems ist die substantia nigra im Mesencephalon. Die Bezeichnung „nigra“ ist auf die auffällige, braunschwarze Pigmentierung dieser Struktur

zurückzuführen (Giertler, 2003). Von der substantia nigra aus projizieren die dopminergen Neurone v.a. in den dorsalen Bereich der Basalganglien, genauer, in den Nucleus caudatus, das Putamen und den Globus pallidus. Nucleus caudatus und Putamen bilden zusammen das *Striatum* („Streifenkörper“) und geben damit dem Zielgebiet der dopaminergen Axone des nigrostriatalen Dopamin-Systems ihren Namen. Dieses Dopaminsystem spielt eine wichtige Rolle bei der motorischen Bewegungsinitation und –koordinierung sowie bei der Regulation des Muskeltonus durch die Basalganglien, deren Ausfall sich u.a. in der Parkinson-Krankheit manifestiert (Giertler, 2003)

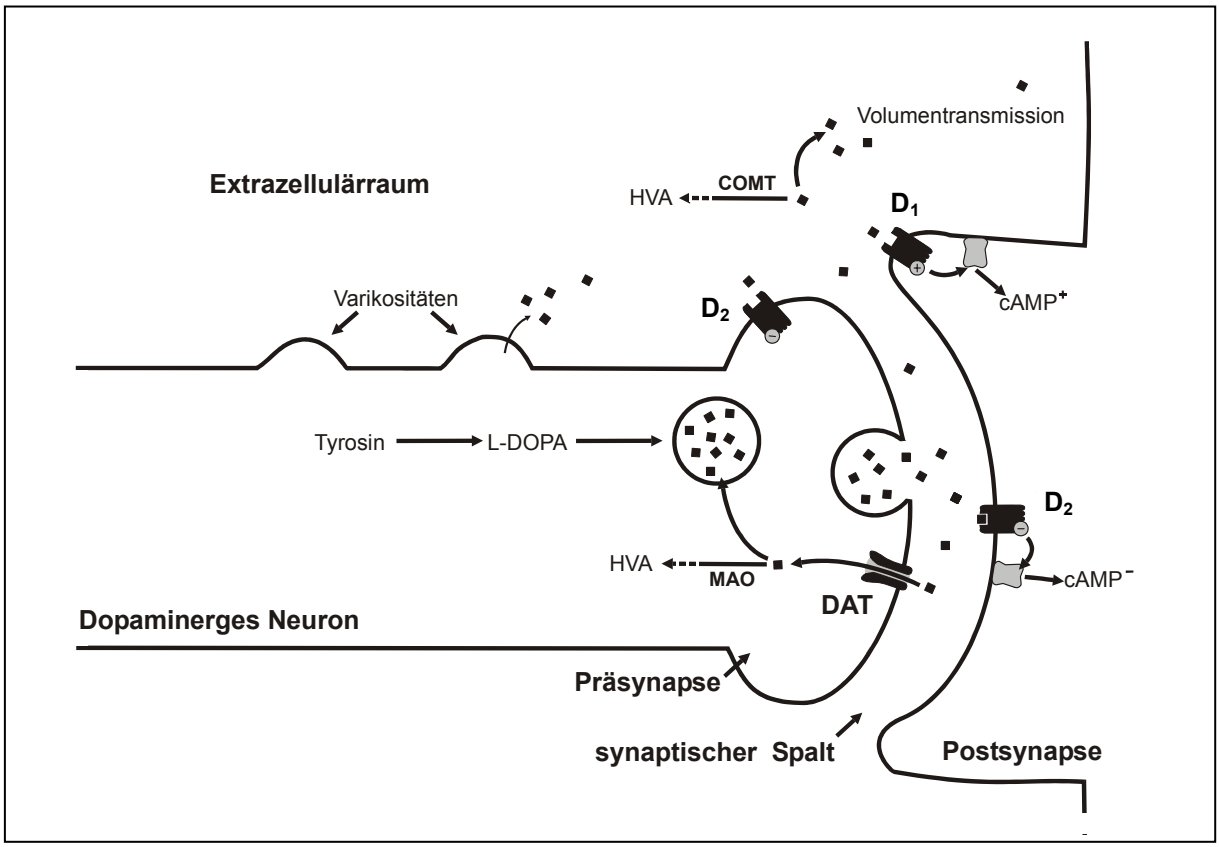


Abbildung 2.1. Dopamin-Synapse und Prozesse dopaminerger Neurontransmission. Links ist das präsynaptische Neuron zu sehen und rechts die Postsynapse. Die dargestellten Prozesse der Synthese von Dopamin, der Ausschüttung in den synaptischen Spalt und den Extrazellulärraum, der Aktivierung von Dopaminrezeptoren und des enzymatischen Abbaus von Dopamin werden im Text näher erläutert. D_1, D_2 = Dopaminrezeptoren vom Typ 1 und 2, L-DOPA = 3,4-Dihydroxyphenylalanin, cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat, COMT = Catechol-O-Methyltransferase, DAT = Dopamintransporter, MAO = Monoaminooxidase, HVA = Homovanillinsäure. (Angelehnt an Birbaumer & Schmidt, 2003; Grace, 2000).

Die dopaminergen Neurone des *mesolimbischen* und *mesocorticalen* Dopamin-Systems entspringen dem ventralen tegmentalen Areal (VTA), einer ventral der substantia nigra liegenden Struktur im Mesencephalon. Die Axone des mesolimbischen Dopamin-Systems

innervieren Teile des limbischen Systems und dabei u.a. den Nucleus Accumbens (NAc), die Amygdala und den Hippocampus (Carlson, 2004). Das mesocorticale System projiziert in kortikale Areale. Hierbei wird insbesondere auch der präfrontale Kortex (PFC) inklusive orbitofrontalem (OFC), dorsolateralem präfrontalen Kortex (DLPFC) und anteriorem cinguläre Kortex (ACC) erreicht. Laut Birbaumer und Schmidt (2003) befinden sich die dopaminergen Synapsen dabei insbesondere in den Kortex-Schichten I, V und VI. Das mesolimbische und das mesocorticale Dopamin-System spielen u.a.eine entscheidende Rolle bei der Verarbeitung von Belohnungsreizen, beim Lernen und hinsichtlich der Handlungssteuerung (Seamans & Yang, 2004). Außerdem werden hier die Ursachen für die kognitiven Defizite von Schizophrenie-Patienten vermutet (Birbaumer & Schmidt, 2003).

2.1.2 Dopaminerge Neurotransmission: Rezeptoren und Metabolismus

Der chemische Prozess der Neurotransmission durch Dopamin ist in Abbildung 2.1 schematisch dargestellt. In der Präsynapse, dem sogenannten Endknopf, wird zunächst Dopamin über verschiedene enzymatische Schritte synthetisiert. Ausgangsmolekül ist hierbei die essentielle Aminosäure Tyrosin, die in L-DOPA und schließlich Dopamin umgewandelt wird[2] (Carlson, 2004). Dopamin wird dann in Vesikeln gespeichert und – in Reaktion auf ein eintreffendes Aktionspotential – in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Dort diffundiert es zunächst v.a. in Richtung der postsynaptischen Rezeptoren, die sich auf der Postsynapse, also der nachgeschalteten Nervenzelle, befinden. Das Dopamin heftet sich an den Rezeptoren an und aktiviert sie hierdurch.

Bei den Dopaminrezeptoren handelt es sich um sogenannte *metabotrope* Rezeptoren, die ihre Wirkung indirekt entfalten. Es wird also nicht wie bei ionotropen Rezeptoren direkt ein Ionenkanal geöffnet, sondern es wird intrazellulär eine biochemische Kettenreaktion in Gang gesetzt: Die Stimulation eines exzitatorischen Rezeptors aktiviert ein erregendes G-Protein, das sich an der Innenseite der Zellmembran in der Nähe des Rezeptors befindet. Das G-Protein seinerseits aktiviert ein Enzym, das daraufhin einen sekundären Botenstoff produziert. Dieser second messenger diffundiert zu nahegelegenen Ionenkanälen, heftet sich dort an und öffnet diese. Die Stimulation eines inhibitorischen Rezeptors aktiviert dagegen hemmende G-Proteine, die ihrerseits die second-messenger-Produktion vermindern (Giertler, 2003). Im Vergleich zu der schnellen ionotropen Weiterleitung eines Signals, erfordert die metabotrope

[2] In Neuronen des Noradrenalin-Systems wird in einem weiteren Schritt aus Dopamin Noradrenalin gebildet.

Weiterleitung mehr Zeit, erzielt aber eine länger anhaltende Wirkung (Carlson, 2004). Ein bedeutender second messenger, der z.B. auch über Dopaminrezeptoren produziert wird, ist das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP). Neben der Öffnung von Ionenkanälen kann cAMP weitreichende zelluläre Vorgänge auslösen, wie z.B. die Expression spezifischer Gene.

Aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkung werden Dopaminrezeptoren in exitatorische (*Typ D_1*) und inhibitorische (*Typ D_2*) Dopaminrezeptoren eingeteilt. Die Bindung an D_1-Rezeptoren führt zu einer Erhöhung der cAMP-Konzentration und damit zu einer Erregung des Neurons, die Bindung an D_2-Rezeptoren führt dagegen zu einer Reduktion der cAMP-Konzentration und damit zu einer Inhibierung (Giertler, 2003). Zusätzlich zu dieser Unterscheidung können die Dopaminrezeptoren außerdem hinsichtlich ihrer Affinität, also ihrer Bindungsbereitschaft zu Dopamin, unterschieden werden. In Tabelle 2.1 sind die Subtypen der Dopaminrezeptoren und ihre mittlere Affinität dargestellt.

Tabelle 2.1. Verschiedene Dopaminrezeptorfamilien mit Affinität und Wirkung (modifiziert nach Giertler 2003)

	Rezeptorfamilie D_1		Rezeptorfamilie D_2		
Rezeptor-Subtyp	D_1	D_5	D_2	D_3	D_4
Affinität zu Dopamin K_d [nM][a]	2340	228	1705	27	450
Wirkung	exzitatorisch	exzitatorisch	inhibitorisch	inhibitorisch	inhibitorisch
Zelluläre Effekte	cAMP↑	cAMP↑	cAMP↓	cAMP↓	cAMP↓

[a] Dissoziationskonstante K_d: geringe Werte weisen auf eine hohe Affinität von Neurotransmitter und Rezeptor hin. D = Dopaminrezeptor, cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat.

Auf der Ebene der Subtypen wurden bislang zwei Rezeptoren der D_1-Rezeptorfamilie (D_1, D_5) und drei Rezeptoren der D_2-Rezeptorfamilie (D_2, D_3, D_4) beobachtet (Seeman & Van Tol, 1994). Die Bezeichnungen D_1 und D_2 beziehen sich im Weiteren, wenn nicht anders erwähnt, auf die Rezeptorfamilien. Während D_2- sowohl post- als auch präsynaptisch vorkommen, sind Rezeptoren vom Typ D_1 offenbar nur postsynaptisch zu beobachten (Carlson, 2004). Die präsynaptischen Rezeptoren werden auch Autorezeptoren genannt, da sie die Feuerrate des dopaminergen Neurons selbst beeinflussen. D_2-Autorezeptoren hemmen also die Aktivierung oder Aktivierbarkeit des jeweiligen dopaminergen Neurons.

Nach erfolgter Bindung mit einem Rezeptor löst sich das Dopamin-Molekül wieder vom Rezeptor und wird aus dem synaptischen Spalt entfernt. Hierfür gibt es zwei verschiedene Wege. So kann das Dopamin-Molekül einerseits über Transporter-Proteine zurück in die Präsynapse transportiert werden (vgl. Abbildung 2.1). In der Präsynapse wird das Dopamin dann entweder wieder in Vesikeln gespeichert oder von dem Enzym Monoaminooxidase (MAO) zersetzt und über weitere enzymatische Schritte in Homovanillin-Säure (HVA) umgewandelt. Die Wiederaufnahme läuft u.a. über den *Dopamintransporter* (DAT), allerdings kann Dopamin auch von anderen Transportern wieder aufgenommen werden. So wird Dopamin z.B. im PFC zu einem großen Teil durch den Noradrenalintransporter (NET) aufgenommen und nur zu ca. 40% durch den DAT. Im Striatum dagegen ist der DAT für 95% der Wiederaufnahme verantwortlich (Seamans & Yang, 2004). Nicht wieder aufgenommenes Dopamin diffundiert aus der Synapse hinaus in den sogenannten *extrazellulären* Raum, also den Bereich, der außerhalb der Nervenzellen und außerhalb der Synapse liegt (vgl. Abbildung 2.1). Im Extrazellulärraum kann Dopamin beispielsweise an extrazellulär gelagerten Rezeptoren der Postsynapse andocken oder an extrazellulär gelagerten Autorezeptoren der Präsynapse. Hierbei muss das Dopamin eine für Neurotransmitter verhältnismäßig lange Strecke zurücklegen. Diese Art der Signalübertragung wird auch als *Volumentransmission* bezeichnet. Im extrazellulären Raum kann Dopamin außerdem durch das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zersetzt werden. Wie oben ist auch hier HVA das Endprodukt einiger enzymatischer Schritte. Nicht zersetzes Dopamin diffundiert weiter in den extrazellulären Raum und kann dabei lange Strecken, bis hin zu benachbarten Zellen und deren Rezeptoren, zurücklegen (Di Chiara, 2002).

Die Wirkung des Dopaminsystems wird vermutlich zu einem Großteil von diesem extrazellulärem Dopamin bestimmt. So werden laut Schultz (1998) lediglich 30-40% des Dopamins über die konventionelle Ausschüttung in den synaptischen Spalt freigesetzt. Die dominierende Art ist dagegen die Freisetzung an sogenannten *Varikosiäten* (vgl. Abbildung 2.1). Als Varikositäten werden hier perlschnurartige Ausbuchtungen im Axon bezeichnet, an denen Dopamin nicht in einen synaptischen Spalt ausgeschüttet wird, sondern direkt in den Extrazellulärraum (extrasynaptische oder *nicht-konventionelle Exocytose*, Giertler, 2003, S.30). Auf eine gegenseitige Beeinflussung von extrazellulärem und synaptischen Dopamin wird im Abschnitt 2.2.4 eingegangen.

2.1.3 Funktionen dopaminerger Neurotransmission

Die beschriebene entgegengesetzte Wirkung der Dopaminrezeptortypen deutete bereits die Komplexität dopaminerger Funktion an. Tatsächlich kann die Wirkung von Dopamin u.a. abhängig von Zielgebiet, Zielneuronen, beteiligten Synapsen, Interaktion der beiden Rezeptortypen, Basisaktivierung und weiteren beteiligten Neurotransmitter-Systemen sehr unterschiedlich ausfallen (Seamans & Yang, 2004). Die „niederschmetternde Komplexität" (*staggering complexity,* ebd., S.23) verbietet demnach eine eindimensionale Beschreibung „der" Funktion von Dopamin oder die Suche nach Indikatoren, die „die" Dopamin-Aktivität erfassen. Dieser Sachverhalt ist für die Untersuchung des dopaminergen Einflusses auf Verhalten insofern von eminenter Bedeutung, dass deshalb u.a. Vermutungen hinsichtlich der *Richtung* eines möglichen Zusammenhangs von dopaminergen Prädiktoren und Verhalten erheblich eingeschränkt ist (siehe Abschnitt 2.2). Hinsichtlich einer grundlegenden Eigenschaft von Dopamin herrscht allerdings laut Seamans und Yang (2004) große Übereinstimmung, nämlich seiner Rolle als *Neuromodulator*. Dopaminerge Neuronen beeinflussen demnach die Wirkungsweise anderer Neurone und Neurotransmitter, sind aber selbst nicht direkt an der Reizweiterleitung beteiligt. Von den vielen möglichen Wirkungen von Dopamin ist die Modulation der Erregbarkeit von Pyramidenneuronen im präfrontalen Kortex (PFC) für die vorliegende Arbeit von herausragender Bedeutung. So kann Dopamin z.B. die Erregbarkeit bereits sehr aktiver Neurone erhöhen und die Erregbarkeit weniger aktiver Neurone weiter vermindern (siehe Abschnitt 2.2.4 und Abbildung 1.1). Außerdem kann Dopamin kurz- und langfristig die synaptische Plastizität von Neuronen verändern und somit z.B. die Aktivierbarkeit bestimmter Neuronenverbände dauerhaft erhöhen (Seamans & Yang, 2004). Letzteres spielt z.B. bei Lernvorgängen eine wichtige Rolle (Carlson, 2004, siehe Abschnitt 2.2.1).

Der PFC weist, ebenso wie der gesamte Neokortex, eine einheitliche Struktur in Form von sechs abgrenzbaren Schichten auf (Birbaumer & Schmidt, 2003). Eingehende Informationen werden primär in den Schichten I-IV über Dendriten von Pyramidenzellen und Sternzellen aufgenommen (vgl. Abbildung 2.2). Die Sternzellen, oder auch Interneurone, projizieren innerhalb des Kortex und geben Informationen an Pyramidenzellen weiter. Die überwiegende Mehrheit der Interneurone agiert dabei über den hemmenden Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA während die Pyramidenzellen aktivierende Neurotransmitter ausschütten (z.B. Glutamat; Goldman-Rakic, 1996). Die Pyramidenzellen projizieren sowohl innerhalb des Kortex (90% aller Efferenzen) als auch in nicht-kortikale Kerne (z.B. Thalamus,

Nc. Accumbens). Sie sind mit 80% die häufigste Zellart des Kortex, ihre Zellkerne sind v.a. in tiefer liegenden Schichten lokalisiert (V und VI). Die Pyramidenzellen sind hochgradig miteinander vernetzt, sie innervieren sowohl benachbarte Pyramidenzellen und Interneurone als auch Neurone in anderen Kortex-Arealen. Die Verbindungen verlaufen dabei sowohl innerhalb einer Hemisphäre (Assoziationsfasern) als auch zwischen den Hemisphären (Kommissurenfasern). Durch die Vernetzung werden große Mengen von Information integriert und zu einer geringeren Menge von Informationen reduziert. Eine solche reduzierte Information könnte z.B. eine zielgerichtete Handlungsanweisung sein, wie „lass die Hand auf der Herdplatte liegen!“ (siehe Kapitel 1).

Bereits 1996 bescheinigte Goldman-Rakic (1996) Dopamin angesichts einer großen Anzahl von Befunden eine herausagende Rolle bei der Regulation kortikaler Aktivierbarkeit, insbesondere auch der Aktivierbarkeit von Pyramidenzellen im PFC in Bezug auf die Handlungssteuerung. Hierbei unterscheidet sie drei grundlegend verschiedene Wirkmechanismen (siehe Abbildung 2.2). Einerseits kann Dopamin direkt an den Dendriten der Pyramidenzellen wirken. Laut Goldman-Rakic (1996) befinden sich an allen großen Projektionsbahnen des PFC Synapsen dopaminerger Neurone (kortiko-koritkale, kortiko-thalamische und kortiko-striatale Projektionsbahnen). So sind zum Beispiel an den Dornen apikaler (also vom Zellkern entfernter) Dendriten der Pyramidenzellen Rezeptoren vom Typ D_1 lokalisiert, deren Aktivivierung die nahe gelegene glutamaterge Aktivierung der Pyramidenzelle unterstützen (Seamans und Yang, 2004). Desweiteren kann die dopaminerge Modulation indirekt über eine Beeinflussung hemmender Interneurone ablaufen. Hier kann die Ausschüttung des hemmenden Neurotransmitters GABA sowohl über präsynaptische D_1-Rezeptoren begünstigt als auch über präsynaptische D_2-Rezeptoren gehemmt werden (Seamans und Yang, 2004). Im ersten Fall (D_1) ergibt sich eine verstärkte Hemmung der nachgeschalteten Pyramidenzelle, im zweiten Fall (D_2) eine verminderte Hemmung („Hemmung der Hemmung“). Die dritte Möglichkeit ist die nicht-synaptische Neurotransmission, d.h. die Aktivierung *extrazellulärer* Dopaminrezeptoren. Diese Rezeptoren werden von Dopaminmolekülen erreicht, die entweder aus dem synaptischen Spalt entkommen sind oder an Varikositäten ausgeschüttet wurden (vgl. Abbildung 2.1). Dieser Art der dopaminergen Modulation könnte eine zentrale Rolle zukommen, da, wie oben erwähnt, eine Ausschüttung über Varikositäten die dominierende Art der Dopamin-Freisetzung darstellt.

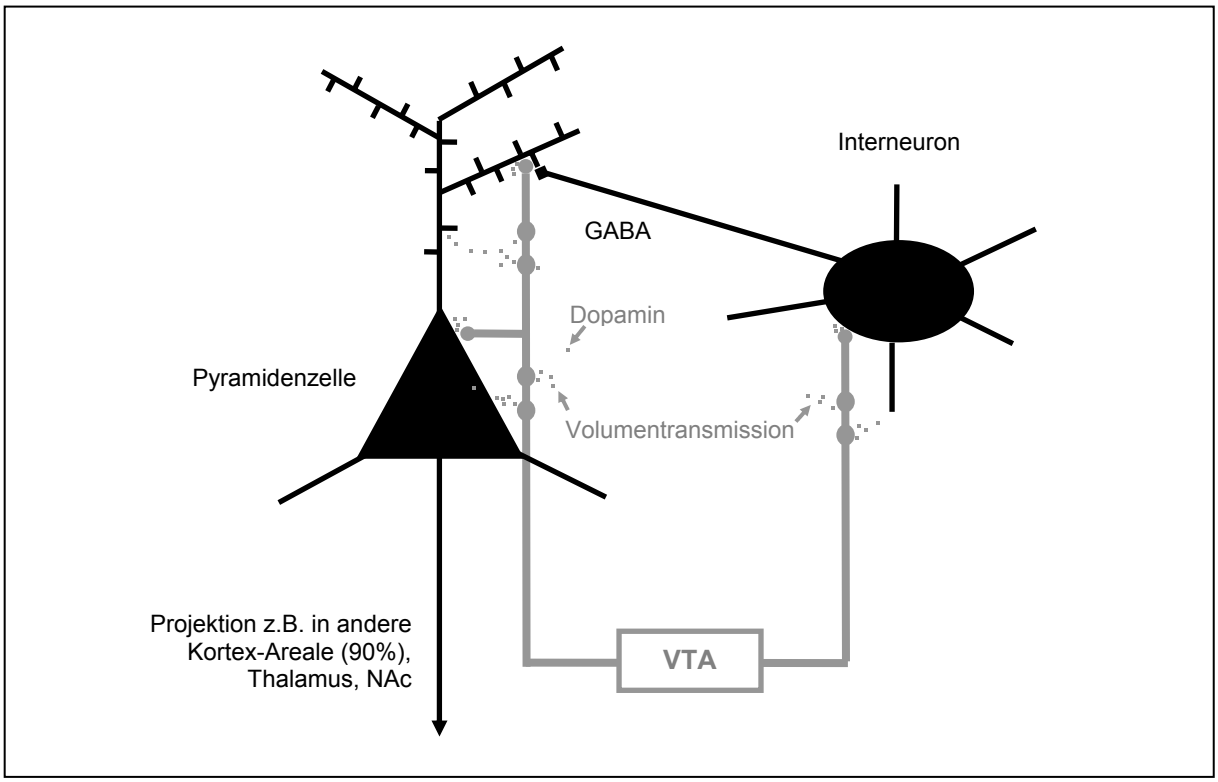


Abbildung 2.2. Dopaminerge Modulation der Aktivierbarkeit von Pyramidenzellen im präfrontalen Kortex. Die Beeinlflussung funktioniert per synaptischer Ausschüttung und Volumentransmission sowohl direkt an Pyramidenzellen als auch indirekt über GABAerge Interneurone. VTA = ventrales tegmentales Areal, GABA = Gamma-Aminobuttersäure, NAc = Nucleus Accumbens (modifiziert aus Goldman-Rakic, 1996).

Um den funktionellen Effekt von Dopamin auf die Aktivierbarkeit der Pyramidenzellen zu untersuchen, können z.B. die erregenden und hemmenden postsynaptischen Potenziale (EPSP bzw. IPSP) an den Dendriten der Pyramidenzellen in Reaktion auf eine experimentelle Manipulation der dopaminergen Aktivität betrachtet werden. Man erfasst hier z.B. die Netzwirkung von extrazellulärem und synaptischem Dopamin an dopaminergen Synapsen GABAerger Interneurone, die hemmend auf Pyramidenzellen einwirken. Eine Stimulation des ventralen tegmentalen Areals (VTA) in vitro ruft dabei einen charakteristischen zeitlichen Verlauf der Aktivierbarkeit der Pyramidenzellen hervor: Zunächst tritt eine kurzfristige Erhöhung der Aktivierbarkeit und anschließend eine länger anhaltende Inhibierung der Aktivierbarkeit der Pyramidenzellen ein (Seamans & Yang, 2004). Diese Sequenz von EPSP und IPSP kann laut den Autoren relativ zuverlässig und stabil hervorgerufen werden. Die kurzfristige Erhöhung der Erregbarkeit ist dabei vermutlich auf eine Stimulation von D_2-Rezeptoren an dopaminergen Synapsen zurückzuführen, die langfristige Verminderung auf eher extrazellulär lokalisierte D_1-Rezeptoren. Laut Trantham-Davidson et al. (2004) ist die Konzentration von Dopamin ein entscheidender Faktor dafür, welcher der beiden

Rezeptortypen zu einem bestimmten Zeitpunkt aktiviert wird. In Untersuchungen der Autoren erhöhte eine hohe Dopamin-Konzentration (im Mikromol-Bereich) die pyramidale Aktivierbarkeit via synaptischer D_2-Rezeptoren, wohingegen eine geringe Konzentration (im Nanomol-Bereich) die Aktivierbarkeit via extrazellulärer D_1-Rezeptoren verminderte. Diese Beobachtung konvergiert mit der oben erwähnten Aktivierung extrazellulärer Rezeptoren über Varikositäten und aus den Synapsen entwichenem Dopamin: Da hierbei relativ lange Strecken zurückgelegt werden müssen, ergibt sich durch die gleichmäßige Diffusion zwangsläufig eine geringe Konzentration. D_2-Autorezeptoren spielen laut Trantham-Davidson und Kollegen (2004; siehe auch Levy et al., 2001) im PFC keine bedeutende Rolle. Dagegen erfüllen die Autorezeptoren beispielsweise im Striatum eine wichtige Funktion bei der Selbstregulation dopaminerger Neurotransmission (s.u.).

Abhängig von den die dopaminerge Modulation dominierenden Rezeptortypen unterscheiden Seamans, Gorelova, Durstewitz und & Yang (2001) zwei grundlegende Muster („States“) der Aktivierbarkeit des PFC: Die D_2-vermittelte erhöhte Aktivierbarkeit der Pyramidenzellen erlaubt die gleichzeitige Aktivierung vieler verschiedener Repräsentationen („State 1“), die D_1-vermittelte Hemmung verhindert die Aktivierung der allermeisten Repräsentationen und unterstützt einzelne bereits vorhandene Aktivierungen („State 2“). Die Autoren beobachteten beide Muster als zeitlich aufeinanderfolgende Phasen infolge einer Aktivierung dopaminerger Neurone in vitro. In diesem *biphasischen* Effekt zeigte sich jeweils konsistent zunächst State 1, der dann nach einiger Zeit von State 2 abgelöst wurde. Cohen und Kollegen (2002) bringen diese beiden Stadien mit zwei grundlegenden Modi der Handlungssteuerung in Verbindung: State 1 ermöglicht die Aktualisierung von Repräsentationen im PFC und somit eine flexible Anpassung an Umweltveränderungen, State 2 ermöglicht die Aufrechterhaltung aktueller Repräsentationen und deren Abschirmung gegen störende Umwelteinflüsse. In der Einleitung wurden diese Modi als Flexibilität bzw. Stabilität der kognitiven Handlungssteuerung beschrieben. Sie werden in Abschnitt 2.4 näher ausgeführt und stellen die in der vorliegenden Arbeit fokussierten Verhaltenseigenschaften dar.

Die Ausführungen beschränkten sich bislang auf Aspekte dopaminerger Aktivität im PFC, da dieser von herausragender Relevanz für die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit ist. In weiteren hier erwähnten Regionen, wie beispielsweise dem (dorsalen) Striatum und dem Nc. Accumbens, sind grundlegend vergleichbare Merkmale dopaminerger Aktivität zu beobachten. So agiert Dopamin z.B. auch dort in erster Linie als Neuromodulator und nicht

als direkter Signalüberträger, sind dopaminerge Synapsen an Dornen-tragenden apikalen Dendriten lokalisiert und interagieren metabotrope Dopaminrezeptoren u.a. mit ionotropen Glutatmatrezeptoren (Giertler, 2003; Schultz, 1998). Der oben beschriebene biphasische Effekt zeigt sich zudem auch im Striatum. Allerdings gibt es auch eine Reihe von Unterschieden, wie z.B. die bereits angesprochene Relevanz von D_2-Autorezeptoren und ein Unterschied bezüglich des dominierenden Abbaumechansimus': Im PFC dominiert der Abbau durch COMT außerhalb dopaminerger Neurone, im Striatum inklusive NAcc dagegen der Abbau über MAO innerhalb der dopaminergen Präsynapse (Bilder, Volavka, Lachman & Grace, 2004; Seamans & Yang, 2004). Auf eine ausführliche Darstellung der Gemeinsamkeiten und Unterschiede soll an dieser Stelle allerdings verzichtet werden. Einzelne, für die vorliegende Arbeit relevante, Unterschiede werden an den entsprechenden Stellen im Text erläutert.

2.1.4 Phasische und tonische Freisetzung von Dopamin

Eine für die Handlungssteuerung vermutlich sehr wesentliche Unterscheidung ist die in phasische und tonische Freisetzung von Dopamin. Mit *phasischer* Freisetzung wird die synaptische Ausschüttung großer Mengen von Dopamin infolge kurzer Salven von Aktionspotentialen bezeichnet. Diese Salven dauern weniger als 200 ms und werden auch als *Dopaminburst* bezeichnet (Giertler, 2003). Das infolge eines Dopaminbursts ausgeschüttete Dopamin diffundiert durch den schmalen synaptischen Spalt, aktiviert postsynaptische Rezeptoren und wird dann zurück in die Präsynapse transportiert oder diffundiert in den Extrazellulärraum (vgl. Abschnitt 2.1.2). Der Dopaminburst ist eine Antwort auf eine Reizung dopaminerger Neurone im Mittelhirn, z.B. in Reaktion auf Belohnungssignale (Grace, 2000).

Neben dieser stimulusabhängigen Dopaminaktivität ist ein wesentliches Merkmal dopaminerger Aktivität eine regelmäßige, spontane Feuerung dopaminerger Neurone (Schultz, Wolfram, 1998) in einem niederfrequenten Bereich von ca. 1-2 Entladungen pro Sekunde (Giertler, 2003). Dopamin wird hierbei insbesondere an Varikositäten, also extrasynaptisch, in den Extrazellulärraum freigesetzt. Diese Art der Ausschüttung wird auch als *tonische* Freisetzung von Dopamin bezeichnet. Im Extrazellulärraum diffundiert Dopamin hin zu Autorzeptoren oder insbesondere auch zu (extrasynaptischen) Rezeptoren anderer, teilweise relativ weit entfernt liegender, Neurone (Volumentransmission, vgl. Abschnitt 2.1.2 und Abbildung 2.2). Außerdem wird Dopamin im Extrazellulärraum durch COMT (vgl. Abschnitt 2.1.2) abgebaut. Wie in Abschnitt 2.1.3 erläutert, ist dieser Abbaumechanismus im

PFC weitaus relevanter als beispielsweise im Striatum. In Bezug auf „tonische Dopaminaktivität“ sind begriffliche Unschärfen zu beobachten. Während Grace (2000) extrazelluläres Dopamin mit „tonischem Dopamin“ gleichsetzt, weist Giertler (2003) darauf hin, dass die Herkunft extrazellulären Dopamins nicht zweifelsfrei feststellbar ist, da zwar einerseits Dopamin über Varikositäten direkt in den extrazellulären Raum ausgeschüttet wird, zusätzlich jedoch nach einem Dopaminburst eine große Menge Dopamin aus dem synaptischen Spalt in den Extrazellulärraum diffundiert (vgl. Abschnitt 2.1.2). In der vorliegenden Arbeit soll deshalb lediglich der Begriff „tonische Freisetzung“ verwendet und die Begriffe „tonische Aktivität“ und „tonisches Dopamin“ vermieden werden.

Je nach Hirnregion können sich tonische und phasische Freisetzung in unterschiedlicher Weise gegenseitig beeinflussen. Grace (2000; siehe bspw. auch Bilder et al., 2004) berichtet eine Hemmung der phasischen Freisetzung durch extrazelluläres Dopamin in dopaminergen Afferenzen des Nc. Accumbens. Die Hemmung erfolgt hierbei über eine Aktivierung der hemmenden D_2-Autorezeptoren (vgl. Abbildung 2.1). Laut Grace (2000) wird das die Autorezeptoren aktivierende Dopamin einerseits infolge einer Stimulation von Glutamatrezeptoren in der Nähe der Autorezeptoren in den Extrazellulärraum ausgeschüttet. Andererseits werden die Autorezeptoren durch Dopamin aktiviert, das nach einem Dopaminburst aus dem synaptischen Spalt diffundiert (s.o.). Auf diese Weise erhöht eine phasische Freisetzung die Konzentration extrazellulären Dopamins in Form einer sich selbst hemmenden Feedbackschleife. Im PFC dagegen ist laut Seamans und Yang (2004) eine davon abweichende Wechselwirkung zu beobachten: Hier wird die phasische Ausschüttung von einer hohen Konzentration extrazellulären Dopamins in der Form unterstützt, dass die resultierende Aktivierung der Pyramidenzellen erhöht wird und länger andauert. Die Beobachtung des positiven Zusammenhangs von tonischer und phasischer Freisetzung im PFC konvergiert mit der Annahme einer geringen Bedeutung der hemmenden D_2-Autorezeptoren von Trantham-Davidson und Kollegen (Trantham-Davidson et al., 2004, vgl. Abschnitt 2.1.2).

2.2 Dopamin und Verhalten

Dopamin ist trotz seiner relativen Seltenheit als Neurotransmitter im ZNS (< 1%) von großer Bedeutung für eine Vielzahl unterschiedlicher Verhaltensweisen und –störungen (Birbaumer & Schmidt, 2003). Einige dopaminerg beeinflusste Verhaltensbereiche wurden bereits in der

Einleitung (kognitive Handlungssteuerung, Morbus Parkinson) und in Abschnitt 2.1 (Schizophrenie) angesprochen. Andere wichtige, wie z.B. Lernen und Arbeitsgedächtnis (z.B. Carlson, 2004; Chavanon, Wacker, Leue & Stemmler, 2007) sollen hier nicht eingehender behandelt oder nur vereinzelt tangiert werden. Im Folgenden werden demnach nur die für die vorliegende Arbeit relevanten Bereiche näher erläutert. Es handelt sich dabei insbesondere um die Reaktivität hinsichtlich appetetiver und neuartiger Reize, sowie Teilaspekte der Aufmerksamkeit mit besonderem Augenmerk auf der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance der Handlungssteuerung. Hinsichtlich Störungsbildern wird neben den genannten noch die – im Zusammenhang mit Dopamin und Handlungssteuerung ebenfalls äußerst relevante – Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) vorgestellt (siehe hierzu v.a. Kapitel 2.3).

2.2.1 Belohnung

Die Aktivierung dopaminerger Neurone in Reaktion auf unerwartet auftretende appetitive Reize (Belohnung) sowie auf Signale, die eine zukünftige Belohnung vorhersagen, konnte vielfach repliziert werden (Montague, Hyman & Cohen, 2004; Schultz, W., 2002). So konnten z.B. Hollerman und Schultz (1998) in Einzelzellableitungen zeigen, dass dopaminerge Neurone in der Substantia Nigra (SN) und im ventralen tegmentalen Areal (VTA) von Affen zuverlässig bei der unerwarteten Verabreichung einer Belohnung in Form einer süßen Flüssigkeit feuerten. Dieser Dopaminburst (vgl. Abschnitt 2.1.2) trat mit einer Verzögerung von wenigen hundert Millisekunden ein. Anschließend wurde die Belohnung mit visuellen Reizen gepaart und instrumentell mit dem Betätigen eines Hebels assoziiert. Wenn die Affen ein bestimmtes Bild sahen (Belohnungs-Signal) und daraufhin den Hebel betätigten, erhielten sie exakt eine Sekunde später die Belohnung. In den ersten Lerndurchgängen folgte der Belohnungsdarbietung zuverlässig ein Dopaminburst. Nachdem die Affen diesen Sachverhalt jedoch gelernt hatten, blieb der Dopaminburst nach Darbietung der Belohnung aus. Beide genannten Reaktionen dopaminerger Neurone können innerhalb des Konzepts *reward prediction error* (RPE, Schultz, 1998; siehe auch Strobel, 2005) beschrieben werden. Hiernach ergibt sich die Dopaminantwort aus der Differenz zwischen der erfolgten und der erwarteten Belohnung:

Reward prediction error (RPE) = eingetretene Belohnung – erwartete Belohnung

Ergibt sich ein positiver RPE – oder einfacher formuliert: Ist die Situation besser als erwartet – wird eine phasische Dopaminantwort ausgelöst. Im obigen Beispiel ergibt sich also vor dem Erlernen des Zusammenhangs (Bild – Hebel – Belohnung) ein positiver RPE, da keine Belohnung erwartet wird, diese aber eintritt. Die Situation ist besser als erwartet – es folgt eine Dopaminantwort. *Nach* dem Erlernen des Zusammenhangs dagegen ergibt sich ein RPE = 0, da genau das, was erwartet wurde, auch eintritt. Die Situation ist genau wie erwartet – die Dopaminantwort bleibt aus. Der Dopaminburst ist somit abhängig von der Vorhersage hinsichtlich einer Belohnung.

In der obigen Studie (Hollerman und Schultz, 1998) konnte außerdem gezeigt werden, dass die Vorhersage der Belohnung auch eine zeitliche Vorhersage enthalten kann. Die Autoren variierten hierzu die Zeit bis zur Darbietung der Belohnung nach korrekter Betätigung des Hebels. Wurde die Belohnung eine halbe Sekunde später als gelernt dargeboten (also 1.5 Sekunden nach Betätigung des Hebels), ergab sich zum Zeitpunkt der eigentlich gelernten Belohnungsdarbietung (also nach 1 Sekunde) eine Depression der Dopaminantwort, d.h. die Feuerrate sank für einige hundert Millisekunden unter die normale tonische Spontanaktivität (vgl. Abschnitt 2.1.4). Der RPE war in diesem Fall negativ: Die Situation war schlechter als erwartet. Zum verzögerten Zeitpunkt der Belohnungsdarbietung (1.5 Sekunden nach Betätigung des Hebels) dagegen wurde ein Dopaminburst beobachtet. Auch dies passt zu der Hypothese des RPE: Zu diesem Zeitpunkt wurde keine Belohnung erwartet, trat jedoch ein – die Situation war besser als erwartet und damit der RPE positiv. Der gleiche Effekt stellte sich ein, wenn die Belohnung früher als erwartet dargeboten wurde (0.5 Sekunden nach Betätigung des Hebels). Auch hier zeigte sich eine Dopaminantwort, die auf einen positiven RPE zurückgeführt werden kann.

Die zeitlich sehr exakte Kodierung des Belohnungssignals bzw. die kurze Dauer der Aktionspotenziale des phasischen Dopaminbursts (100-300 ms, Schultz, W., 2002) konfligiert auf den ersten Blick angesichts des zeitlich verzögerten metabotropen Charakters dopaminerger Neurotransmission (vgl. Abschnitt 2.1.2). Auch sind die beobachteten Effekte auf der Ebene der Dopamin*wirkung* z.B. infolge von Volumentransmission eher zeitlich und räumlich diffus (Seamans & Yang, 2004). So kann der in Abschnitt 2.1.3 erläuterte biphasische Effekt infolge einer Reizung dopaminerger Neurone *in vitro* bis zu mehrere Minuten andaueren (Seamans et al., 2001). Schultz (2002) postuliert in diesem Zusammenhang neben einer schnellen (100-300 ms) und tonischen Dopaminfunktion eine

zeitlich dazwischen liegende Dopaminfunktion, die im Bereich von Sekunden bis Minuten wirkt („*Intermediate*"). Seamans und Yang (2004) vermuten, dass die schnelle, zeitlich exakte Information dopaminerger Aktivität (die z.B. unter anderem für Lernen sehr wichtig ist) nicht über dopaminerge Neurotransmission sondern per glutamatergem Co-release weitergegeben wird.

Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren beim Menschen konnten bestätigen, dass das dopaminerge System insbesondere auch auf Belohnungs*signale* reagiert. Kirsch et al. (2003, siehe Kapitel 1, Replikation: Kirsch, Reuter, Mier, Lonsdorf, Stark, Gallhofer, Vaitl & Hennig, 2006) beobachteten per funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) die Aktivität in dopaminrelevanten Regionen bei Darbietung verschiedener Signale für eine potenzielle Belohnung. Dieses Paradigma wurde in Studie III in modifizierter Version mit dem Set-Shifting Paradigma kombiniert. In der Untersuchung von Kirsch et al. (2003) wurden den Probanden drei verschiedene visuelle Stimuli dargeboten: Ein nach oben deutender Pfeil kündigte an, dass in Kürze ein Lichtreiz eintreten wird, auf den die Probanden möglichst schnell per Tastendruck reagieren sollten. Bei ausreichender Performanz konnten die Probanden hierfür 2 DM gewinnen (*monetäre Belohnungsbedingung*). Der Gewinn (2 DM vs 0 DM) wurde ihnen kurz nach dem Tastendruck rückgemeldet. In einer zweiten Belohnungsbedingung konnte kein Geld gewonnen werden, der „Gewinn" bestand hier nur in einer verbalen Rückmeldung („schnell genug" vs. „zu langsam"). Diese *verbale Belohnungsbedingung* wurde durch einen vertikalen Doppelpfeil angekündigt. Ein horziontaler Doppelpfeil dagegen verwies auf die *Kontrollbedingung*, hier wurde kein Lichtreiz dargeboten und keine Aktion gefordert. In den beiden Belohnungsbedingungen wurde jeweils eine erhöhte Aktivität in dopaminrelevanten Arealen, wie z.B. Substantia Nigra, Nc. Accumbens, Orbitofrontaler Kortex (OFC) und Anteriorem cingulärem Kortes (ACC) beobachtet. Die Aktivität war dabei jeweils in der monetären höher als in der verbalen Belohnungsbedingung. Die Dopaminantwort wurde hier wohlgemerkt durch das Signal für eine mögliche Belohnung ausgelöst. Die Darbietung der Belohnung selbst in Form der Rückmeldung löste dagegen keine Aktivität aus. Ähnliche Ergebnisse fanden auch Breiter et al. (2001), die drei verschiedene „Glücksräder", darboten: Das eine Glücksrad stellte verschieden hohe Gewinne in Aussicht (*gut*), das zweite sowohl Gewinne als auch Verluste (*mittel*) und das dritte verschieden hohe Verluste (*schlecht*). Auch hier zeigte sich die Aktivität insbesondere in Reaktion auf die Erwartung einer möglichen Belohnung, bzw. in der schlecht-Bedingung die Erwartung eines möglichst geringen Verlustes. Knutson (2005)

schlussfolgert in einem Review von fMRT-Studien zu Belohnung, dass die Aktivität bei der Antizipation einer möglichen Belohnung von der Aktivität bei Darbietung der Belohnung (outcome) zu trennen ist. Während sich die Belohnungserwartung – konform mit obigen Studien – in Aktivitäten im (dorsalen) Striatum, Nc. Accumbens und OFC äußert, ruft die Verarbeitung der erhaltenen Belohnung Aktivität im mesialen präfrontalen Kortex (MPFC) hervor. In ähnlicher Weise werden im Zusammenhang mit Netzwerkmodellen eine *Critic*- und eine *Actor*-Einheit unterschieden (z.B. Montague et al., 2004). Während die Critic-Einheit den RPE bezüglich einer Belohnung*serwartung* auswertet, speichert die Actor-Einheit Informationen über resultierende Belohnungen und setzt diese in Handlungsanweisungen um. Hinsichtlich der verantwortlichen Hirnregionen wird hier allerdings insbesondere auf das Striatum fokussiert, wobei die Critic-Einheit dem ventralen Striatum (u.a. Nc. Accumbens) und die Actor-Einheit dem dorsalen Striatum zugeschrieben wird (z.B. Cools, 2006; Montague et al., 2004; O'Doherty, Dayan, Schultz, Deichmann, Friston & Dolan, 2004).

2.2.2 Reaktivität auf Neuheit und Approachverhalten

Eine Dopaminantwort erfolgt also nicht nur in Reaktion auf Signale potenzieller Belohnung, sondern u.a. auch in Reaktion auf neue Reize. Beide Arten von Reizen können eine Annäherungsreaktion auslösen. Diese aktive Hinwendung zu appetitiven und neuen Reizen wird auch als *Approachverhalten* bezeichnet. Die Tendenz zu Approachverhalten wird in einer Reihe von biopsychologisch orientierten Persönlichkeitstheorien als eine zentrale Temperamentseigenschaft angesehen (Brocke et al., 2004; siehe auch Strobel, 2005). So postuliert beispielsweise Gray (1994) als eines von drei fundamentalen Emotionssystemen das *Behavioral Approach System* (BAS). Diese Persönlichkeitsdimension beschreibt die Tendenz eines Individuums, auf appetititive Reize mit Annährung bzw. Verhaltensaktivierung zu reagieren. Den positiven Extrempol bezeichnet Gray als Impulsivität. Als physiologische Grundlage des BAS vermutet Gray eine Modulation durch das Dopaminsystem. In einer für die vorliegende Arbeit besonders relevanten Studie zeigte sich ein Zusammenhang zwischen hohen Werten in einer mit BAS vergleichbaren Dimension (*Sensitivity to reward*) und einer flexibleren Handlungssteuerung in einem Set-Shifting Paradigma (Avila, Barrós, Ortet, Parcet & Ibanez, 2003). In der Eysenck´schen PEN-Theorie (Brocke et al., 2004; Eysenck & Eysenck, 1985) gibt es innerhalb der Extraversionsdimension ebenfalls Traits auf der Subskalenebene, die auf Approachverhalten abzielen (z.B. sensationshungrig, aufgeschlossen). Basierend auf den beiden genannten, äußerst einflussreichen Theorien schlagen Depue und Collins (1999) eine Differenzierung der Dimension Extraversion in

Subaspekte vor, von denen die *agentische Extraversion* („Agency“, „Tatenlust“, Wacker, 2005) Aspekte von Approachverhalten enthält. Personen mit hohen Werten in Agency zeigen dabei eine erhöhte Anreizmotivation, d.h. sie reagieren stärker auf unkonditionierte Belohnung (z.B. Nahrung) und konditionierte Belohnungsreize. Die Anreizmotivation wird durch das sogenannte *behavior facilitation system* (BFS) moduliert, das wiederum maßgeblich von Dopamin beeinflusst sein soll (Depue & Collins, 1999).

In zwei weiteren einflussreichen biopsychologischen Theorien wird u.a. die Reaktivität auf neue und intensive Reize fokussiert. So beschreibt Zuckerman Sensation Seeking als die Tendenz zur Suche nach vielfältigen, neuen, komplexen und intensiven Sinneseindrücken und Erfahrungen verbunden mit der Bereitschaft, hierfür Risiken einzugehen. Innerhalb seines psychopharmakologischen Modells postuliert Zuckerman (1996) als einen Einflussfaktor von Sensation Seeking ein erhöhtes Approachverhalten infolge einer erhöhten Dopaminaktivität. Cloninger (1987) postuliert innerhalb seiner Biosozialen Persönlichkeitstheorie u.a. den Trait Novelty Seeking, der charakterisiert ist als Tendenz zu Exploration und Annäherung bzw. zu aktiverVermeidung in Antwort auf neue Reize sowie auf Hinweisreize für potenzielle Belohnung oder potenzielle Beendigung von Monotonie oder Bestrafung. Auch diese Persönlichkeitsdimension enthält als einen zentralen Aspekt ein erhöhtes Approachverhalten und postuliert, wie die übrigen dargestellten Theorien, eine dopaminerge Modulation des Annäherungsverhaltens. Allerdings geht Cloninger im Gegensatz zu Zuckerman von einer geringen Dopaminaktivität bei Personen mit hohen Werten in Novelty Seeking aus (Cloninger, 1998). Allerdings sind, wie in Abschnitt 2.1.3 ausgeführt, auf der allgemeinen Ebene „der Dopaminaktivität“ Richtungsvorhersagen ohnehin problematisch. In dem in der Einleitung vorgestellten Paradigma basieren die antagonistischen Vorhersagen für die Leistung im Set-Shifting der beiden Wechselbedingungen auf einer erhöhten Hinwendung zu neuen Reizen, die sich in der Perseverationsbedingung günstig auf den Wechsel und in der Ablenkungsbedingung ungünstig auf den Wechsel auswirken. Verallgemeinernd könnte man insofern vermuten, dass Personen mit einem erhöhten Approachverhalten eher zu einer flexiblen kognitiven Handlungssteuerung neigen.

2.2.3 Aufmerksamkeit und kognitive Handlungssteuerung

Laut Cohen und Kollegen (2004) ist es schwer möglich, das Konzept Aufmerksamkeit zu definieren oder den Bereich der von Aufmerksamkeit betroffenen Funktionen einzugrenzen. Sie umschreiben Aufmerksamkeit als die Fähigkeit, die Verarbeitung bestimmter

Informationen zu bevorzugen und dabei die Verabeitung anderer Informationen zu unterdrücken, um damit bestimmte Ziele gegenüber anderen zu bevorzugen. Auch Posner und Peterson (1990) konstatieren, dass Aufmerksamkeit weder auf eine einzelne Funktion reduziert werden kann, noch einer besimmten Hirnregion zugeordnet. Die Autoren gehen im Zusammenhang mit Aufmerksamkeit davon aus, dass (1) die Reizverarbeitung räumlich getrennt von Aufmerksamkeitsprozessen abläuft, dass (2) die Aufmerksamkeit von einem Netzwerk mehrerer Hirnstrukturen gesteuert wird und dass (3) diese Hirnstukturen jeweils bestimmte Funktionen erfüllen, die in kognitiven Begriffen beschreibbar sind. Posner und Raichle (1996) beschreiben drei Aufmerksamkeitsnetzwerke, die verschiedene Funktionen von Aufmerksamkeit ausführen: (visuelle) Orientierung, Wachsamkeit und exekutive Kontrolle. Beim Prozess der *Orientierung* muss sich eine Person von bisher fokussierten Objekten loslösen, den Fokus verschieben und unwichtige Reize filtern (ausblenden). Als mögliche beteiligte Hirnstrukturen für diese drei Teilprozesse nennen die Autoren parietale Strukturen, colliculus superior und Thalamus. *Wachsamkeit* bezieht sich auf die Fähigkeit, die gerichtete Aufmerksamkeit aufrecht zu erhalten. Hierbei sind vermutlich u.a. rechts-frontale und parietale Strukturen beteiligt, sowie der Locus Coeruleus (LC) und das hiervon ausstrahlende Noradrenalin-System. Die für die vorliegende Arbeit wichtigste Funktion der *exekutiven Kontrolle* bezieht sich auf die Detektion der für zielgerichtetes Handeln relevanten Information. D.h. also, die Auswahl derjenigen Informationen, die zur Erreichung eines bestimmten Zieles bedeutsam sind. Die Repräsentationen der Informationen sollen dabei im dorsolateralen PFC (DLPFC) gespeichert sein, während die Kontrolle der korrekten Ausführung einer Handlung dem ACC zugeschrieben wird. Beide Strukturen sollen dabei in einem intensiven Austausch mit den Basalganglien (z.B. Striatum) und parietalen Strukturen stehen (Posner und Raichle, 1996)

Ein anschauliches Beispiel für die Notwendigkeit und Funktion exekutiver Kontrolle ist der weithin bekannte Stroop-Test (Stroop, 1935). Den Probanden werden hierbei in farbigen Buchstaben die Namen von Farben dargeboten. In einer Bedingung sollen sie z.B. per Tastendruck die Farbe der Buchstaben nennen, in einer anderen Bedingung den geschriebenen Namen der Farben. Interessant wird diese Aufgabe dann, wenn die Farbe der Buchstaben und der Farbname nicht übereinstimmen (inkongruente Trials, vgl. Abbildung 2.3). In diesem Fall sind die Probanden weitaus schneller, wenn es ihre Aufgabe ist, den Farbnamen zu lesen im Vergleich zur Nennung der Farbe der Buchstaben. Dieser äußerst stabile Befund wird folgendermaßen erklärt: Die automatische Reaktion bei Darbietung eines Wortes ist es, das

Wort zu lesen und zu verarbeiten. Deshalb kann die Aufgabe, die geschriebenen Farbnamen zu nennen, problemlos ausgeführt werden. Problematisch dagegen wird es, wenn die Farbe der Buchstaben benannt werden soll, da hier die automatische Reaktion (Farbname lesen) unterdrückt werden muss. Bezogen auf die eingangs genannte Beschreibung von Aufmerksamkeit muss also die für ein korrektes Handeln relevante Information (Farbe der Buchstaben) bevorzugt verarbeitet werden, während die störende Information (geschriebener Farbname) unterdrückt werden muss. Hiermit wird erreicht, dass das Ziel, die Farbe der Buchstaben zu nennen, gegenüber dem Ziel, den Farbnamen zu nennen, bevorzugt wird. Dieser Prozess der exekutiven Kontrolle erfordert kognitiven Aufwand und Zeit.

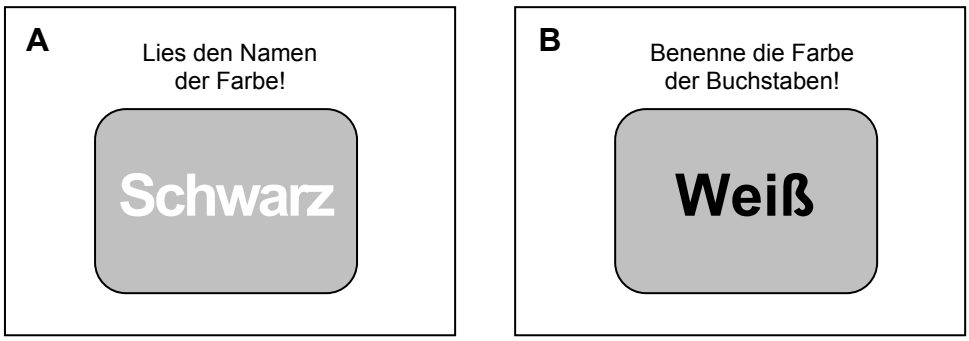


Abbildung 2.3. Beispiele für inkongruente Trials im Stroop-Test. In einer Bedingung (A) besteht die Aufgabe im Lesen des Farbnamens, in der zweiten Bedingung (B) in der Benennung der Farbe der Buchstaben. In beiden dargestellten Trials ist die richtige Lösung „Schwarz". Das Lesen des Farbnamens ist die dominante (wahrscheinlichere) Reaktion, die in Bedingung B unterdrückt werden muss. Dementsprechend werden in dieser Bedingung stabil längere Reaktionszeiten beobachtet.

Das Konzept verschiedener Subsysteme oder Netzwerke von Aufmerksamkeit bzw. exekutiver Kontrolle findet sich auch in einer Reihe weiterer kognitiver Theorien. Corbetta und Shulman (2002) unterscheiden beispielsweise die Steuerung von zielgerichteter und reizabhängiger Aufmerksamkeit. Laut Welsh & Pennington (1988) können *exekutive Funktionen* als die Fähigkeit, eine zweckmäßige Problemlöse-Konfiguration („problem solving set") aufrecht zu erhalten, um ein gesetztes Ziel zu erreichen. Die exekutiven Funktionen umfassen dabei die Teilfunktionen Fluency (die Fähigkeit, verschiedene Lösungen für ein Problem zu finden), Planung (die Fähigkeit, in Teilschritten zu planen), Arbeitsgedächtnis (die Fähigkeit, Informationen aktiviert zu halten), Inhibition (die Fähigkeit, Verhalten zu unterdrücken) und Set-Shifting (die Fähigkeit, zwischen Problemlöse-Konfigurationen zu wechseln). Ein der exekutiven Kontrolle sehr ähnliches Konzept ist unter dem Namen *Cognitive Control* weit verbreitet (Goschke, 2003). Nach Miller und Cohen (2001) handelt es sich bei diesem Teilaspekt von Aufmerksamkeit um die Fähigkeit,

Gedanken und Aktionen gemäß internaler Ziele zu manipulieren („orchestrate“). Der Begriff Cognitive Control wird hier, wie bereits in der Einleitung erwähnt, mit *kognitiver Handlungssteuerung* übersetzt. Nach Hommel, Ridderinkhof und Theeuwes (2002) handelt es sich bei der Handlungssteuerung nicht um eine einheitliche mentale Basisfunktion, sondern um eine *emergente Eigenschaft*. D.h., die Handlungssteuerung geht aus dem Zusammenspiel verschiedener Subfunktionen hervor, wobei das Ergebnis mehr ist als die Summe der Einzelteile. In der vorliegenden Arbeit werden, wie in der Einleitung bereits ausgeführt, die zwei antagonistischen Teilfunktionen Flexibilität und Stabilität der kognitiven Handlungssteuerung in Bezug auf ihre dopaminerge Modulation eingehender untersucht.

2.2.4 Flexibilität und Stabilität der kognitiven Handlungssteuerung

Eine effektive, zielgerichtete Handlung erfordert eine Balance zwischen den beiden antagonistischen Teilfunktionen der kognitiven Handlungssteuerung Flexibilität und Stabilität (vgl. Kapitel 1). Zu einem bestimmten Zeitpunkt muss ein Organismus sowohl auf relevante Umweltänderungen flexibel reagieren, als auch die gegenwärtigen Handlungspfade gegenüber irrelevanten, ablenkenden Reizen abschirmen und somit stabilisieren (Goschke, 2003). Menschen zeichnen sich durch hervorragende Fähigkeiten hinsichtlich beider Eigenschaften bzw. Funktionen der Handlungssteuerung aus. Am Beispiel der heißen Herdplatte wurde in der Einleitung ausgeführt, dass durch gezielte Aktivierung bestimmter Handlungspfade und gleichzeitige Hemmung anderer Pfade über Efferenzen des PFC auch eine ansonsten sehr unwahrscheinliche Handlung ausgeführt werden kann. Zu hemmende, ablenkende Reize und Handlungspfade wären in diesem Fall z.B. die Schmerzen der Hand und die deutliche Tendenz, die Hand von der Herdplatte zu nehmen. Die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance müsste in diesem Fall also in hohem Maße in Richtung Stabiliät ausgerichtet werden.

In ihrer *Guided Activation Theorie* spezifizieren Miller und Cohen (2001, vgl. Abbildung 1.1) die Randbedingungen der Prozesse der Handlungssteuerung, durch die weniger wahrscheinliche Handlungspfade gezielt aktiviert und somit störungsfrei durchgeführt werden können. Diese Theorie soll im Folgenden anhand weiterer Beispiele eingehender betrachtet werden. Innerhalb des im vorigen Abschnitt vorgestellten Stroop-Experiments (siehe Abbildung 2.3) ist die wahrscheinlichere Reaktion das Lesen und Benennen des Farbnamens und die unwahrscheinlichere das Identifizieren und Benennnen der Farbe der Buchstaben. Ist letzteres das Ziel der Aufgabe, so kann nach Miller und Cohen (2001) diese schwache Assoziation über zusätzliche Aktivierung des präfrontalen Kortex (PFC) gestärkt und

gleichzeitig die starke Assoziation (Farbnamen lesen) gehemmt werden. Der PFC ist dabei, wie erwähnt, kein Verbindungsglied zwischen Reizen und Reaktionen, sondern moduliert lediglich die betroffenen Assoziationen (vgl. Abbildung 1.1). Durch die gezielte Aktivierung der schwachen Assoziation wird deren „Aktivierungsbereitschafts-Niveau“ gehoben und somit die Aktivierbarkeit dieses Handlungspfads erhöht. Diese Aktivierung des gewählten Pfads und die Hemmung der wahrscheinlicheren Reaktion kann über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten und so eine *Stabilisierung* der gewählten Pfade erreicht werden.

Es gibt allerdings auch eine Vielzahl von Situationen, in denen das stabile Beibehalten der aktuellen Handlung dysfunktional sein kann. So ergibt z.B. bei dem in der Einleitung dargestellten „Kerzenproblem“ von Duncker (1945) auch der sehr hartnäckig wiederholte Versuch, die Kerze mittels Wachs an der Holztür zu befestigen, keine dauerhafte Lösung des Problems. Ebenso erbringt z.B. das mehrmalige Anklicken von Programmsymbolen am Computer oder von Hyperlinks im Internet in aller Regel keine schnellere Ausführung des gewünschten Befehls. Auch wird ein defekter Fahrkartenautomat nur selten durch wiederholtes Dagegentreten zur erwünschten Reaktion gebracht. In diesen Fällen ist es sinnvoll, gegenwärtige Handlungsmuster zu beenden und flexibel nach neuen Lösungswegen oder sinnvolleren Handlungsalternativen zu suchen. Weiterhin können bei einer Änderung des Kontexts oder der erfolgsversprechenden Regeln gut gelernte und automatisierte Handlungen u.U. zu dysfunktionalem Verhalten führen. So wird ein kontinentaler Tourist in England häufig trotz besseren Wissens beim Überqueren einer Straße zunächst links nach Autos Ausschau halten. Ein englischer Tourist dagegen wird in deutschen Kneipen häufig die Zeche prellen, da er es gewohnt ist, das Bier bereits bei Servierung bezahlt zu haben und deshalb das Verlassen der Kneipe nicht mit dem Bezahlen der Rechnung in Verbindung bringt. In diesen Situationen ist es notwendig, sich von den eingefahrenen Handlungsmustern zu lösen und sich flexibel auf die neuen, zielführenden Reizkonfigurationen einzustellen (*Set-Shifting,* vgl. Kapitel 1).

Diese *Flexibilität* der kognitiven Handlungssteuerung äußert sich häufig darin, dass schnell zwischen verschiedenen Zielen oder Repräsentationen gewechselt werden kann, oder schnell neue Assoziationen gelernt werden können. Ein Beispiel hierfür ist, dass Probanden eine (relativ sinnfreie und neuartige) Instruktion, wie „drücke die linke Taste, wenn Du einen roten Buchstaben siehst!“ auf Anhieb lernen und zuverlässig gemäß der Instruktion handeln können. Miller und Cohen (2001) vermuten, dass die hierzu notwendige flexible

Aktualisierung des PFC, also die Aktivierung neuer Repräsentationen („updating"), durch ein phasisches Dopaminsignal begünstigt wird (siehe Abbildung 2.4). Dem Dopaminburst wird dabei die Rolle eines *adaptiven Gating-Signals* zugeschrieben, d.h. es wird in Reaktion auf Umweltreize „das Tor zum PFC" geöffnet, so dass neue Informationen aufgenommen werden können. Wie oben erwähnt, erfolgt ein Dopaminburst u.a. auf Reize, die eine mögliche zukünftige Belohnung versprechen. Laut Miller und Cohen (2001) entspricht dies genau dem notwendigen Timing, um die Ziele und diesbezügliche Handlungsanweisungen ggf. in der Art zu verändern, dass die in Aussicht gestellte Belohnung erreicht werden kann.

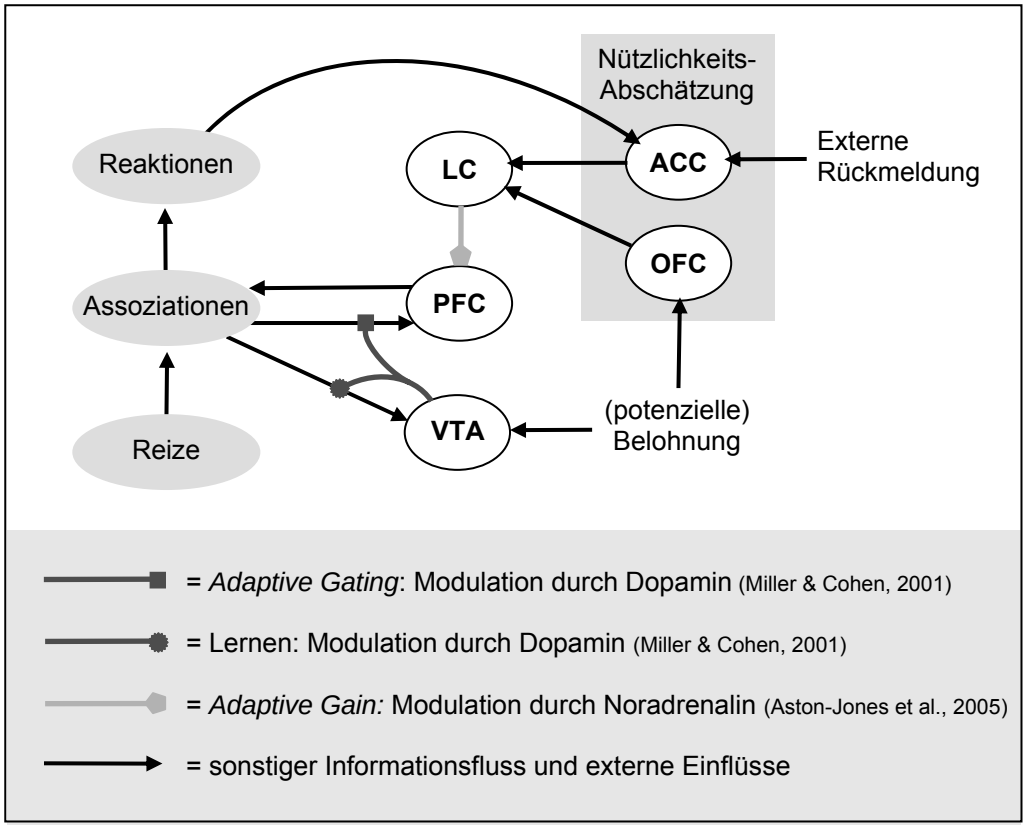


Abbildung 2.4 Integratives Modell zur Handlungssteuerung von Cohen et al. (2004). Die Steuerung von Handlungen durch den präfrontalen Kortex (PFC) wird einerseits über ein dopaminerges Gating-Signal und andererseits über das Ergebnis einer Nützlichkeitsabschätzung (*Utility Assessment*) via noradrenerger Bahnen moduliert. Ein Signal potenzieller Belohnung löst einen Dopaminburst im ventralen tegmentalen Areal (VTA) aus und wird außerdem im orbitofrontalen Kortex (OFC) für die Abschätzung der Nützlichkeit einer Handlung integriert. ACC = anteriorer cingulärer Kortex, LC = Locus coeruleus. Weitere Eklärungen siehe im Text. (Abbildung modifiziert aus Cohen et al., 2004).

Zusätzlich zur Gating-Funktion erfüllt der im VTA ausgelöste Dopaminburst u.a. noch eine wichtige Rolle beim Lernen von Verhaltens-Belohnungs-Kontingenzen (Miller & Cohen,

2001). Der Dopaminburst im Falle einer unerwarteten Belohnung (Schultz, 1998, siehe Abschnitt 2.2.1) verstärkt einerseits rückwirkend das zu der Belohnung führende Verhalten, wobei hier die schnelle (100-300 ms) und zeitlich exakte Kodierung des Dopaminbursts von großer Bedeutung sein dürfte (vgl. Abschnitt 2.2.1). Andererseits können laut Miller und Cohen (2001) auch die Assoziationen der Reizkonfiguration mit Kontextinformationen und denjenigen Repräsentationen im PFC, die das Verhalten ausgelöst haben, gestärkt werden (vgl. Abbildung 2.4). Dies erhöht in Zukunft die Wahrscheinlichkeit, dass im gleichen Kontext ein Gating-Signal generiert wird und diejenigen PFC-Repräsentationen reaktiviert werden, die zuvor zum belohnten Verhalten geführt hatten. Im gleichen Kontext resultiert also eine weitere Stärkung der verhaltensrelevanten Repräsentationen, was wiederum deren Aktivierbarkeit erhöht usw. Hierbei wird eine spezifische Kette aus Reizmuster → PFC-Aktivierungsmuster → Verhaltensweise → Belohnung gelernt. Durch die duale Funktion des Dopaminburst (Gating und Lernen) erfolgt das Erlernen der Reizkette insofern selbstorganisiert, dass das System selbst lernen kann, wann welche Reizkonfigurationen ein Updating des PFC nach sich ziehen sollten. Es muss bei dieser Erklärung also keine höhere Instanz (z.B. Homunculus) postuliert werden, die den Lernvorgang von oben steuert.

Neben der dopaminergen Modulation des PFC durch Afferenzen aus dem VTA postulieren Cohen und Kollegen (2004) innerhalb eines integrativen Ansatzes außerdem eine Beeinflussung über noradrenerge Bahnen aus dem Locus Coeruleus (LC). Dabei unterscheiden Aston-Jones und Cohen (2005, S.414) einen phasischen und einen tonischen Modus als Pole eines Kontinuums. Bei einer hohen phasischen Noradrenalinaktivität werden die aktivierten Neurone zusätzlich aktiviert und gehemmte Neuronen zusätzlich gehemmt. Die Aktivierung der Neurone wird auf diese Weise stabilisiert und eine fokussierte Aufmerksamkeit begünstigt. Dieser Effekt ist vergleichbar mit einer stabilen Handlungssteuerung, wobei Aston-Jones und Cohen (2005) eine noradrenerge Beeinflussung auf allen Ebenen (Reize, Assoziationen, Reaktionen) postulieren. Bei einer hohen tonischen (noradrenergen) Aktivität wird der beschriebenen Kontrastierung von aktivierten und gehemmten Neuronen entgegengewirkt. In diesem Modus haben also mehrere Neuronen die Chance, aktiviert zu werden, es resultiert eine erhöhte Ablenkbarkeit und Flexibilität. Die Beeinflussung des LC und somit des Aktivitäts-Modus`, erfolgt laut den Autoren durch eine Nützlichkeitsabschätzung („Utility Assessment“) von Handlungsalternativen (vgl. Abbildung 2.4). Es handelt sich dabei um eine Kombination aus Performance Monitoring und Abschätzung aktueller und möglicher Belohnungen.

Das Performance Monitoring bezieht sich auf ein externes Feedback von Konflikten und Fehlern (vgl. z.B. Botvinick, Cohen & Carter, 2004; Fallgatter, Bartsch & Herrmann, 2002). Ein möglicher Konflikt ist z.B. die Wahrnehmung in den oben erläuterten inkongruenten Stroop-Trials, dass die automatische Tendenz, das Wort zu lesen, einer korrekten Bearbeitung entgegen wirkt (vgl. auch Abbildung 2.3). Die Wahrnehmung des Konflikts aktiviert den anterioren cingulären Kortex (ACC), dieser gibt die Information an den LC weiter und begünstigt dort den phasischen Modus. Somit wird eine verbesserte fokussierte Aufmerksamkeit ermöglicht und die konkurrierenden Handlungspfade können erfolgreich gehemmt werden (Aston-Jones & Cohen, 2005). Die Abschätzung der Nützlichkeit von Verhaltensweisen im positiven Sinne erfolgt über Belohnungssignale bzw. Signale einer potenziellen Belohnung. Diese aktivieren u.a. den orbitofrontalen Kortex (OFC), dieser gibt die Information an den LC weiter und begünstigt dort ebenfalls den phasischen Modus und somit eine verbesserte fokussierte Aufmerksamkeit. In diesem Zusammenhang wird der phasische Modus auch mit dem Begriff *Exploitation* verbunden: Wenn sich eine Gelegenheit für eine Belohnung ergibt oder die derzeitigen Verhaltensweisen eine Belohnung erbringen, wird die Aufmerksamkeit auf die lohnenden Verhaltensweisen fokussiert, um die Belohnung auszuschöpfen. Verspricht das gegenwärtige Verhalten jedoch keine Belohnung (mehr), so ist der tonische Modus sinnvoller. Hier bekommen viele unterschiedliche Reizkonfigurationen Zugang zur Handlungssteuerung. In diesem Modus der *Exploration* kann die Umgebung nach neuen Belohnungsgelegenheiten sondiert werden (Aston-Jones & Cohen, 2005).

Während also von einer potenziellen Belohnung, vermittelt über OFC und LC indirekt ein stabilisierender Einfluss auf den PFC angenommen wird, gehen Miller und Cohen (2001) bei einer (direkten) phasischen Dopaminausschüttung im PFC von einem flexibilisierenden Effekt auf die Handlungssteuerung aus. Der letztendlich Netzeffekt auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance wird also vermutlich – neben einer Vielzahl weiterer Einflüsse – auch von den beiden genannten Transmittersystemen und/oder einer Interaktion der beiden Systeme beeinflusst. In der die beiden Ansätze (Dopamin und Noradrenalin) integrierenden Arbeit von Cohen et al. (2004) wird zu den vermeintlich gegensätzlichen Vorhersagen keine Stellung genommen. Die Vielzahl möglicher zusätzlicher Einflüsse oder auch möglicher Interaktionen der Systeme lässt allerdings eine Vereinbarkeit der beiden unterschiedlichen Vorhersagen vermuten. Durch die Implementierung einer Belohnungsbedingung in dem in der Einleitung dargestellten Paradigma konnten die beiden Vorhersagen einander direkt gegenüber gestellt und mögliche

zusätzliche moderierende Einflussfaktoren exploriert werden (vgl. Abschnitt 3.3.1). Eine weitere (hier nicht realisierte) Möglichkeit der Untersuchung der gegenläufigen Vorhersagen wäre die Erfassung oder besser Manipulation sowohl des Dopamin- als auch des Noradrenalinsystems. Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt allerdings auf dem Einfluss des dopaminergen Systems.

In der Literatur finden sich vielfältige Hinweise auf eine dopaminerge Beeinflussung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance. In der Einleitung wurden bereits Hypothesen und Befunde zu dem Zusammenhang von Dopamin, positivem Affekt und kognitiver Flexibilität ausgeführt (Ashby et al., 1999; Ashby et al., 2002; Dreisbach & Goschke, 2004; Phillips et al., 2002). Ebenfalls erwähnt wurden beobachtete Veränderungen in der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance infolge einer systemischen Applikation dopaminerger Wirkstoffe. So beeinträchtigte beispielsweise die Applikation von Dopamin-Antagonisten die Leistung in Set-Shifting-Experimenten bei Menschen (Mehta et al. 2004; 1999) und Ratten (Floresco et al., 2006). In Abschnitt 2.3.2 werden diesbezüglich weitere Befunde dargestellt. Zusätzliche Hinweise auf einen Zusammenhang von Dopamin und kognitiver Flexibilität sind in klinischen Störungsbildern zu finden. So sind z.B. bei Patienten mit Morbus Parkinson (Cools, 2006), Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS, Levy & Swanson, 2001) und Schizophrenie (Cohen & Servan-Schreiber, 1992) sowohl Dysfunktionen des Dopaminsystems als auch charakteristische Störungen der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance zu beobachten. Diese Befunde werden in den folgenden Abschnitten 2.3.1 und 2.3.2 näher erläutert. Außerdem werden weitere den Zusammenhang von Dopamin und Flexibilität betreffende Befunde hinsichtlich molekulargenetischer Unterschiede (Abschnitte 2.3.2) und Geschlechtsunterschieden (Abschnitt 2.3.3) dargestellt.

2.3 Prädiktoren dopaminerger Aktivität

Die Ausschüttung von Dopamin kann beim Menschen bislang nicht direkt gemessen werden. Dopaminerge Aktivität kann daher lediglich über indirekte Indikatoren oder Korrelate erschlossen werden. Angesichts der in Abschnitt 2.1. angedeuteten Komplexität dopaminerger Funktion wird deutlich, dass diese Prädiktoren zwangsläufig Unschärfen hinsichtlich der exakten Funktion der erfassten dopaminergen (Teil-)Funktion aufweisen müssen. Trotz deutlicher Hinweise auf einen Einfluss dopaminerger Aktivität sind also Art und Richtung des

Einflusses zumeist unklar. Dies gilt, wenngleich in unterschiedlichem Ausmaß, für alle hier erwähnten Prädiktoren dopaminerger Aktivität.

In der vorliegenden Arbeit wurden oder werden noch einige Befunde zur indirekten Erfassung dopaminerger Aktivität angesprochen: Im Tierversuch können in vitro die Ursprünge dopaminerger Neurone gereizt und die elektrische Aktivität nachgeschalteter Neurone gemessen werden (siehe z.B. Abschnitt 2.1.2, Seamans & Yang, 2004). In Einzelzellableitung kann die Feuerrate dopaminerger Neurone in Reaktion auf vermutlich dopaminrelevante Stimuli erfasst werden (z.B. Hollerman & Schultz, 1998, Abschnitt 2.2.1). Im Humanversuch ist eine experimentelle Manipulation über Dopaminagonisten bzw. –antagonisten möglich (z.B. Abschnitt 2.2.4, Mehta et al., 2004; Hennig & Netter, 2005). In SPECT-Untersuchungen kann das Bindungsverhalten radioaktiv markierter Dopamin-Liganden nachverfolgt und somit indirekt auf die Dopamin-Konzentration geschlossen werden (z.B. Cropley, Fujita, Innis & Nathan, 2006). In Bildgebungsstudien kann die Aktivität von Neuronen in dopaminrelevanten Regionen in Reaktion auf dopaminrelevante Stimuli dargestellt werden (z.B. Kirsch et al., 2003; Abschnitt 2.2.1). Außerdem kann die Dopaminaktivität z.B. über die Konzentration von Metaboliten in der Cerebrospinalflüssigkeit abgeschätzt werden (HVA, vgl. Abschnitt 2.1.2, z.B. Amin, Davidson & Davis, 1992), ebenso über die Menge des Abbauenzyms MAO im Blut (Kopin, 1994) sowie über die Prolaktin-Antwort in Reaktion auf Stress (z.B. Gerra et al., 1999). Diese unvollständige Auflistung soll lediglich den Möglichkeitsbereich aufspannen. Weitere, in der vorliegenden Arbeit eingesetzte, Korrelate dopaminerger Aktivität werden nachfolgend näher erläutert. Die dargestellten Befunde auf der Verhaltensebene beschränken sich dabei jeweils auf Verhaltenskorrelate, die im Zusammenhang mit der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance oder der Reaktivität auf Neuheit relevant erscheinen.

2.3.1 Lidschlagrate (EBR)

Die spontane Lidschlagrate (*Eyeblink rate,* EBR) bezeichnet die Anzahl der Lidschläge pro Minute in einer entspannten Ruhebedingung. Zunächst hatte Karson (1983) beobachtet, dass Patienten mit Parkinson-Syndrom eine deutlich verminderte Lidschlagrate aufwiesen. In der klinischen Praxis wird die Lidschlagrate deshalb häufig als Indikator („soft sign“) für den Schweregrad des Parkinson-Syndroms eingesetzt (Deuschl & Goddemeier, 1998). Auf physiologischer Ebene geht Parkinson insbesondere mit einer Degeneration nigrostriataler dopaminerger Neurone einher (Cools, 2006). Da Karson (Karson, 1983; Karson, 1989) außerdem bei Affen nach Gabe eines Dopamin-Agonisten eine erhöhte Lidschlagrate

beobachtete, schlug er diese als Indikator für die zentrale Dopamin-Aktivität vor. Die genannten Befunde konnten in Untersuchungen mit Affen (Jutkiewicz & Bergman, 2004) und im Humanversuch (Blin, Masson, Azulay, Fondarai & Serratrice, 1990) bestätigt werden. Zudem beobachteten Taylor, Elsworth, Lawrence, Sladek, Roth und Redmond (1999) eine Reduktion der EBR nach Verabreichung von Dopamin-Antagonisten. Eine hohe Lidschlagrate wird demnach mit einer erhöhten Dopamin-Aktivität in Verbindung gebracht, wobei hier die Art der Aktivität nicht weiter spezifiziert wird. Swerdlow, Wasserman, Talledo, Casas, Bruins und Stephany (2002) gehen allerdings davon aus, dass EBR als ein Korrelat tonischer Dopaminaktivität anzusehen ist (siehe auch Strobel, 2005). Neben dem Zusammenhang zu Parkinson wurde die spontane Lidschlagrate auch mit weiteren Störungen, wie beispielsweise Schizophrenie und Depression in Verbindung gebracht (Karson, Dykman & Paige, 1990; Chan & Chen, 2004; Depue, Arbisi, Krauss, Iacono, Leon, Muir & Allen, 1990).

Hinsichtlich der Dopaminrezeptortypen vermuten Jutkiewicz und Bergmann (2004), dass die (parzielle) Regulation der EBR durch Dopamin insbesondere über D_1-Rezeptoren vermittelt wird. Die Applikation hoch effizienter D_1-Agonisten führten bei Affen zu einer sieben- bis neunfachen Erhöhung der EBR, während die die Blockade von D_1-Rezeptoren durch D_1-Antagonisten die EBR auf 12% der Kontrollbedingung senkte. Die Erhöhung nach Gabe von D_2-Agonisten hatte mit einer zweifachen Erhöhung einen weitaus geringeren und in Kombination mit D_1-Agonisten sogar einen gegenteiligen Effekt. Für eine besondere Relevanz der D_1-Rezeptoren spricht auch eine Untersuchung von Van der Post, de Waal, de Kam, Cohen und van Gerven (2004). Hier wurden ausschließlich D_2-spezifische Liganden untersucht und weder Effekte für D_2-Agonisten noch für D_2-Antagonisten beobachtet. Bezogen auf möglicherweise besonders relevante Strukturen beobachteten Taylor und Kollegen (1999) post mortem eine hohe Korrelation zwischen der Dopaminkonzentration und EBR in einer spezifischen Region des Striatum, dem rostralen Bereich des ventromedialen Nc. Caudate. Die Autoren vermuten deshalb eine zentrale Bedeutung dieser Region bei der dopaminergen Regulation der EBR.

Auf der Verhaltensebene gibt es einige Hinweise auf Zusammenhänge zwischen der Lidschlagrate und kognitiver Flexibilität. Für die vorliegende Arbeit von besonderer Relevanz sind Befunde eines Zusammenhangs von stereotypem Verhalten und geringer Lidschlagrate bei Patienten mit mentaler Retardierung (Bodfish, Powell, Golden & Lewis, 1995), da diese

Verhaltensweise auf eine deutlich verminderte kognitive Flexibiliät hinweist. Außerdem wurden bei Patienten mit Parkinson Beeinträchtigungen der kognitiven Flexibilität und insbesondere des Set-Shiftings beobachtet (Cools, 2006, siehe Kapitel 1; Owen et al., 1993). Weiterhin wurde die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) sowohl mit einer verringerten Lidschlagrate (Konrad, Gauggel & Schurek, 2003) als auch beeinträchtigtem Set-Shifting assoziiert (Boonstra, Oosterlaan, Sergeant & Buitelaar, 2005). Hinsichtlich der Dopaminaktivität liegen hier allerdings sowohl Hinweise auf eine Hypo- als auch auf eine Hyperfunktion vor (Levy & Swanson, 2001). Eine solche differenzierte Dysfunktion wäre angesichts der verschiedenen Teilkomponenten des Dopaminsystems (vgl. Abschnitt 2.1) durchaus plausibel. So vermutet beispielsweise Grace (2001) eine niedrige tonische und eine hohe phasische Dopaminaktivität im Striatum als eine Ursache für die Symptomatik von ADHS. Ebenso muss auf der Symptomebene von ADHS differenzierend erwähnt werden, dass neben einer verminderten Flexibilität im Set-Shifting auch dysfunktional hohe Flexibilität in Form extremer Ablenkbarkeit, beobachtet wird. Dies könnte zum Beispiel durch eine mangelnde Fähigkeit zur adaptiven Regulation der kognitiven Flexibilität erklärt werden, die dysfunktionale Extreme in beide Richtungen der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance nach sich zieht. Schließlich liegt aus dem nichtklinischen Bereich ein interessanter Zusammenhang von Lidschlagrate und selbst eingeschätztem positiven Affekt vor (Pauls et al., 2003). Dieser Befund konvergiert mit der in der Einleitung bereits ausgeführten Hypothese eines Zusammenhangs von positivem Affekt und einer flexiblen Handlungssteuerung

Neben der vermuteten Beeinflussung durch die Dopaminaktivität wird die Lidschlagrate natürlich von einer Reihe weiterer Faktoren, wie Luftfeuchtigkeit, Raumtemperatur, Müdigkeit und kognitive Anforderungen beeinflusst. Hält man diese Einflussfaktoren konstant oder integriert sie in das Vorhersagemodell, kann der von Dopamin beeinflusste Varianzanteil der Lidschlagrate systematisch erhöht werden. Auf diese Weise kann die EBR als viel versprechender und effizient zu erhebender Prädiktor für dopaminerge Aktivität eingesetzt werden. Für die vorliegende Arbeit kann vereinfachend aus diesem Abschnitt festgehalten werden, dass einerseits Befunde zu einem positiven Zusammenhang von Lidschlagrate und Dopamin-Aktivität vorliegen und andererseits eine dysfunktionale Dopamin-Aktivität mit einer verminderten kognitiven Flexibilität in Verbindung gebracht wurde. In Abschnitt 2.2.4. wurden außerdem Befunde genannt, in denen die Gabe eines Dopamin-Antagonisten die Fähigkeit zu Set-Shifting verminderte (Mehta et al., 2004; Mehta

et al. 1999; Floresco et al., 2006). Hinsichtlich des vermuteten Zusammenhangs von EBR und kognitiver Flexibilität liegen auf der Verhaltensebene mehrere übereinstimmende Befunde vor, die eine positive Korrelation vermuten lassen. Insbesondere die Befunde mit Dopamin-Liganden sprechen hierbei dafür, dass sowohl eine hohe Lidschlagrate also auch eine hohe Flexibilität durch eine hohe Dopaminaktivität begünstigt wird. Allerdings ist eine einheitlich „hohe Dopaminaktivität" angesichts der Komplexität des Dopaminsystems (vgl. Abschnitt 2.1) nicht zu vermuten. Im Zusammenhang mit ADHS wurde oben bereits einschränkend erwähnt, dass hier sowohl erhöhte als auch verminderte Aktivität in spezifischen Dopaminsubsytemen postuliert wurde. Ebenso gibt es Befunde, die hinsichtlich der Dopamin-Liganden auf eine Differenzierung erfordern. Dies wird im folgenden Abschnitt näher erläutert.

2.3.2 Molekulargenetische Unterschiede dopaminerger Aktivität

Der molekulargenetische Ansatz erlebte innerhalb der letzten Jahre einen gewaltigen Aufschwung. Durch die rasche Entwicklung effizienter Methoden der DNA-Analyse entwickelte sich die gezielte Suche nach verhaltensrelevanten Genen zu einer Erfolg versprechenden Alternative in der Biopsychologie. Auf Grundlage biopsychologischer Theorien werden dabei diejenigen Gene fokussiert („Kandidatengene"), die hinsichtlich der in der Theorie postulierten neurobiologischen Systeme von Bedeutung sein könnten (Brocke et al., 2006b; Plomin, 2002). Für das Beispiel der Handlungssteuerung sind also z.B. Gene interessant, die Dopaminrezeptoren, Dopamin abbauende Enzyme oder Dopamintransporter exprimieren. Die Aufklärung der Gesamtvarianz einer Verhaltensweise durch einzelne Polymorphismen – also Genabschnitten, die in der Bevölkerung in unterschiedlichen Ausprägungen vorliegen – ist dabei relativ gering. Ein fernes Ziel der Molekulargenetik ist es, die vielen an bestimmten Verhaltensunterschieden beteiligten Gene zu identifizieren, sowie deren Interaktionen untereinander und Interaktionen mit bestimmten Umweltfaktoren. Ein weiteres Ziel ist die sukzessive Aufklärung des verhaltensgenetischen Pfades (siehe Kapitel 1, Brocke et al., 2006b), d.h. also die Erforschung der überaus komplexen Kette von biologischen Mechanismen (Missing Links), die von einem Unterschied in einem bestimmten Genabschnitt letztendich zu einem Unterschied im offenen Verhalten führen. Während mit der Lidschlagrate (Abschnitt 2.3.1) ein Korrelat dopaminerger Aktivität erfasst wurde, das nur mittelbar über die Dopaminaktivität mit der Flexibilität verbunden ist, wird bei hier dargestellten dopaminrelevanten Genen vermutet, dass sie einen kausalen Einfluss auf die Dopaminaktivität (und diese widerum auf die kognitive Flexibilität) haben. Nachfolgend

werden zwei Kandidatengene vorgestellt, von denen aufgrund vorhergehender Befunde auf der Verhaltensebene eine besondere Bedeutung für die hier untersuchten Aspekte der Handlungssteuerung erhofft werden kann.

COMT Val^{158}Met Polymorphismus

Das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT, vgl. Abschnitt 2.1.2) ist nach Seamans und Yang (2004) im präfrontalen Kortex (PFC) hauptverantwortlich für die Zersetzung von Dopamin, da dort die Dichte an Dopamintransportern – verglichen beispielsweise mit dem Striatum - gering ist. An Position 158 des COMT exprimierenden Gens befindet sich ein Polymorphismus in Form eines Austauschs eines einfachen Basenpaares. Der Basenaustausch führt dazu, dass an dieser Stelle des COMT-Enzyms entweder die Aminosäure Valin (Val) oder Methionin (Met) auftaucht. Die Bezeichnung des Polymorphismus lautet demnach COMT Val^{158}Met Polymorphismus. In funktionellen Studien zeigte sich beim Met/Met-Genotyp eine um das vierfache geringere Enzymaktivität verglichen mit dem Val/Val-Genotyp (Egan et al., 2001). Der Heterozygot Val/Met produzierte eine mittlere Enzymaktivität zwischen den beiden Homozygoten. Bei Trägern des Val/Val-Genotyps ist also infolge der höheren Aktivität des Abbau-Enzyms eine geringere Dopamin-Konzentration im Extrazellulärraum (vgl. Abschnitt 2.1.2) zu vermuten als bei Trägern des Met/Met-Genotyps. Hinsichtlich der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance zeigte sich wiederholt ein Zusammenhang zwischen dem Val-Allel und den sogenannten Perseverationsfehlern des Wisconsin Card Sorting Tests (WCST, Egan et al., 2001; Malhotra et al., 2002). Die Aufgabe der Probanden beim WCST ist es, Karten mit aufgedruckten Symbolen nach bestimmten Dimensionen zu ordnen. Die Dimensionen sind dabei üblicherweise die Form des Symbols (z.B. Kreis), die Anzahl der Symbole (z.B. drei Kreise) sowie die Farbe der Symbole (drei rote Kreise). Der Proband kennt zunächst die relevante Dimension nicht, sondern erlernt diese durch ein Feedback nach jedem Trial. Nachdem der Proband die relevante Dimension gelernt hat, wird diese geändert. Die falschen Zuordnungen nach dem unangekündigten Dimensionswechsel werden als *Perseverationsfehler* bezeichnet, da der Proband auf der alten, nun aber ungültigen Regel beharrt (perseveriert). Patienten mit Schizophrenie, bei denen man von einer präfrontalen Störung der Dopaminaktivität ausgeht, fallen durch charakteristisch hohe Perseverationsraten auf (Egan et al., 2001). Dies kann als mangelnde Fähigkeit zu kognitiver Flexibilität interpretiert werden. In dem in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Set-Shifting Paradigma wird ebenfalls die Tendenz zu Perseveration erfasst, wobei sich hier die Perseveration auf das Beharren auf der vormals relevanten Zielfarbe bezieht (vgl. Kapitel 1 und Abschnitt 3.1.2). Zum COMT Val^{158}Met Polymorphismus liegen also positive Befunde

in Bezug auf eine Operationalisierung der kognitiven Flexibilität vor, die der Operationalisierung im vorliegenden Paradigma sehr ähnlich ist. Die Vermutung eines Zusammenhangs zwischen dem COMT-Polymorphismus und der Leistung im vorliegenden Paradigma basiert demnach auf gut vergleichbaren Befunden. Deshalb soll die zugehörige Hypothese einseitig getestet werden (vgl. Abschnitt 3.1.1).

DRD4 exon III

Der Dopaminrezeptor D_4 gehört zur Rezeptorfamilie D_2 (vgl. Abschnitt 2.1.2), hat also eine hemmende Wirkung. Im dritten Exon, also der dritten kodierenden Region, befindet sich der DRD4 Exon III VNTR Polymorphismus. VNTR (*variable number of tandem repeats*) bezieht sich auf die Tatsache, dass eine bestimmte Sequenz von (hier 48) Basenpaaren unterschiedlich oft wiederholt wird. Oak, Oldenhof und Van Tol (2000) beobachteten alle Varianten zwischen einer zweifachen und zehnfachen Wiederholung, wobei die häufigsten Wiederholungen in vielen humanen Populationen die 4-repeat und die 7-repeat Variante darstellten. In funktionellen Studien zeigte sich eine zweifach höhere Effizienz der Hemmung beim Genotyp 4/4 verglichen mit dem Genotyp 4/7 (Asghari, Sanyal, Buchwaldt, Paterson, Jovanovic & Van Tol, 1995). In einem Review über 23 Studien konstatiert DiMaio (2003) einen Zusammenhang des 7-repeat Allels mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Diese Störung ist u.a. gekennzeichnet durch eine verminderte Fähigkeit zur Handlungssteuerung (Oak et al., 2000). Boonstra, Oosterlaan, Sergeant und Buitelaar (2005) berichten in einem Review über 13 Studien von vielfältigen Beeinrächtigungen exekutiver Funktionen, unter anderem, und von besonderer Relevanz für die vorliegende Arbeit, von Beinträchtigungen im Set-Shifting (vgl. 2.3.1). Außerdem wurden 7-repeat-Allelträger mit einer erhöhten Ansprechbarkeit gegenüber Neuheit in Form von erhöhten Werten in Novelty Seeking gebracht (Ebstein et al., 1996; Strobel, Wehr, Michel & Brocke, 1999). In Abschnitt 2.2.2 wurde ausgeführt, dass die Tendenz, sich neuen Reizen zuzuwenden, im hier eingesetzten Set-Shifting-Paradigma zu einer erhöhten Flexibilität in der einen und zu erhöhter Ablenkbarkeit in der anderen Bedingung führen sollte. In einer Metaanalyse von Kluger und Kollegen (2002) zeigten allerdings nur 13 von 20 Studien den erwähnten Zusammenhang von 7-repeat-Alleträgern und erhöhten Weren in Novelty Seeking. Demzufolge vermuteten die Autoren, dass es keinen Haupteffekt, sondern vermutlich eher Interaktionen des DRD4 Exon III Polymorphismus mit anderen Faktoren gebe. Übereinstimmend mit dieser Vermutung wurde hinsichtlich des Einflusses auf Novelty Seeking wiederholt eine Interaktion der Polymorphismen DRD4 Exon III, COM $Val^{158}Met$ und 5-HTTLPR (ein Polymorphismus im Gen für den Serotonintransporter, siehe Abschnitt

4.2) gefunden (Benjamin et al., 2000; Strobel, Lesch, Jatzke, Paetzold & Brocke, 2003). Ein weiterer Befund mit besonderer Relevanz für die vorliegende Arbeit ist die Arbeit von Strobel und Kollegen (2004). Sie untersuchten den dopaminergen Einfluss auf die Novelty P3-Komponente des akustisch evozierten Potenzials, einem Korrelat der Reaktivität auf neue Töne. Sie fanden keinen DRD4-Haupteffekt, aber eine Interaktion von DRD4 Exon III Polymorphismus und Lidschlagrate. In Abschnitt 2.2.4 wurden bereits einige Studien genannt, die in Untersuchungen mit Dopaminliganden insbesondere Hinweise auf die Bedeutung der Rezeptorfamilie D_2 (vgl. Tabelle 2.1) für die Flexibiliät der Handlungssteuerung fanden (Floresco et al., 2006; Mehta et al. 2004; Mehta et al., 1999). Allerdings zeigten sich hierbei teilweise differenzierte Effekte hinsichtlich der Rezeptor*sub*typen. Während übereinstimmend spezifische Antagonisten des Subtyps D_2 eine Beeinträchtigung der Flexibilität bewirkten, wurde der gleiche Effekt auch bei Mikroinfusion spezifischer D_4-*Agonisten* beobachtet (Floresco et al., 2006). Dagegen zog die Applikation spezifischer D_4-Antagonisten eine *Erhöhung* der Flexibilität nach sich. Wenngleich die Rezptorsubtypen D_2 und D_4 beide eine hemmende Wirkung aufweisen, sind ihre systemischen Effekte in diesem Fall also entgegengesetzt. Ein weiteres, die Befundlage verkomplizierendes Resultat ist die Beobachtung einer beeinträchtigten Flexibilität durch Blockade von D_1-Rezeptoren (Ragozzino, Ragozzino, Mizumori & Kesner, 2002). Wiederholt ist also festzustellen, dass auf der biochemischen Ebene zwar stabile Befunde auf eine Beteiligung von Dopaminrezeptoren bei der Modulation der Flexibilität hinweisen, eine Richtungsvorhersage jedoch problematisch erscheint. Die Befunde hinsichtlich der spezifischen D_4-Rezeptoren würden jedoch eventuell eher eine erhöhte Flexibilität bei Trägern des 4/7-Genotyps vermuten lassen, da hier die Effizienz der Rezeptoren vermindert ist. Die dargelegten Befunde auf der Verhaltensebene hinsichtlich einer möglichen Verbindung der Reaktivität auf Neuheit mit dem 4/7-Genotyp würden mit dieser Vermutung konvergieren. Teilweise entgegengesetzte Vorhersagen würden sich allerdings aufgrund der Befunde zu ADHS ergeben. Hier liegen zwar konsistente Befunde zu einem Zusammenhang mit dem 7-repeat Allel vor, die Handlungssteuerung dagegen scheint sowohl in Form verminderter Flexibilität als auch in erhöhter Ablenkbarkeit beeinträchtigt zu sein (vgl. Abschnitt 2.3.1). Die Befundlage zum DRD4 Exon III VNTR Polymorphismus lässt demnach zwar einerseits auf eine Beeinflussung der Handlungssteuerung schließen, andererseits erscheinen Richtungsvorhersagen für die hier untersuchten Stichproben gesunder Studierender jedoch verfrüht. Dies bezieht sich sowohl auf den Haupt- als auch mögliche Interaktionseffekte.

2.3.3 Geschlecht

Laut Cahill (2006) sollte der Einfluss des Geschlechts in Untersuchungen zum dopaminergen System dringend als Kontrollvariable oder systematischer Prädiktor mit einbezogen werden. Eine Vielzahl von Befunden weisen auf Geschlechtsunterschiede hinsichtlich dopaminerger Aktivität hin (Becker, 1999; Griffin & Middaugh, 2006; Lavalaye, Booij, Reneman, Habraken & van Royen, 2000). So beeinflussen beispielsweise geschlechtsspezifische Steroide, insbesondere Östrogene, die Dopaminaltivität (Review: Di Paolo, 1994). Weibliche Ratten zeigen gegenüber männlichen eine höhere Dopaminausschüttung (Becker, 1999), während männliche Ratten auf eine Injektion von Kokain mit einer höheren extrazellulären Dopaminkonzentration reagierten (Griffin & Middaugh, 2006). Im Humanbereich wurden z.B. unterschiedliche Bindungspotenziale von Dopaminrezeptoren (Kaasinen, Nagren, Hietala, Farde & Rinne, 2001) und Dopaminsyntheseraten (Laakso et al., 2002) beobachtet. In einer hinsichtlich der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance insbesondere relevante Studie von Mozley et al. (2001) zeigte sich eine negative Korrelation der Dopaminwiederaufnahme mit Maßen exekutiver Kontrolle (Reaktionszeiten im Stroop-Test, Abbildung 2.3) nur bei Frauen aber nicht bei Männern. Eine einheitliche Befundlage für die verschiedenen Teilaspekte dopaminerger Aktivität konnte bezüglich des Geschlechts nicht festgestellt werden. Auf der Verhaltensebene hinsichtlich der Reaktivität auf Neuheit wurden in den Theorien zu Novelty Seeking und Sensation Seeking (siehe Abschnitt 2.2.2) jeweils höhere Werte bei Männern postuliert und beobachtet (Cloninger, 1993; Zuckerman, 1994). Im Tierversuch zeigte sich bei Ratten in der freien Exploration, dass Männchen mehr Zeit mit neuen Objekten verbrachten als Weibchen (Frick & Gresack, 2003; Palanza, Morley-Fletcher & Laviola, 2001; Thor, Harrison, Schneider & Carr, 1988). Wie oben ausgeführt (Abschnitt 2.2.2) wird bei einer verstärkten Zuwendung zu neuen Reizen im vorliegenden Paradigma eine höhere Flexibilität erwartet. Trotzdem ist auch hinsichtlich des Geschlechts eine Vorhersage der Richtung eines möglichen Zusammenhangs angesichts der ambivalenten Befundlage nicht möglich.

Die Ausführungen in Kapitel 2 zusammenfassend kann gesagt werden, dass einerseits eine Vielzahl robuster und gut untersuchter Zusammenhänge zwischen Dopamin und verschiedensten Verhaltensweisen vorliegen, dass allerdings andererseits die detaillierten Wirkmechanismen bezogen auf diese Verhaltensweisen noch weitgehend ungeklärt sind. Unter anderem ist dies auf die hohe Komplexität der verschiedenen Teilaspekte des dopaminergen Systems und deren Interaktionen zurückzuführen. Die steigende Anzahl von Studien, die dopaminrelevante Verhaltensweisen mit spezifischen molekularbiologischen,

biochemischen und physiologischen Teilprozessen in Verbindung bringen (vgl. z.B. Seamans & Yang, 2004), verbunden mit der rasanten Entwicklung technischer und methodischer Möglichkeiten, lässt einen raschen Wissensfortschritt in diesem Gebiet erhoffen. Angesichts dieser Entwicklungen ist es auf der anderen Seite von enormer Wichtigkeit, dass gleichermaßen auf der Ebene des offenen Verhaltens die dopaminrelevanten Verhaltensweisen genauer spezifiziert und effizienter operationalisiert werden. In der Einleitung wurde bereits erläutert, dass hier neben der Erfassung breit angelegter Persönlichkeitseigenschaften per Fragebogen insbesondere auch enger umgrenzte Verhaltensweisen auf endophänotypischer Ebene zielführend erscheinen. Mit dem hier eingesetzten Paradigma wird ein solcher Endophänotyp, nämlich die Hinwendung zu neuen, potenziell verhaltensrelevanten Reizen als Teilaspekt der kognitiven Handlungssteuerung, eingesetzt (vgl. Kapitel 1). Dieser Teilaspekt wird differenziert über zwei entgegengesetzte Tendenzen der Handlungssteuerung erfasst und eignet sich daher in hohem Maße für eine valide Messung. Außerdem bestehen für die kognitive Handlungssteuerung vielfältige Bezüge zu dopaminrelevanten Theorien und Befunden, so dass hier Untersuchungen der genannten Aspekte im Zusammenhang mit den genannten dopaminrelevanten Prädiktoren einen wertvollen Erkenntnisbeitrag leisten können. Konkret bezogen auf die Forschungsschwerpunkte der kooperierenden Professuren betrifft der mögliche Erkenntnisgewinn einerseits Hypothesen zu einem Zusammenhang von positivem Affekt und einer flexiblen Handlungssteuerung (Dreisbach und Goschke, 2004), die über die zusätzliche Einbeziehung der postulierten vermittelnden Dopaminaktivität untermauert und erweitert werden können. Andererseits ergab sich hinsichtlich des Zusammenhangs von Dopamin und der Reaktivität auf Neuheit die Chance, mit der kognitiven Handlungssteuerung einen neuen und validen Endophänotyp dopaminerger Aktivität zu entdecken und so die von Dopamin beeinflussten Teilaspekte weiter einzugrenzen (vgl. Kapitel 1).

Im folgenden Kapitel werden die drei Studien nacheinander dargestellt, wobei jeweils zunächst die Fragestellung mit Rückgriff auf die in diesem Kapitel dargestellten Befunde zusammengefasst wird. In den Studien I und II wurden die in diesem Abschnitt 2.3 erläuterten dopaminrelevanten Prädiktoren hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit der Flexibilität der kognitiven Handlungssteuerung untersucht. Für die Vorhersagen des Einflusses der Prädiktoren auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance waren jeweils insbesondere die Befunde auf der Verhaltensebene relevant. Der Bezug zur Erfassung der kognitiven Flexibilität mit dem in der Einleitung beschriebenen Paradigma war dabei für die einzelnen Prädiktoren

unterschiedlich direkt. Bezüglich der Lidschlagrate und des COMT Val^{158}Met Polymorphismus konnte anhand der Befunde eine gerichtet Vorhersage begründet werden. Dementsprechend waren diese beiden Prädiktoren in der ersten Studie auch von vorrangiger Bedeutung. Im Fall der Lidschlagrate stützte sich die gerichtete Vorhersage insbesondere auf Befunde von Dopamin-Liganden, die EBR (z.B. Jutkiewicz & Bergman, 2004) und Leistung im Set-Shifting (z.B. Mehta et al., 2004) überwiegend in die gleiche (positive) Richtung beeinflussten. Im Falle des COMT Polymorphismus erschien aufgrund der ähnlichen Konzeptionen kognitiver Flexibilität des hier eingesetzten Set-Shifting Paradigmas und des Wiscconsin Card Sorting Test (WCST) sogar eine einseitige Prüfung gerechtfertigt. Bezüglich der beiden Prädiktoren DRD4 Exon III Polymorphismus und Geschlecht konnte dagegen keine eindeutige Vorhersage aus den jeweils vielfältigen Hinweisen auf die Beteiligung dopaminerger Teilaspekte festgestellt werden. Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, sollten in Studie I die Lidschlagrate und die beiden Polymorphismen untersucht werden. Ziel der zweiten Studie war die Replikdie der signifikanten Effekte aus Studie I. Außerdem sollte anhand der gepoolten Stichprobe zusätzlich das Geschlecht einbezogen und ein Gesamtmodell mit allen Prädiktoren gerechnet werden. In Studie III wurde das Paradigma modifiziert und mit einer potenziellen Belohnungsbedingung kombiniert (Kirsch et al., 2003, vgl. Abschnitt 2.2.1). Durch das Signal einer potenziellen Belohnung bei ausreichender Leistung wurde eine Situation erzeugt, in der nach der integrierten Theorie von Cohen et al. (2004, vgl. 2.2.4) zwei unterschiedliche Pfade der Beeinflussung auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance einwirken sollten: Einerseits eine Flexibilisierung infolge einer Dopaminausschüttung und andererseits eine Stabilisierung als Reaktion auf eine hohe eingeschätzte Nützlichkeit der Handlung. Dabei sollte untersucht werden, welcher der beiden Pfade dominieren würde und welche weiteren Einflussfaktoren dabei eine Rolle spielen könnten. Auf diese Weise sollten die Befunde der ersten beiden Studien im Kontext eines erweiterten theoretischen Modells untersucht und validiert werden. Hierbei konnten die Befunde aus den beiden ersten Studien und der Ausgangsstudie (Dreisbach und Goschke, 2004) genutzt werden, um die erfolgreiche Modifikation des Paradigmas zu überprüfen.

3 Eigene Studien zu Einflüssen auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance

3.1 Studie I – Einfluss von Lidschlagrate, COMT Val^{158}Met und DRD4 Exon III

3.1.1 Fragestellung

Das Hauptanliegen von Studie I war die Suche nach stützenden Befunden zu der Hypothese einer dopaminergen Modulation der Handlungssteuerung. Hierzu wurden die in den Abschnitten 2.3.1 und 2.3.2 eingeführten Korrelate dopaminerger Aktivität hinsichtlich ihres Einflusses auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance im Set-Shifting anhand des in der Einleitung dargestellten Paradigmas untersucht. In den genannten Abschnitten wurden jeweils Befunde angeführt, die einen Zusammenhang zur Leistung im durchgeführten Set-Shifting-Paradigma vermuten lassen. Die Hypothesen wurden jeweils aufgrund von Befunden auf der Verhaltensebene aufgestellt.

Hinsichtlich der Lidschlagrate (EBR) wurde insbesondere auf Grundlage von Befunden aus dem klinischen Humanbereich (Bodfish et al., 1995; Boonstra et al., 2005; Cools, 2006; Konrad et al., 2003; Levy & Swanson, 2001; Owen et al., 1993) ein positiver Zusammenhang von Flexibilität und Lidschlagrate vermutet (vgl. Abschnitt 2.3.1). Als weiterer wichtiger Teilaspekt von Studie I sollte außerdem die Nützlichkeit der Lidschlagrate als Korrelat dopaminerger Aktivität im Persönlichkeitsbereich geprüft werden.

Die relevanten Befunde zum COMT Val^{158}Met Polymorphismus stammen ebenfalls aus dem Humanbereich. Hier liegen sowohl Daten aus klinischen als auch nicht-klinische Stichproben vor (WCST, Egan et al., 2001; Malhotra et al., 2002). Diese weisen auf einen Zusammenhang des Val-Allels mit Perseverationsfehlern hin, was als eine Folge zu hoher Stabilität der Handlungssteuerung interpretiert wird. Umgekehrt lassen die Befunde eine erhöhte Flexibilität bei Trägern des Met-Allels vermuten. Dementsprechend wurde für Träger des Met/Met-Genotyps die höchste Flexibilität der Handlungssteuerung erwartet, für den Val/Met-Genotyp eine mittlere und für den Val/Val-Genotyp die niedrigste Flexibilität. Wie in Abschnitt 2.3.2 erläutert, wird diese Hypothese aufgrund der großen Übereinstimmung der Operationalisierungen von kognitiver Flexibilität einseitig geprüft.

Der vermutete Einfluss des DRD4 Exon III Polymorphismus auf die Handlungssteuerung basiert auf dem beobachteten Zusammenhang dieses Allels mit ADHS (Boonstra et al., 2005;

Oak et al., 2000) und hohen Werten in der Persönlichkeitseigenschaft Novelty Seeking (Ebstein et al., 1996), wobei die Befunde hinsichtlich der letzteren auch eine Interaktion mit zusätzlich moderierenden Einflüssen plausibel erscheinen lassen (Benjamin et al., 2000; Kluger et al., 2002; Strobel et al., 2004; Strobel et al., 2003). Für ADHS liegen Befunde auf der Verhaltensebene vor, die verminderte Fähigkeiten im Set-Shifting aber auch erhöhte Ablenkbarkeit vermuten lassen könnten (Levy & Swanson, 2001). Bei hohen Werten in Novelty Seeking könnte infolge einer erhöhten Reaktivität gegenüber Neuheit im vorliegenden Paradigma eine flexiblere Handlungssteuerung erwartet werden. Während also jeweils Hinweise auf eine Beeinflussung der Handlungssteuerung vorliegen, kann jedoch für das vorliegende Paradigma keine eindeutige Richtung eines Zusammenhangs vorhergesagt werden.

3.1.2 Methoden

Stichprobe

An Studie I nahmen 72 Studierende der TU Dresden teil (42 Frauen, mittleres Alter 22.3 J., *s* = 2.8, Altersbereich 18-30 J.). Mit ihrer Teilnahme erfüllten die Studierenden den Anteil einer Studienleistung („Vesuchspersonenstunden“). Es galten folgende Ausschlusskriterien: (1) Aktuelle oder vergangene Behandlung einer neurologischen, psychiatrischen oder psychotherapeutischen Behandlung mit Psychopharmaka über einen längeren Zeitraum; (2) Sonstige Einnahme von Psychopharmaka oder Hormonpräparaten über einen längeren Zeitraum (Ausnahme: Kontrazeptiva); (3) Großeltern nicht aus Deutschland oder einem angrenzenden Land stammend; (4) Linkshändigkeit. Die ProbandInnen wurden gebeten, am Abend vor der Untersuchung ggf. nur wenig Alkohol zu trinken und ausreichend zu schlafen (ohne Schlafmittel); direkt vor den Untersuchungsterminen sollte möglichst kein Kaffee oder andere koffeinhaltige Getränke konsumiert werden und möglichst keine oder nur wenige Zigaretten. Über die ersten beiden Ausschlusskriterien und die erbetenen Einschränkungen sollten unkontrollierte Einflüsse auf die Dopamin-Aktivität minimiert werden. Ausschlusskriterium 3 bezog sich auf mögliche Unterschiede infolge einer unterschiedlichen genetischen Herkunft, über Kriterium 4 sollten mögliche Leistungsunterschiede im Reaktionszeitparadigma infolge der Händigkeit ausgeschlossen werden. Alle Teilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Untersuchung und wurden über die grundlegenden Ziele und den Ablauf der Studie informiert. Die Untersuchung wurde in Übereinstimmung mit

der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von einer Ethikkommission als unbedenklich eingestuft.

Lidschlagrate (EBR)

Die Lidschlagrate wurde anhand eines Ruhe-EEGs ausgezählt. Das Reaktionszeitparadigma wurde innerhalb einer größeren Untersuchung durchgeführt, die zwei Untersuchungszeitpunkte im Abstand von einer Woche enthielt (T_1, T_2). Zu beiden Untersuchungszeitpunkten wurde ein EEG abgenommen. In diesem Zusammenhang wurde ein Ruhe-EEG aufgezeichnet, wobei jeweils in 1-Minuten-Segmenten insgesamt 4 Minuten die Augen offen und 4 Minuten die Augen geschlossen gehalten werden sollten. Die Tageszeit der Erfassung war je Proband und Zeitpunkt identisch. Die Untersuchungen begannen entweder um 9 h, 12 h oder um 15 h. Laut Babarto, Ficca, Muscettola, Fichele, Beatrice, & Rinaldi (2000) ist die Lidschlagrate tagsüber stabil und erhöht sich abends ab 20:30. Die unterschiedlichen Tageszeiten der Erhebung sollten also hinsichtlich der Lidschlagrate keine unterschiedlichen Ergebnisse bringen.

Die EEG Daten wurden mittels BrainVision Analyzer 1.03 (Brain Products, München) ausgewertet und jeweils die vier Segmente mit geöffneten Augen offline visuell ausgezählt. Getrennt für T_1 und T_2 wurden die Mediane der vier Segmente gebildet und mögliche Einflussfaktoren wie Schlafdauer, Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit auspartialisiert. Da sich eine hohe Stabilität zwischen T_1 und T_2 zeigte (Intraklassen-Korrelation $r = .87$, $p < .001$), wurden die Werte zu einem – insgesamt reliableren – Maß der Lidschlagrate zusammengefasst. Dies stimmte mit der Vermutung überein, dass es sich bei der spontanen Lidschlagrate um einen stabilen Trait handelt. Aufgrund einer möglichen Beeinflussung der Lidschlagrate durch Alter und Geschlecht (Doughty & Naase, 2006) wurden diese Faktoren ebenfalls auspartialisiert. Dies war insbesondere hinsichtlich des Geschlechts angezeigt, da in Studie I Frauen eine höhere EBR aufwiesen als Männer ($F_{(1,62)} = 4.5$, $p = .039$, $\eta^2 = .07$). Die EBR-Daten von sechs ProbandInnen wurden verworfen, da sie berichteten, Lidschläge vermieden zu haben. Die mittlere Lidschlagrate lag bei $M = 11.3$ ($SD = 9.2$).

Genotypisierung

Zur Bestimmung der Polymorphismen wurde mittels Wattestäbchen Mundschleimhaut entnommen und hieraus die DNA extrahiert (BuccalAmp System, Epicentre Technologies, Madison, USA). Hinsichtlich der detaillierten Bestimmung der Polymorphismen soll hier lediglich auf bereits vorhandene Beschreibungen verwiesen werden (DRD4 exon III: Ebstein

et al., 1996; COMT Val^{158}Met, Eisenberg et al., 1999). Die Allelhäufigkeiten für den DRD4 exon III Polymorphismus waren: 2 repeat 6.9%, 3 repeat 6.3%, 4 repeat 60.8%, 5 repeat 2.8%, 6 repeat 0.7%, 7 repeat 22.2%, and 8 repeat 0.7%. Basierend auf Überlegungen hinsichtlich der Funktionalität (Oak et al., 2000, siehe Abschnitt 2.3.2) wurden nur Probanden mit den Genotypen 4/4 (n = 25), und 4/7 (n = 21) für die auf diesen Polymorphismus bezogenen Analysen ausgewählt. Die Verteilung der Genotypen hinsichtlich des COMT Val^{158}Met Polymorphismus waren: Val/Val (n = 17), Val/Met (n = 39) und Met/Met (n = 15). Die relevanten Genotypen beider Polymorphismen befanden sich im Hardy-Weinberg-Equilibrium (DRD4: $\chi^2 = .27$, df = 1, p = .607, COMT: $\chi^2 = .70$, df = 1, p = .402).

Material und Ablauf

Das hier eingesetzte Paradigma von Dreisbach und Goschke (2004) basiert auf einem Paradigma von Owen und Kollegen (1993). Es wurde bereits in der Einleitung beschrieben (siehe Abbildung 1.2). In jedem Trial wurden entweder zwei Ziffern (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 und 9, wie in Abbildung 1.2 dargestellt) oder zwei Buchstaben (A, E, O, U, K, M, R und S) dargeboten. Die beiden Reize waren verschiedenfarbig (Ziffern konnten olive, purpur und grau sein, Buchstaben rot, blau und gelb) und waren auf der Bildschirmmitte übereinander positioniert. Die Probanden sollten jeweils auf den Reiz mit einer zuvor spezifizierten Targe-Farbe (z.B. rot) reagieren und den Ablenkungs-Reiz, der in einer konstanten anderen Farbe (z.B. gelb) dargestellt wurde, ignorieren. Die Position der beiden Reize (oben, unten) wurde randomisiert. Waren die Reize Ziffern, sollten die ProbandInnen per Tastendruck angeben, ob die Ziffer gerade (linke Taste) oder ungerade (rechte Taste) war. Handelte es sich bei den Reizen um Buchstaben, bestand die Aufgabe in der Zuordnung Vokal (linke Taste) vs. Konsonant (rechte Taste). Im Falle einer falschen Antwort wurde das Wort "Fehler!" eingeblendet und das Intertrial-Intervall auf 2000 ms erhöht. Das Target und der Distraktor in einem Trial konnten in Bezug auf die richtige Antwort kompatibel oder inkompatibel sein. In einem kompatiblen Trial gehörten beide Reize der gleichen Klasse an (z.B. zwei Vokale), in einem inkompatiblen Trial gehörten die beiden Reize unterschiedlichen Klassen an (z.B. war das Target ein Vokal und der Distraktor ein Konsonant). Die Reizkombinationen wurden mit zwei Einschränkungen randomisiert dargeboten: (1) Target und Distraktor waren nie identisch. Deshalb gab es 25% mehr inkompatible Trials. (2) Der erste Trial nach dem Wechsel der Targetfarbe war immer inkompatibel. Die Trials wurden in Blöcken von je 60 Trials dargeboten, wobei pro Block entweder nur Ziffern oder nur Buchstaben dargeboten wurden. Nach 40 Trials gab es einen vorher angekündigten Wechsel der Target-Farbe. In der *Perseverations*-Bedingung sollten die Probanden nach dem Wechsel auf eine neue Farbe

reagieren, die zuvor noch nicht dargeboten worden war (hier blau). In diesem Fall wurde die alte Target-Farbe (rot) nach dem Wechsel zur Distraktor-Farbe. In der *Ablenkungs*-Bedingung wurde die bisherige Distraktor-Farbe (gelb) zur Target-Farbe nach dem Wechsel. D.h. die Farbe, die zuvor ignoriert werden sollte, musste nun beachtet werden. Die Distraktor-Farbe nach dem Wechsel war in der Ablenkungs-Bedingung die zuvor noch nicht eingesetzte Farbe (blau).

Jeder Proband führte drei Perseverations- und drei Ablenkungsblöcke von je 60 Trials durch. Die Aufgabe (Kategorisierung von Ziffern bzw. Buchstaben) und die Wechselbedingung (Perseveration bzw. Ablenkung) wurden alternierend nach jedem Block gewechselt. Die Startbedingungskombination (Aufgabe x Wechselbedingung) wurde über die Probanden ausbalanciert. Ebenso wurden die Kombinationen von Target-, Distraktor- und neuer Farbe der Ziffern und Buchstaben über die Probanden hinweg ausbalanciert. Für einen einzelnen Proband blieb die Farbkombination der Ziffern sowie der Buchstaben dagegen für das gesamte Experiment konstant. Vor den beiden ersten Böcken konnte die jeweilige Aufgabe (Ziffern, Buchstaben) anhand von 20 Trials mit nur einem Reiz geübt werden.

In der Originalstudie von Dreisbach und Goschke (2004) wurde vor jedem Trial für 250 ms ein Bild aus dem International Affective Picture System (IAPS) von Lang et al. (1998) gezeigt. In der für die vorliegende Studie relevanten Teilstudie von Dreisbach und Goschke (2004) handelte es sich hierbei um positive und neutrale Bilder. Probanden, denen positive Bilder gezeigt wurden, zeigten eine erhöhte Flexibilität gegenüber Probanden, die neutrale Bilder gezeigt bekamen (Kontrollbedingung, vgl. Abbildung 1.3). Die möglichen Einflüsse interindividueller Unterschiede in der Dopamin-Aktivität auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance sollten in Studie I anhand der Kontrollbedingung untersucht werden. Demzufolge wurde analog zu Dreisbach und Goschke (2004) vor jedem Trial ein neutrales Bild gezeigt. Die mittleren (± Standardfehler) Valenz-Ratings der IAPS Normen (Lang et al., 1998) für die gezeigten Bilder betrug 4.9 (.95), die Arousal Ratings 2.56 (1.85). Das Paradigma mit den neutralen Bildern wurde nach ca. 120 Minuten am Ende der ersten Sitzung (T_1) durchgeführt. Die EEG-Haube war zu diesem Zeitpunkt bereits entfernt worden. Am Ende der zweiten Sitzung (T_2) wurde das Paradigma erneut, allerdings mit positiven Bildern, durchgeführt. Hierbei sollten Interaktionen zwischen den dopaminrelvanten interindividuellen Unterschieden und der Induktion eines phasischen positiven Affekts untersucht werden. Diese Fragestellung war jedoch von untergeordnetem Interesse und deshalb erhielt dieser

Untersuchungsteil auch den ungünstigen Platz in der zweiten Sitzung. Ungünstig war diese Position deshalb, weil das Paradigma anfällig für Übungseffekte ist und demnach Einbußen der Datenqualität zu befürchten waren. Tatsächlich zeigten sich starke Übungseffekte zu T_2, die eine Interpretation der Ergebnisse erheblich erschwerten. Dieser Mangel war insbesondere angesichts der Bedeutung von Neuheit für das Paradigma gravierend. Deshalb soll auf die Darstellung der Daten mit Darbietung positiver Bilder verzichtet werden.

Design

Die Messwiederholungsvariablen waren Zeit (vor vs. nach dem Wechsel der Targetfarbe), Kompatibilität (kompatibel vs. inkompatibel) und Wechselbedingung (Perseveration vs. Ablenkung). Die für das Paradigma insbesondere relevanten abhängigen Variablen waren die Wechselkosten in den beiden Wechselbedingungen. Hierzu wurden die fünf RT vor dem Wechsel (Trial 36-40) gemittelt und von den gemittelten fünf RT nach dem Wechsel (Trial 41-45) abgezogen: $RT_{Wechselkosten} = RT_{5\ Trials\ nach\ dem\ Wechsel} - RT_{5\ Trials\ vor\ dem\ Wechsel}$. Fehlerhafte Reaktionen und RT über 2000 ms wurden von den Analysen ausgeschlossen. Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, sollte eine flexible Hinwendung zu den neuen Reizen die Wechselkosten in der Perseverationsbedingung verringern und in der Ablenkungsbedingung erhöhen. Für die gleichzeitige Prüfung dieser beiden gegenläufigen Vorhersagen sind zwei Varianten vorstellbar: (1) Entweder die gemeinsame Nullhypothese wird abgelehnt, sobald in einer der beiden Wechselbedingungen ein Effekt beobachtet wird. In diesem Fall müsste die Irrtumswahrscheinlichkeit aufgrund der Kumulation des Alpha-Fehlers adjustiert werden. Die Adjustierung, wie z.B. eine Bonferoni-Korrektur, geht dabei allerdings von unabhängigen Tests aus. Im Falle von Korrelationen zwischen den abhängigen Variablen fällt die Bonferoni-Korrektur mit wachsender Abhängigkeit zwischen den t-Tests konservativer aus, was mit einer Verminderung der Teststärke einhergeht (z.B. Müller, Manz & Hoyer, 2003). Da im vorliegenden Fall von einem extremen (negativen) Zusammenhang der Veränderungen in den Wechselkosten der Perseverations- und der Ablenkungsbedingung ausgegangen wird, wäre die Verminderung der Teststärke dementsprechend deutlich. (2) Bei der strengeren Variante würde die gemeinsame Nullhypothese nur genau dann abgelehnt, wenn sich in beiden Wechselbedingungen ein signifikanter Effekt zeigt. In diesem Fall würde sich anstelle einer Alpha- eine Kumulation des Beta-Fehlers ergeben (Hager & Westermann, 1983) und somit ebenfalls eine deutliche Verminderung der Teststärke. Die Verminderung der Teststärke in den beiden Varianten kann vermieden werden, indem die beiden abhängigen Variablen zu einem aggregierten Maß zusammengefasst werden. Im vorliegenden Fall wurde die Differenz zwischen den beiden Wechselkosten berechnet: $RT_{Wechselkostendifferenz} = RT_{Wechselkosten\ Ablenkung} -$

$RT_{Wechselkosten\ Perseveration}$. Eine hohe Flexibilität sollte sich dabei in einer hohen Wechselkostendifferenz äußern. Durch die Prüfung nur eines Maßes ergab sich hier keine Alpha- oder Beta-Kumulation und somit keine verminderte Teststärke. Allerdings musste dafür auf die gleichzeitige Prüfung beider Vorhersagen verzichtet werden. Trotzdem sollten jeweils auch die Wechselkosten getrennt nach den beiden Wechselbedingungen berichtet werden. Wie in der Einleitung bereits ausgeführt, sind die Informationen zu den getrennten Aspekten Flexibiliät und Stabilität unter anderem wertvoll für die Abschätzung der Validität des Paradigmas und der Annahme der Eindimensionalität von Flexibiliät und Stabilität. Prinzipiell könnten als abhängige Variable auch die Fehlerraten dienen. In dem vorliegenden Paradigma treten jedoch erfahrungsgemäß sehr wenige Fehler auf (Dreisbach & Goschke, 2004). Effekte sind in diesem Fall v.a. deshalb schwer zu interpretieren, weil bei geringen Fehlerraten einzelne Fehler ein großes Gewicht erhalten und die Daten demnach fehleranfällig sind. Deshalb wurden die Fehlerraten nicht explizit als abhängige Variable einbezogen und diesbezügliche Ergebnisse werden nur zusammenfassend dargestellt.

Die unabhängigen Prädiktoren in Studie I waren die Lidschlagrate (EBR) und die beiden Polymorphismen DRD4 exon III und COMT Val^{158}Met. Da die Lidschlagrate ein metrisches Datenniveau aufweist, wurde die Auswertung über eine multiple Regression durchgeführt[3]. Die Prädiktoren der nominal skalierten Variablen wurden hierfür effektcodiert. Die Genotypen des DRD4 exon III Polymorphismus erhielten die Werte -1 (4/4-Genotyp) und 1 (4/7). Für die dreifachgestuften Genotypen des COMT Val^{158}Met Polymorphismus wurden die beiden Codiervariablen cCOM1 und cCOMT2 eingeführt. In der Codiervariablen cCOMT1 ergaben sich die Werte -1 (Val/Val), 0 (Val/Met) und 1 (Met/Met), in der Variable cCOMT2 die Werte 0 (Val/Val), -1 (Val/Met) und 1 (Met/Met). Primär richteten sich die in Abschnitt 3.1.1 ausgeführten Hypothesen auf die Haupteffekte der drei Prädiktoren in Bezug auf die Wechselkostendifferenz. Es wurden Assoziationen zwischen einer hohen Wechselkostendifferenz (also hoher Flexibilität) und hohen Lidschlagraten sowie dem 4/7-Genotyp des DRD4 exon III Polymorphismus` erwartet. Hinsichtlich des COMT Val^{158}Met

[3] Abweichend hiervon wurde die Lidschlagrate in der Publikation (Dreisbach et al., 2005) per Mediansplit dichotomisiert (niedrige vs. hohe EBR). Vorteile dieser Vorgehensweise waren die bessere Vergleichbarkeit mit der Ausgangsstudie (Dreisbach und Goschke, 2004), in der zwei Gruppen mit unterschiedlicher Affektinduktion verglichen wurden (vgl. Abbildung 1.3), sowie die praktikablere Darstellung und einfachere Interpretation von Interaktionseffekten. Allerdings ergibt sich bei der Dichotomisierung ein u.U. nachteiliger Informationsverlust und die im Bereich des Medians relativ willkürliche Zuordnung von Probanden zu einer der beiden Gruppen birgt die Gefahr der Verzerrung. In der Replikationsuntersuchung (vgl. Abschnitt 3.2) erwies sich die Dichotomisierung dann auch als weniger teststark, angezeigt durch einen nicht signifikanten EBR-Effekt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in der vorliegenden Arbeit einheitlich nur die Ergebnisse der Regressionsanalysen dargestellt. Der an den Ergebnissen beider Methoden interessierte Leser sei auf Müller et al. (2006) verwiesen.

Polymorphismus wurden in der Gruppe der Val/Val-Träger die geringsten, in der Val/Met-Gruppe mittlere und in der Met/Met-Gruppe die höchsten Wechselkostendifferenzen erwartet[4]. Explorativ sollten außerdem zweifach-Interaktionen zwischen EBR und den beiden Polymorphismen untersucht werden. Hierzu wurden die codierten Variablen mit der metrischen EBR-Variable multipliziert. Die zweifach-Interaktion zwischen DRD4 exon III und COMT Val^{158}Met konnte nicht untersucht werden, da sich hier zu geringe Zellenbesetzungen ergeben hätten.

Hinsichtlich eines möglichen Adjustierungsbedarfs bei multipler Testung mehrerer Prädiktoren wurden die drei Hypothesen jeweils als eigenständig betrachtet. Demnach ergab sich für die ersten beiden Hypothesen keine Notwendigkeit einer Alpha-Adjustierung, für die beiden Teilhypothesen zum COMT Val^{158}Met Polymorphismus (Val/Val kleiner Val/Met und Val/Met kleiner Met/Met) wurde ein adjustiertes $\alpha' = .05/2 = .025$ zugrunde gelegt. Da hinsichtlich der Interaktionseffekte keine spezifischen Hypothesen vorlagen, wurde für die Alpha-Adjustierung eine gemeinsame (übergeordnete) Hypothese „Interaktionen vorhanden" zugrunde gelegt. Es ergab sich folglich ein adjustiertes $\alpha' = .05/3 = .017$ für die drei möglichen Interaktionen. Für die Ausgangsstichprobe von n = 72 lag die Teststärke für α = 5% und einen optimistisch geschätzten Effekt von η^2 = 10% bei 80% für die zweiseitige und 87% für die einseitige Testung. Da sich die Stichprobe jedoch aus technischen Gründen auf n = 63 reduzierte (s.o. und Abschnitt 3.1.3) ergab sich für die Testung der Lidschlagrate 74% (zweiseitig) und für den COMT Val^{158}Met Polymorphismus 83% (einseitig). Für den DRD4 exon III Polymorphismus ergab sich eine zusätzliche Reduktion der Stichprobe durch die Auswahl der Genotypen (s.u.) auf letztendlich n = 42 und somit eine Teststärke von lediglich 56% (zweiseitig).

Eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) ergibt hinsichtlich Irrtumswahrscheinlichkeit und Effektgröße die gleichen Ergebnisse wie die geschilderte Regressionsanalyse. Der Vorteil der ANCOVA ist die zusätzlich mögliche Analyse der Haupteffekte Zeit, Kompatibilität und Wechselbedingung, sowie deren Interaktionen. Andererseits erlaubt die Regressionsanalyse eine einseitige Testung. Außerdem erfordert die Interpretation von Interaktionseffekten, die metrische Variablen involvieren, eine Darstellung anhand von Regressionsgeraden. Da die

[4] Die in diesem Fall ebenfalls mögliche Verwendung einer einzigen Variablen mit einem linearen Trend als Kontrast wurde nicht eingesetzt, da für die notwendige Gleichabständigkeit der drei Genotypen (also fehlende Dominanzabweichung) keine ausreichende Grundlage gefunden wurde. In Egan et al. (2001) zeigten sich zwar im Kontext des Wisconsin Card Sorting Tests (WCST) lineare Effekte, die auf rein additive Genwirkungen hinweisen könnten, aber eine Generalisierung dieser Beobachtung auf andere Paradigmen und insbesondere auch Interaktionen mit anderen UV erschien zu diesem Zeitpunkt verfrüht.

genannten Haupteffekte (und Interaktionen) der Within-Variablen im vorliegenden Fall von untergeordnetem Interesse waren, wurde für die Hypothesenprüfung die Regressionsanalyse gewählt und zusätzlich eine ANOVA der Within-Variablen gerechnet. Da hinsichtlich letzterer keine Hypothesen getestet werden sollten, wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit für die drei Haupteffekte und vier Interaktionen jeweils auf $\alpha' = .05/7 = .007$ adjustiert. Als Effektgröße wird vereinheitlichend immer die Varianzaufklärung η^2 angegeben, wenn erfoderlich das partielle η^2. Hierzu wurden ggf. parallel zu den oben beschriebenen Regressionsanalysen die korrespondierenden ANCOVA gerechnet. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS 12 (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt, Poweranalysen mit dem Programm GPOWER von Faul and Erdfelder (1992). Die 95%-Within-Konfidenzintervalle für die Darstellung der Mittelwertsunterschiede in den Diagrammen wurden nach Masson und Loftus (2003) berechnet.

3.1.3 Ergebnisse

Wie in Abschnitt 3.1.2 erwähnt, wurden sechs Probanden ausgeschlossen, die Lidschläge unterdrückt hatten. Weitere drei Probanden mussten aufgrund datentechnischer Probleme ausgeschlossen werden. Insgesamt gingen demnach n = 63 (40 Frauen, M = 22.3, SD = 2.9, Range = 18 - 30) Probanden in die Analysen ein. Nicht korrekt bearbeitete Trials und RT unter 200 ms bzw. über 2000 ms wurden ausgeschlossen. Die Fehlerraten (M = 3.1%) waren generell gering. Wie in Abschnitt 3.1.2 erwähnt, soll deshalb auf eine ausführliche Darstellung der Fehler verzichtet werden. Es ergaben sich im Übrigen keine nach Adjustierung des Alpha-Niveaus signifikanten Effekte ($p > .04$). Die Reaktionszeiten der Within-Variablen Zeit, Kompatibilität und Wechselbedingung *ohne* Wirkung der Prädiktoren waren für die Fragestellung ebenfalls von untergeordneter Relevanz. Hier wurde das Alpha-Niveau aufgrund multipler Testung von drei Haupteffekten und vier Interaktionseffekten auf $\alpha' = .007$ adjustiert. Es ergaben sich drei nach Adjustierung signifikante Effekte (Abbildungen siehe Anhang A.1). Die Probanden waren insgesamt nach dem Wechsel langsamer als vor dem Wechsel ($F_{(1,62)} = 118.5$, $p < .001$, $\eta^2 = .66$) und in den inkompatiblen Trials langsamer als in den kompatiblen ($F_{(1,62)} = 119.0$, $p < .001$, $\eta^2 = .66$). Diese beiden Variablen interagierten außerdem in der Weise, dass die Verlangsamung in den inkompatiblen Trials nach dem Wechsel noch über die Haupteffekte hinausging ($F_{(1,62)} = 28.2$, $p < .001$, $\eta^2 = .31$). Die Interaktion von Kompatibilität und Wechselbedingung verpasste knapp das adjustierte α' ($F_{(1,62)} = 7.5$, $p = .008$, $\eta^2 = .11$). Alle weiteren Effekte der Within-Variablen untereinander waren nicht signifikant ($p > .09$, $\eta^2 < .05$). Da in den ANCOVA keine

Interaktionen der Variable Kompatibilität mit den Prädiktoren beobachtet wurden ($p > .26$, $\eta^2 < .04$) werden im Folgenden die über die Kompatibilität gemittelten Daten dargestellt.

Lidschlagrate

Die Regressionsanalyse mit der Lidschlagrate als Prädiktor und den Wechselkostendifferenzen als Kriterium ergab ein signifikantes Betagewicht von $\beta = .34$ ($t_{(62)} = 2.7$, $p = .008$, $\eta^2 = .11$). Dieser (hypothesenkonforme) Effekt ist in Abbildung 3.1 getrennt für die Wechselbedingungen Perseveration (A) und Ablenkung (B) dargestellt. Die Korrelationen zeigten (deskriptiv) in gegenläufige Richtungen: In der Perseverationsbedingung hingen hohe Lidschlagraten mit geringen Wechselkosten zusammen ($\beta = -.19$, $t_{(62)} = -1.5$, $p = .132$, $\eta^2 = .04$), in der Ablenkungsbedingung dagegen mit hohen Wechselkosten ($\beta = .30$, $t_{(62)} = 2.5$, $p = .016$, $\eta^2 = .09$).

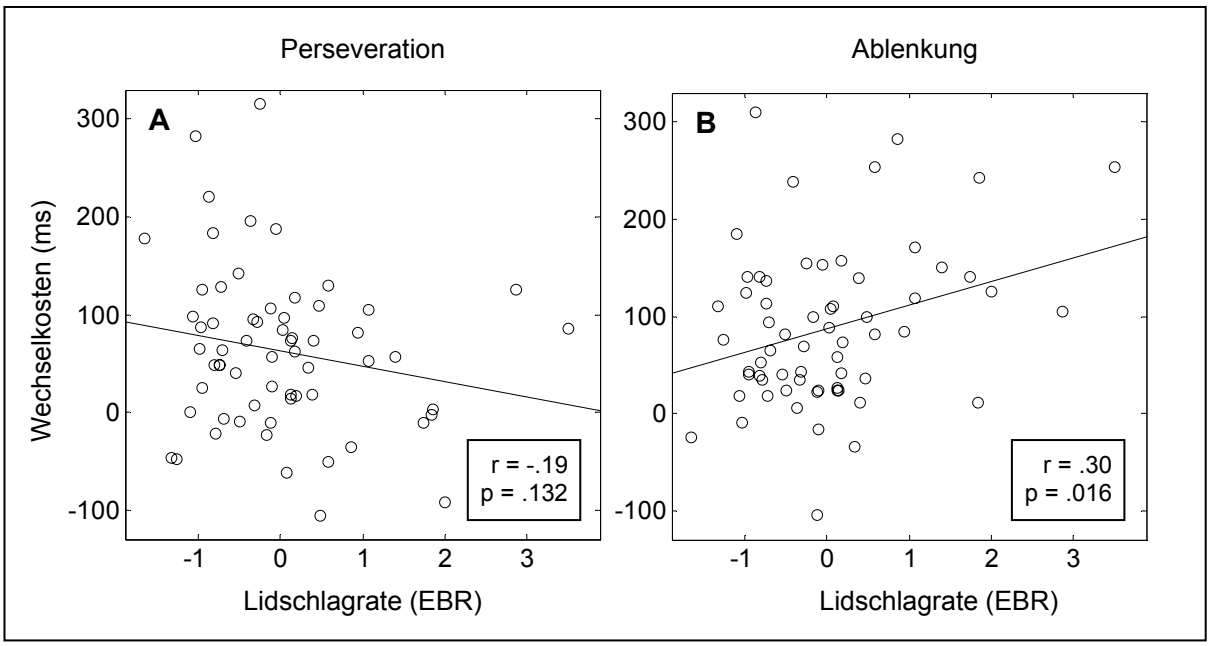


Abbildung 3.1. Studie I – EBR. Mittlere Wechselkosten in den Wechselbedingungen Perseveration (A) und Ablenkung (B) in Abhängigkeit von der Lidschlagrate (EBR, residualisiert für Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Schlafdauer, Alter, Geschlecht). Infolge gerichteter Hypothesen wurde einseitig getestet.

Polymorphismen

Die Regressionsanalysen mit jeweils einem der beiden Polymorphismen als unabhängigem Prädiktor und den Wechselkostendifferenzen als Kriterium erbrachten keine signifikanten Zusammenhänge. Die Betagewichte der beiden effektcodierten Hilfsvariablen des COMT Polymorphismus waren weit entfernt von der Signifikanzgrenze (cCOMT1: $\beta = -.02$, $t_{(62)} = -.1$, $p = .451$, einseitig; cCOMT2: $\beta = .03$, $t_{(62)} = .2$, $p = .421$, einseitig), ebenso das Betagewicht des DRD4 Exon III Polymorphismus ($\beta = .04$, $t_{(42)} = .3$, $p = .801$, $\eta^2 < .01$). Hier

war die Stichprobe verringert, da nur die Genotypen 4/4 (n = 23), und 4/7 (n = 20) in die Analyse aufgenommen wurden (vgl. Abschnitt 3.1.2).

Zur Berechnung der Interaktionsterme für die Regressionsanalysen wurden die jeweils relevanten beiden Prädiktoren multipliziert. Die Interaktionsterme wurden dann jeweils zusätzlich zu den Haupteffekten in die Regressionsanalyse aufgenommen. Hinsichtlich des DRD4 Exon III Polymorphismus ergab sich eine signifikante Interaktion mit der Lidschlagrate ($\beta = .37$, $t_{(42)} = 2.7$, $p = .010$, $\eta^2 = .16$). Der oben erwähnte Zusammenhang zwischen der Lidschlagrate und den Wechselkostendifferenzen zeigte sich insbesondere bei Trägern des Genotyps 4/7, in der Gruppe der 4/4-Träger konnte dieser Zusammenhang nicht beobachtet werden. Abbildung 3.2 zeigt diesen Zusammenhang differenziert für die Wechselkosten in den Wechselbedingungen Perseveration und Ablenkung. In der 4/4-Gruppe sind beide Regressionskoeffizienten gleich oder nahe Null (Perseveration: $\beta = .00$, $t_{(42)} = .0$, $p = .999$, $\eta^2 < .01$; Ablenkung: $\beta = .05$, $t_{(42)} = .2$, $p = .829$, $\eta^2 < .01$). Betrachtet man dagegen lediglich die 4/7-Gruppe, zeigt sich (deskriptiv) das bereits beim Effekt der Lidschlagrate beobachtete Bild: Ein negativer Zusammenhang von Lidschlagrate und Wechselkosten in der Perseverationsbedingung ($\beta = -.32$, $t_{(42)} = -1.5$, $p = .17$, $\eta^2 = .10$) und insbesondere ein positiver Zusammenhang in der Ablenkungsbedingung ($\beta = .62$, $t_{(42)} = 3.4$, $p = .003$, $r^2 = .39$). Die beiden Interaktionen in Bezug auf die effektcodierten Hilfsvariablen des COMT Polymorphismus ergaben wiederum keine signifikanten Zusammenhänge (cCOMT1 x EBR: $\beta = -.28$, $t_{(62)} = -1.7$, $p = .102$; cCOMT2 x EBR: $\beta = .04$, $t_{(62)} = .2$, $p = .824$).

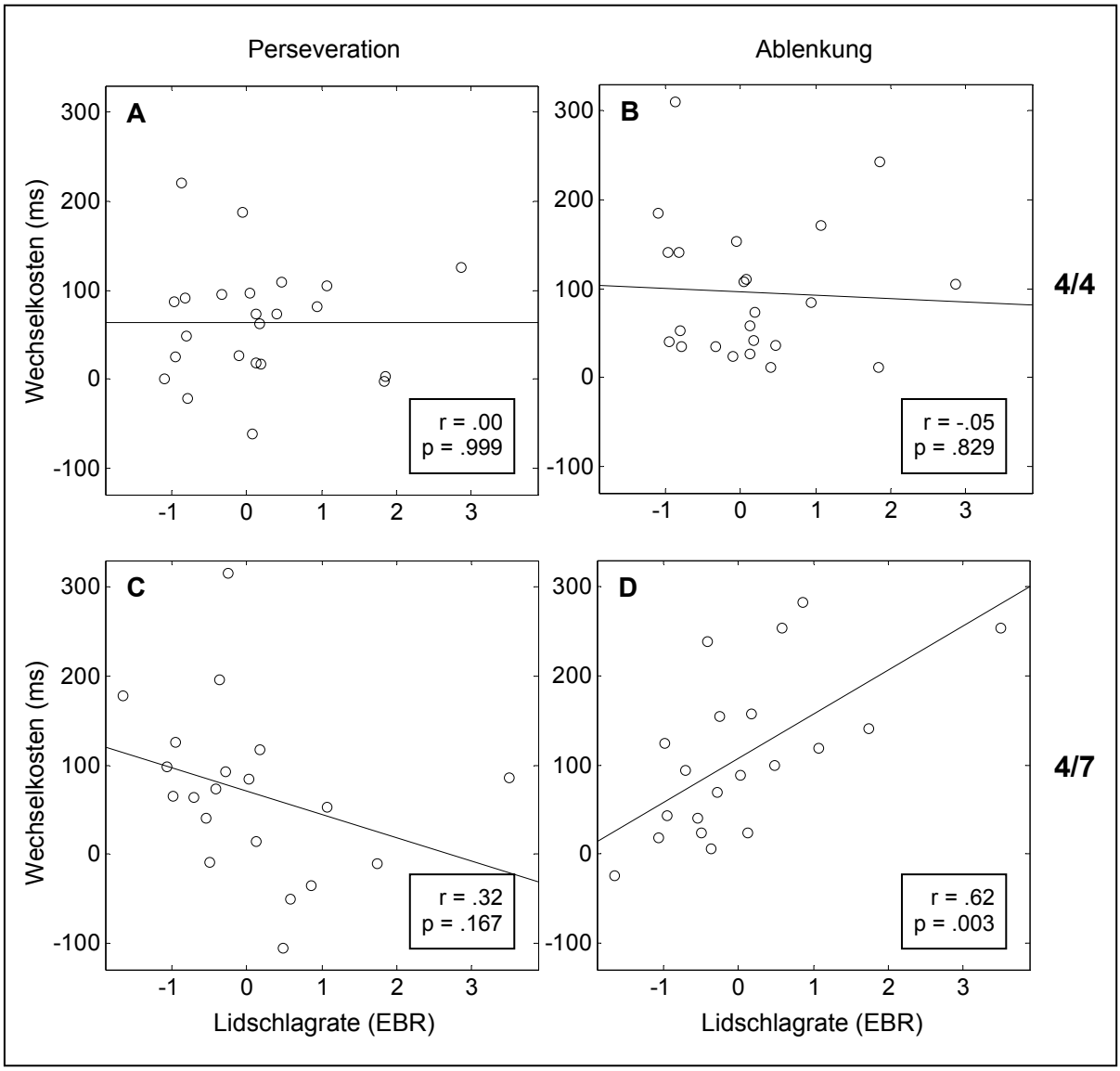


Abbildung 3.2. Studie I – EBRxDRD4. Mittlere Wechselkosten in den Wechselbedingungen Perseveration (A,C) und Ablenkung (B,D) in Abhängigkeit von der Lidschlagrate (EBR, residualisiert für Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Schlafdauer, Alter, Geschlecht) bei Trägern des Genotyps 4/4 (A,B) und 4/7 (C,D) des DRD4 Exon III Polymorphismus.

3.1.4 Diskussion

Wie in der Einleitung erwähnt, sollen die Diskussionen am Ende der einzelnen Ergebnisteile sehr kurz gehalten werden und nur es sollen jeweils nur die für die Folgestudien wesentlichen Ergebnisse zusammengefasst und interpretiert werden. In Abschnitt 4 folgt eine ausführliche, die drei Studien zusammenfassende Diskussion. In Studie I zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen Lidschlagrate und Wechselkostendifferenz mit einer Varianzaufklärung von 11%. Dieser – im Weiteren auch vereinfachend als „EBR-Effekt“ bezeichnete – Befund ist vereinbar mit der Vermutung eines positiven Einflusses einer

erhöhten individuellen Dopaminaktivität auf die Flexibilität der Handlungssteuerung („Dopamin-Hypothese“). Außerdem konvergiert er mit den in Abschnitt 2.3.1 dargestellten Befunden auf der Verhaltensebene. Bei der differenzierten Betrachtung der Wechselkosten zeigte sich eine negative Korrelation in der Perseverations- und eine positive Korrelation in der Ablenkungsbedingung. Genau dieses gegenläufige Muster der Korrelationen wurde in den beiden Wechselbedingungen des Paradigmas erwartet: In der Perseverationsbedingung sollte die flexible Hinwendung zu den neuen Reizen den Wechsel erleichtern, bei steigender Lidschlagrate sollten somit die Wechselkosten sinken. In der Ablenkungsbedingung dagegen sollte die flexible Hinwendung zu den neuen Reizen den Wechsel erschweren, bei steigender Lidschlagrate sollten die Wechselkosten hier also steigen. Dieses Muster entspricht den in Dreisbach und Goschke (2004) bei Darbietung positiver Bilder beobachteten geringen Wechselkosten in der Perseverations- und hohen Wechselkosten in der Ablenkungsbedingung (vgl. Abbildung 1.3). Neben der Bewährung der Dopamin-Hypothese kann dies demnach als Hinweis auf die Validität des Paradigmas bei der Erfassung der beiden Pole der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance gewertet werden.

Hinsichtlich der Polymorphismen zeigten sich dagegen keine Haupteffekte. Die hierbei jeweils beobachteten sehr geringen Betagewichte weisen deutlich auf die Abwesenheit eines einfachen Einflusses hin. Die geringe Teststärke von 56% im Falle des DRD4 Exon III Polymorphismus’ ist also mit großer Wahrscheinlichkeit nicht für das Ausbleiben eines Effekts verantwortlich. Die Teststärke hinsichtlich des COMT Val^{158}Met Polymorphismus’ von 83% ist dagegen als zufriedenstellend einzustufen, die Teststärke des EBR-Effekts von 74% als etwas zu gering. Desweiteren wurde ein signifikanter Interaktionseffekt in der Form beobachtet, dass der EBR-Effekt insbesondere bei Trägern des DRD4 4/7-Genotyps beobachtet wurde ($\eta^2 = .16$). Dieser Befund konvergiert mit der beobachteten Interaktion dieses Polymorphismus’ mit der Lidschlagrate in Bezug auf die Novelty P3, ein weiteres Korrelat dopaminerg vermittelter Reaktivität auf Neuheit (vgl. Kapitel 1 und Abschnitt 2.3.2). Dieser Endophänotyp wurde anhand der gleichen Stichprobe untersucht (Strobel et al., 2004). Eine Interpretation der Bedeutung der gefundenen Effekte soll gegebenenfalls nach einer erfolgreichen Replikation erfolgen.

3.2 Studie II – Replikation der Effekte aus Studie I und Geschlechtseinflüsse

3.2.1 Fragestellung

In Studie II sollten die signifikanten Ergebnisse von Studie I auf ihre Stabilität hin untersucht werden. Im Einzelnen sollte der positive Zusammenhang von EBR und Flexibiliät sowie die Verstärkung dieses Zusammenhangs bei Trägern des 4/7-Genotyps im DRD4 Exon III Polymorphismus repliziert werden (vgl. Abschnitte 2.3.1, 2.3.2. und 3.1.3). Da es sich hier um den Replikationsversuch konkreter Ergebnisse handelte, erschien eine einseitige Prüfung der Hypothesen gerechtfertigt. Der COMT Val^{158}Met Polymorphismus wurde zwar gleichfalls erhoben, da in Studie I jedoch keine Effekte beobachtet wurden, war dieser in Studie II von untergeordneter Priorität und soll nicht im Detail dargestellt werden. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich auch in Studie II hier keine Effekte ergaben (alle $p>.83$).

Stattdessen sollte als weiterer Prädiktor einer dopaminergen Beeinflussung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance das Geschlecht eingesetzt werden. Wie in Abschnitt 2.3.3 ausgeführt, liegen zahlreiche Hinweise auf eine geschlechtsspezifische dopaminerge Aktivität vor. Auf Grundlage von Befunden auf der biochemischen Ebene kann allerdings keine gerichtete Vorhersage des Zusammenhangs von Geschlecht und einem Pol der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance getroffen werden (Becker, 1999; Di Paolo, 1994; Griffin & Middaugh, 2006; Kaasinen et al., 2001; Laakso et al., 2002; Lavalaye et al., 2000; Mozley et al., 2001). Korrelate auf der Verhaltensebene würden eher eine erhöhte Reaktivität auf Neuheit – und somit im Set-Shifting-Paradigma eine erhöhte Flexibilität – bei Männern vermuten lassen (Cloninger, 1993; Frick & Gresack, 2003; Palanza et al., 2001; Thor et al., 1988; Zuckerman, 1994).

Während die Replikation ausschließlich anhand der unabhängigen Stichprobe aus Studie II durchgeführt wird, soll die Fragestellung hinsichtlich des Geschlechts mit einer gepoolten Stichprobe aus Studie I und II durchgeführt werden. Da diese Fragestellung in Studie I nicht bereits untersucht wurde und die beiden Studien mit einem vergleichbaren Untersuchungsdesign durchgeführt wurden, erscheint die Zusammenlegung der Stichproben gerechtgertigt. Der Vorteil der Zusammenlegung ist eine erhöhte Teststärke und ressourceneffizientere Verwertung der Daten. Schließlich sollte anhand der gepoolten Stichprobe ein Modell mit sämtlichen Prädiktoren gerechnet werden, um die sukzessive aufgeklärte Varianz zu bestimmen und den Einfluss der Prädiktoren im Zusammenhang mit den anderen Prädiktoren zu explorieren.

3.2.2 Methoden

Stichprobe

Da ein Hauptanliegen von Studie II in der Replikation der in Studie I beobachteten Effekte bestand, wurde eine soziodemografisch vergleichbare Stichprobe angestrebt. Es nahmen 99 Studierende der TU Dresden teil (79 Frauen, mittleres Alter 21.9 J., SD = 4.2, Altersbereich 18-42). Hinsichtlich Teilnahmebedingungen, Ausschlusskriterien, Aufklärung der Teilnehmer und Handhabung ethischer Aspekte entsprach die Vorgehensweise der in Studie I (vgl. Abschnitt 3.1.2).

Lidschlagrate (EBR)

Die Erfassung und Auswertung der Lidschlagrate anhand eines Ruhe-EEGs entsprach der in Abschnitt 3.1.2 ausgeführten. Allerdings wurde die Lidschlagrate abweichend von Studie I lediglich zu einem Termin erfasst, dies u.a. deshalb, weil in Studie I eine hohe Stabilität zwischen den Messzeitpunkten beobachtet wurde. Wie in Studie I wurden die EBR hinsichtlich Schlafdauer, Raumtemperatur, Luftfeuchtigkeit, Alter und Geschlecht auspartialisiert. Der Geschlechtsunterschied mit höheren EBR bei Frauen zeigte sich auch in Studie II ($F_{(1,87)} = 4.5$, $p = .038$, $\eta^2 = .05$). Die mittlere Lidschlagrate lag bei M = 10.3 (SD = 8.2). Die EBR-Daten von drei Probanden wurden verworfen, da sie berichteten, Lidschläge vermieden zu haben.

Genotypisierung

Die Bestimmung der Polymorphismen wurde wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben durchgeführt. Die Allelhäufigkeiten für den DRD4 exon III Polymorphismus waren: 2 repeat 8.7%, 3 repeat 3.1%, 4 repeat 68.4%, 5 repeat 1.0%, 7 repeat 17.9%, and 8 repeat 1.0%. Für die Analysen resultierten n = 46 ProbandInnen mit dem Genotyp 4/4 und n = 23 mit dem Genotyp 4/7. Diese Genotypen befanden sich im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($\chi^2 = .79$, df = 1, $p = .375$).

Material und Ablauf

Das Set-Shifting Paradigma wurde analog zu Studie I inklusive Darbietung neutraler Bilder vor jedem Trial durchgeführt (vgl. Abschnitt 3.1.2). Abweichend von Studie I war lediglich die Position des Paradigmas innerhalb der Gesamtuntersuchung. Letztere bestand erneut aus zwei Sitzungen im Abstand von einer Woche. Das Paradigma wurde zu Beginn des zweiten Termins durchgeführt, innerhalb dessen ansonsten nur ein weiteres Reaktionszeitparadigma

durchgeführt wurde. Auf die Durchführung des Set-Shifting Paradigmas mit positiven Bildern wurde in Studie II aufgrund der mangelnden Interpretierbarkeit diesbezüglicher Ergebnisse in Studie I verzichtet.

Design

Die untersuchten Messwiederholungsvariablen (Zeit, Kompatibilität und Wechselbedingung), die Prädiktoren EBR und DRD4 exon III sowie die Auswertungsmethoden und aggregierten RT-Maße (Wechselkosten in beiden Wechselbedingungen und Wechselkostendifferenz) entsprechen den in Kapitel 1 und in Abschnitt 3.1.2 ausgeführten. Ebenso wurden die Fehlerraten analog zu Studie I nicht als relevante abhängige Variable betrachtet und werden demnach nur zusammenfassend dargestellt. Die Alpha-Adjustierung und Poweranalysen wurden den in Studie I beobachteten Effekten angepasst. Die beiden Replikationshypothesen wurden hierbei als eigenständige Hypothesen betrachtet und demnach keiner Adjustierung unterzogen. Als erwartete Effektgröße wurde jeweils die in Studie I beobachtete empirische Effektgröße eingesetzt. Für die Replikationshypothese des positiven Zusammenhangs der EBR mit der Wechselkostendifferenz ergab sich eine einseitige Teststärke von 95% (η^2 = .11,α = .05, n = 87). Für die zweite Replikationshypothese des positven Zusammenhangs des Interaktiosterms EBR x DRD4 mit der Wechselkostendifferenz war die Stichprobe aufgrund der Verteilung der Genotypen auf n = 60 reduziert. Der Interaktionsterm ergab sich durch Multiplikation der metrischen EBR-Variable und der effektcodierten DRD4-Variable (4/4 = -1, 4/7 = 1). Da ein erhöhter positiver Zusammenhang zwischen EBR und Wechselkostendifferenz bei Trägern des 4/7-Genotyps erwartet wurde (vgl. Abhschnitt 3.1.3), wurde demnach ein positives Betagewicht für den Interaktionsterm erwartet. Die Teststärke für die einseitige Prüfung dieser Hypothese betrug 96% (η^2 = .16, α = .05).

Für die Alpha-Adjustierung hinsichtlich des zusätzlichen Prädiktors Geschlecht wurden die beiden übergeordneten (explorativen) Hypothesen „Es gibt Geschlechtsdifferenzen bezüglich der Wechselkostendifferenz“ und „Es gibt Interaktionen zwischen dem Geschlecht und Korrelaten dopaminerger Aktivität hinsichtlich der Wechselkostendifferenz“ zugrunde gelegt. Dementsprechend ergab sich für den Haupteffekt Geschlecht keine Adjustierung und für die Interaktionen EBR x Geschlecht und DRD4 x Geschlecht jeweils α’ = .05/2 = .025. Für den Einsatz als Prädiktor in der Regressionsanalyse wurde das Geschlecht effektcodiert (Frauen = -1, Männer = 1), die Interaktionsterme wurden jeweils durch Multiplikation der Prädiktoren gewonnen. Da in Studie I das Geschlecht nicht als systematischer Prädiktor untersucht wurde, konnten zur Prüfung der Geschlechtseffekte die Stichproben von Studie I und II

zusammengelegt werden, um eine erhöhte Teststärke zu erhalten. Für die gepoolte Stichprobe von n = 150 konnten bei zweiseitiger Prüfung und einer Teststärke von 80% Effekte bis zu η^2 = .05 Varianzaufklärung entdeckt werden. Die Geschlechterverteilung in der gepoolten Stichprobe war allerdings für Frauen (n = 109) und Männer (n = 41) nicht gleichverteilt. Allerdings ist laut Kraemer and Thiemann (1987) die Teststärke erst ab einem Missverhältnis von 80:20 substanziell reduziert. Angesichts des Verhältnisses von 73:27 in der gepoolten Stichprobe wurde von keinen schwerwiegenden Einbußen der Teststärke ausgegangen. Da die Probanden aus Studie I insgesamt höhere Reatkionszeiten aufwiesen als die Probanden aus Studie II (p = .015, η^2 = .04), wurden die Reaktionszeiten hinsichtlich der Variable Studie residualisiert. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist hierbei nicht zu erwarten, da für die Variable Studie keine Interaktionen mit den Prädiktoren hinsichtlich der Wechselkosten(differenz) beobachtet wurden (p>.37, η^2<.01).

3.2.3 Ergebnisse

In Studie II gaben drei Probanden an, Lidschläge unterdrückt zu haben. Diese Probanden wurden aus den Analysen ausgeschlossen, ebenso neun weitere Probanden aufgrund fehlender Daten infolge technischer und organisatorischer Probleme. Insgesamt gingen demnach n = 87 (69 Frauen, M = 21.9, SD = 4.3, Range = 18 - 42) Probanden in die Analysen ein. Fehlerhaft bearbeitete Trials und RT unter 200 ms bzw. über 2000 ms wurden ausgeschlossen. Die Fehlerraten (M = 3.2%) und Fehlerkosten (M = .9%) waren generell gering. Es zeigten sich keine signifikanten Effekte in Bezug auf die Prädiktoren (p>.05, η^2<.05).

Die ANOVA der Reaktionszeiten hinsichtlich der Within-Variablen Zeit, Kompatibilität und Wechselbedingung erbrachte vier nach Alpha-Adjustierung (vgl. Abschnitt 3.1.3) signifikante Effekte. Das Muster der Effekte entsprach dem von Studie I. So waren die Probanden nach dem Wechsel langsamer als vor dem Wechsel ($F_{(1, 86)}$ = 95.3, p < .001, η^2 = .53), in den inkompatiblen Trials langsamer als in den kompatiblen ($F_{(1, 86)}$ = 105.5, p < .001, η^2 = .55) und in der Kombination von inkompatiblen Trials nach dem Wechsel am langsamsten ($F_{(1, 86)}$ = 15.0, p < .001, η^2 = .15). Die Interaktion von Kompatibilität und Wechselbedingung wurde in Studie II signifikant nach Alpha-Adjustierung ($F_{(1, 86)}$ = 11.6, p = .001, η^2 = .12). Zusätzlich zum Haupteffekt der Kompatibilität waren die Probanden in den kompatiblen Ablenkungsblöcken schneller als in den kompatiblen Perseverationsblöcken (Abbildungen siehe Anhang A.2). Die übrigen Effekte waren nicht signifikant (p > .11, η^2<.04). Da auch in Studie II keine Interaktionen von Kompatibilität mit den Prädiktoren

beobachtet wurden ($p > .43$, $\eta^2 < .02$), gingen auch in Studie II die über die Kompatibilität gemittelten Daten in die Analysen ein.

Lidschlagrate

Die Regressionsanalyse mit der Lidschlagrate als Prädiktor und den Wechselkostendifferenzen als Kriterium ergab analog zu Studie I ein signifikantes Betagewicht von $\beta = .23$ ($t_{(86)} = 2.15$, $p = .017$, einseitig, $\eta^2 = .05$). Wie auch in Studie I zeigten die Korrelationen der beiden Wechselbedingungen (deskriptiv) in die erwartete Richtung, wenn auch jeweils in einem geringeren Ausmaß. In der Perseverationsbedingung hingen hohe Lidschlagraten mit geringen Wechselkosten zusammen ($\beta = -.12$, $t_{(86)} = -1.1$, $p = .136$, einseitig, $\eta^2 = .01$), in der Ablenkungsbedingung dagegen mit hohen Wechselkosten ($\beta = .20$, $t_{(86)} = 1.9$, $p = .032$, einseitig, $r^2 = .04$). Abbildung 3.3 zeigt die beiden Regressionen für die Wechselbedingungen Perseveration (A) und Ablenkung (B).

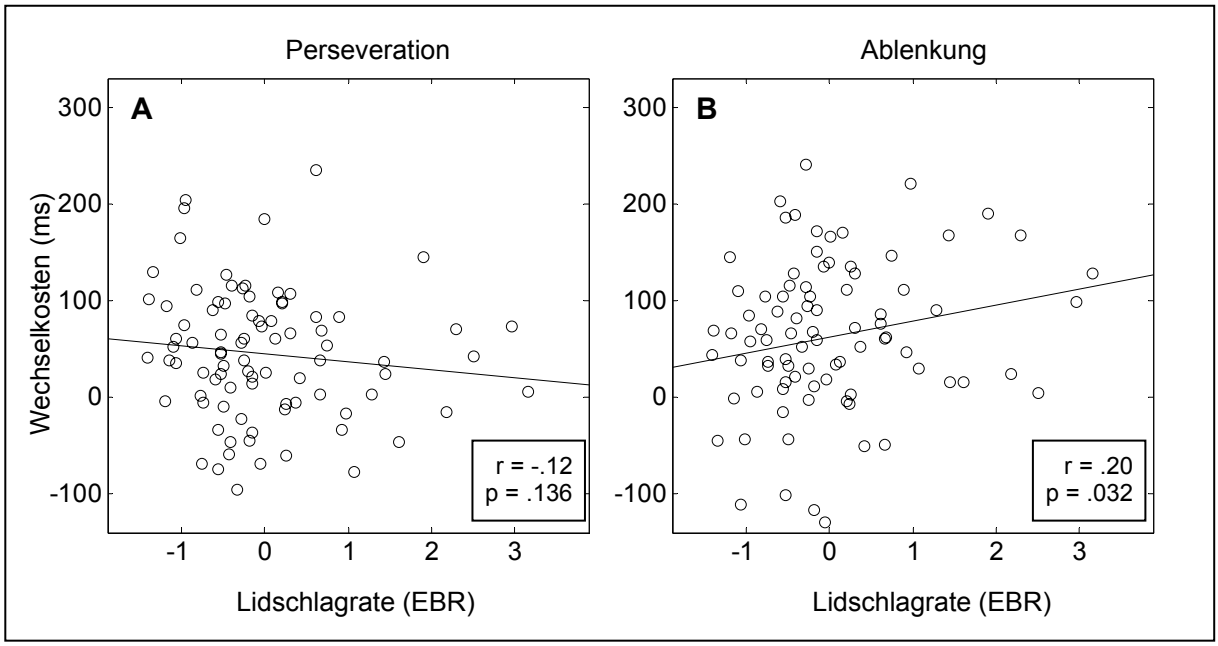


Abbildung 3.3. Mittlere Wechselkosten in den Wechselbedingungen Perseveration (A) und Ablenkung (B) in Abhängigkeit von der Lidschlagrate (EBR, residualisiert für Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Schlafdauer, Alter, Geschlecht).

DRD4 Exon III Polymorphismus

In den Regressionsanalysen mit dem DRD4 Exon III Polymorphismus als Prädiktor ergab sich infolge der Genotypen-Verteilung (vgl. Abschnitt 3.1.2) eine reduzierte Stichprobe von n = 60 (4/4: n = 38, 4/7: n = 23). Wie in Studie I ergab sich auch in Studie II kein signifikanter Haupteffekt ($\beta = -.17$, $t_{(59)} = -1.3$, $p = .20$, $\eta^2 = .03$). Der Interaktionsterm von DRD4 Exon III Polymorphismus und Lidschlagrate zeigte zwar in Studie I beobachtete und demnach

erwartete positive Betagewicht (β = .17), allerdings ergab sich keine Signifikanz ($t_{(59)}$ = 1.2, p = .123, einseitig, η^2 = .02). Auf einer deskriptiven Ebene zeigte sich der in Studie I beobachtete stärkere Zusammenhang zwischen EBR und Wechselkostendifferenzen bei Trägern des 4/7-Genotyps auch in Studie II (DRD4 4/4: β = .13, DRD4 4/7: β = .33, vgl. Abbildung 3.4).

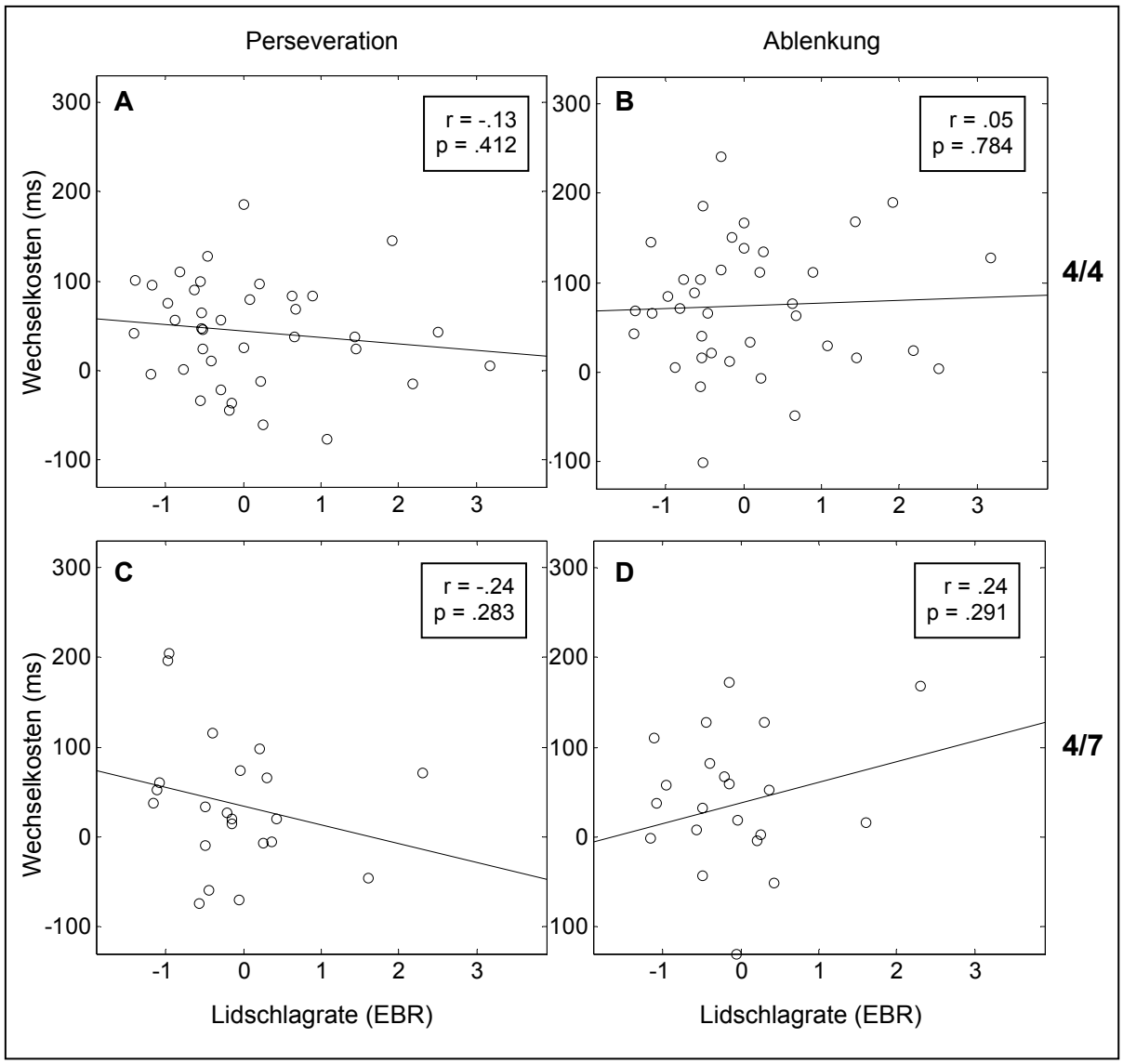


Abbildung 3.4. Studie II – EBRxDRD4. Mittlere Wechselkosten in den Wechselbedingungen Perseveration (A,C) und Ablenkung (B,D) in Abhängigkeit von der Lidschlagrate (EBR, residualisiert für Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Schlafdauer, Alter, Geschlecht) bei Trägern des Genotyps 4/4 (A,B) und 4/7 (C,D) des DRD4 Exon III Polymorphismus.

Geschlecht

Die Regressionsanalyse mit dem Prädiktor Geschlecht und dem Kriterium Wechselkostendifferenz ergab in der gepoolten Stichprobe (n = 150, 109 Frauen) einen signifikanten Haupteffekt von $\beta = .17$ ($t_{(149)} = 2.1$, $p = .040$, $\eta^2 = .03$), d.h. Männer waren flexibler im Set-Shifting als Frauen: Während Frauen vergleichbare Wechselkosten in den beiden Wechselbedingungen aufwiesen, waren Männer schneller in der Perseverations- und langsamer in der Ablenkungsbedingung (Abbildung 3.5). Bei Hinzunahme der Prädiktoren EBR und Interaktionsterm EBR x Geschlecht ergab sich außerdem ein positives Betagewicht für den Interaktionsterm von $\beta = .24$ ($t_{(146)} = 2.2$, $p = .027$, $\eta^2 = .03$), wobei hier das adjustierte Alpha-Niveau von $\alpha' = .025$ knapp verfehlt wurde. Trotzdem sollte die Richtung der Interaktion anhand von zwei getrennten Regressionsanalysen für Frauen und Männer ermittelt werden, wobei jeweils EBR einziger Prädiktor war (Abbildung 3.6). Der Zusammenhang zwischen EBR und Wechselkostendifferenz war bei Männern stärker ($\beta = .51$, $t_{(40)} = 3.7$, $p = .001$, $\eta^2 = .26$) als bei Frauen ($\beta = .22$, $t_{(108)} = 2.2$, $p = .019$, $\eta^2 = .05$). Außerdem war die Steigung der Regressionsgerade bei Männern steiler (b = 78.2) als bei Frauen (b = 23.0, $t_{(149)} = 2.2$, $p = .027$). Ein Unterschied hinsichtlich der Lidschlagrate ging also bei Männern mit einem größeren Unterschied hinsichtlich der Wechselkostendifferenz einher als bei Frauen. Die Hinzunahme der Prädiktoren DRD4 und Interaktionsterm DRD4 x Geschlecht ergab keinen signifikanten Interaktionseffekt ($p>.9$, $\eta^2<.01$).

Gesamtmodell

Schließlich wurde ein gemeinsames Vorhersagemodell mit allen beteiligten Prädiktoren und Interaktionstermen gerechnet. Aufgrund der Verteilung der Genotypen wurde die gepoolte Stichprobe dabei auf n = 103 (74 Frauen) reduziert. Alle vier in den separaten Analysen signifikanten Effekte waren auch im Gesamtmodell signifikant. Tabelle 3.1 zeigt die entsprechenden Ergebnisse der Regressionsanalysen mit der Wechselkostendifferenz als Kriterium. Die partiellen Varianzaufklärungen waren jeweils höher als in den Einzelanalysen.

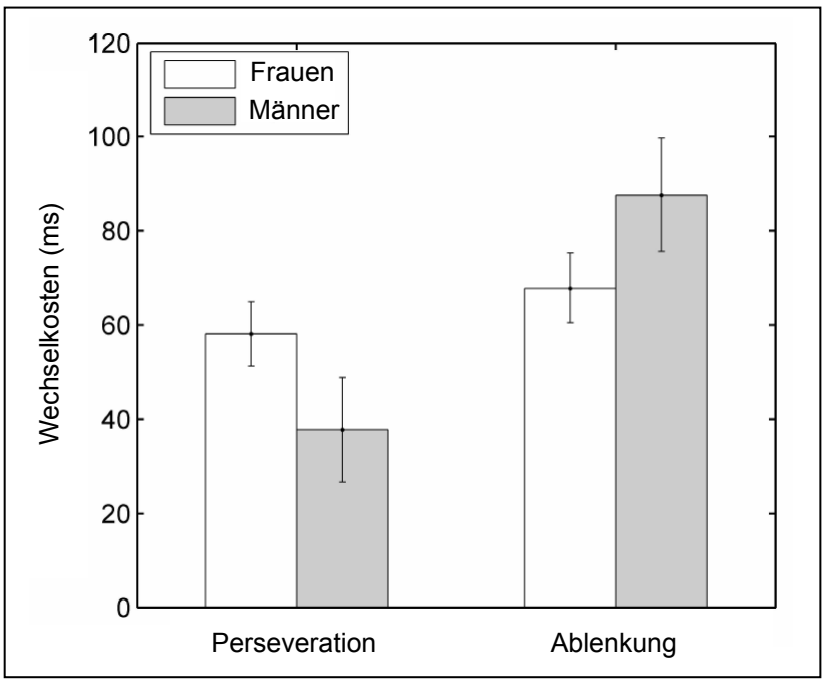


Abbildung 3.5. Mittlere Wechselkosten in den Wechselbedingungen Perseveration (A) und Ablenkung (B) getrennt für Frauen und Männern. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler in Millisekunden.

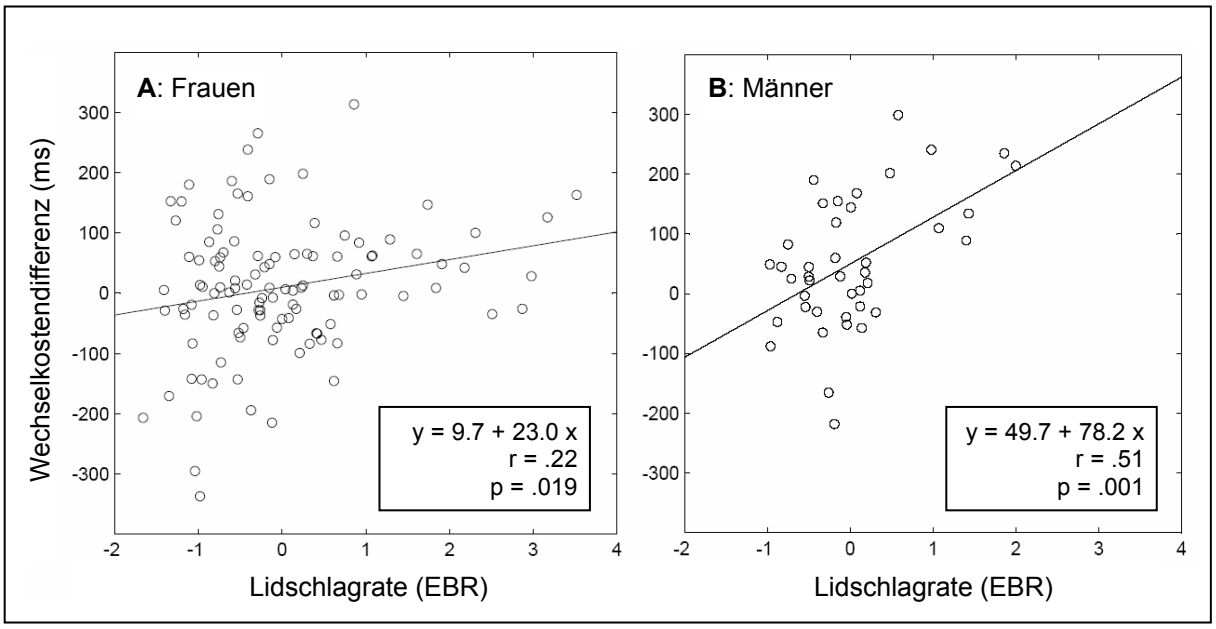


Abbildung 3.6. Mittlere Wechselkostendifferenz bei Frauen (A) und Männern (B) in Abhängigkeit von der Lidschlagrate (EBR, residualisiert für Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Schlafdauer, Alter, Geschlecht).

Das Gesamtmodell erklärte insgesamt 26% der Varianz der Wechselkostendifferenz (adjustiertes R^2 = .22). Außerdem sind in Tabelle 3.1. die nach den Wechselbedingungen getrennten Ergebnisse dargestellt. Als Kriterium dienten hier die Wechselkosten der Perseverations- und der Ablenkungsbedingung. Alle Betagewichte der vier relevanten Effekte zeigten in beiden Bedingungen in die vorhergesagte Richtung: In der

Perseverationsbedingung waren alle Zusammenhänge negativ, in der Ablenkungsbedingung dagegen positiv. In der Perseverationsbedingung wies ein Betagewicht eine Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% auf und in der Ablenkungsbedingung drei Betagewichte.

Tabelle 3.1. Multiple Regression mit den Prädiktoren Lidschlagrate (EBR), DRD4 Exon III Polymorphismus, Geschlecht und zugehörigen Zweifachinteraktionen in der gepoolten Stichprobe (n = 103). Kriterium sind die Wechselkostendifferenzn ($RT_{Wechselkosten\ Ablenkung} - RT_{Wechselkosten\ Perseveration}$). Angegeben sind Betagewichte (β), t-Wert, Irrtumswahrscheinlichkeit (p) und partielles Eta² (η^2). $R^2 = .26$, adjustiertes $R^2 = .22$. Außerdem dargestellt sind die Betagewichte und Irrtumswahrscheinlichkeiten getrennt für die beiden Wechselbedingungen.

	Wechselkostendifferenz				Wechselkosten Perseveration		Wechselkosten Ablenkung	
	β	t	p	η^2	β	p	β	p
EBR	.68	4.72	.000	.19	-.42	.010	.50	.002
DRD4[a]	-.01	-0.11	.909	.00	-.02	.852	-.03	.792
Geschlecht	.22	2.46	.016	.06	-.09	.370	.21	.028
EBR x DRD4[a]	.34	3.68	.000	.13	-.16	.131	.30	.003
EBR x Geschlecht	.40	2.81	.006	.08	-.28	.077	.26	.086
DRD4[a] x Geschlecht	.10	0.99	.325	.01	-.03	.781	.10	.338

[a] Nur die Genotypen 4/4 und 4/7 des DRD4 Exon III Polymorphismus enthalten.

3.2.4 Diskussion

In Studie II konnte der positive Zusammenhang von Lidschlagrate und Wechselkostendifferenz repliziert werden, wenn auch mit einer kleineren Effektgröße ($\eta^2 = .05$). Erneut zeigten die Regressionen in der Perseverations- und in der Ablenkungsbedingung in die erwartet gegenläufigen Richtungen. Die erfolgreiche Replikation wird als weitere Bewährung der Hypothese einer dopaminergen Beeinflussung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance der kognitiven Handlungssteuerung gewertet. Der Interaktionseffekt von Lidschlagrate und DRD4 Exon III Polymorphismus zeigt sich zwar in der gleichen Richtung wie in Studie I, allerdings wurde der Effekt nicht signifikant ($p = .123$, einseitig, $\eta^2 = .02$). Angesichts der Teststärke von 96% ist die fehlende Signifikanz vermutlich nicht auf eine zu geringe Stichprobe zurückzuführen. Allerdings bezieht sich diese Teststärke auf einen vermuteten Effekt von 16% Varianzaufklärung. In Studie II zeigte sich dagegen ein weitaus geringerer Effekt (2%). Um einen signifikanten Effekt in dieser Größenordnung mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% zu erhalten, müsste man 305 Personen untersuchen, bei einer Teststärke von 96%, wie in Studie II realisiert, 567 Personen. Hinsichtlich des Geschlechts zeigte sich in der gepoolten Stichprobe aus den Studien I und II bei Männern eine höhere

Wechselkostendifferenz ($\eta^2 = .03$), interpretiert als höhere kognitive Flexibilität. Auch hier konnten die für eine Verschiebung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance postulierten gegenläufigen Reaktionszeitunteschiede in der Perseverations- und der Ablenkungsbedingung beobachtet werden. Des Weiteren zeigte sich der Zusammenhang von EBR und Wechselkostendifferenz bei Männern tendenziell deutlicher als bei Frauen, und zwar sowohl in Form einer genaueren Vorhersage (Varianzaufklärung der Betagewichte bei Männern: $\eta^2 = .26$, bei Frauen: $\eta^2 = .05$) als auch einer steileren Regressionsgerade (Männer: $b = 78.2$, Frauen: $b = 23.0$). Allerdings wurde hier nach der konservativen Bonferoni-Korrektur die Signifikanzgrenze knapp verpasst ($p = .027$, $\alpha' = .025$). Im Gesamtmodell dagegen war die Interaktion hochsignifikant ($p = .006$). Folglich erscheint die Schlussfolgerung gerechtfertigt, dass in vergleichbaren Studien größere Effekte für eine männliche Stichprobe zu erwarten sein könnten. Im Gesamtmodell mit allen Prädiktoren zeigte sich, dass die signifikanten Prädiktoren jeweils einen unabhängigen Beitrag zur Gesamtvarianzaufklärung von 26% leisteten. Sämtliche Effekte waren im Zusammenhang mit den anderen Prädiktoren größer als in den einzelnen Regressionsanalysen. Außerdem konnte im Gesamtmodell erneut mit erfreulich hoher Konstanz die vorhergesagten gegenläufigen Tendenzen in den einzelnen Wechselbedingungen beobachtet werden. Wenngleich die einzelnen Effekte – insbesondere bezüglich der Perseverationsbedingung – nicht alle signifikant waren, so zeigten dennoch alle vier relevanten Betagewichte in der Perseverationsbedingung in die negative Richtung und alle vier relevanten Betagewichte in der Ablenkungsbedingung in die positive Richtung. Dieses konstante Muster gegenläufiger Regressionen kann als deutlicher Hinweis auf die Validität des Paradigmas hinsichtlich der Erfassung der zwei entgegengesetzten Pole Flexibilität und Stabilität der Handlungssteuerung gewertet werden.

3.3 Studie III – Einfluss potenzieller Belohnung und vermittelnder Moderatoren

3.3.1 Fragestellung

Die Ergebnisse von Studie I und II sprechen für die Hypothese einer dopaminergen Beeinflussung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance (Miller und Cohen, 2001). Allerdings sind die hierbei eingesetzten Korrelate der Dopaminaktivität von relativ indirekter Natur (vgl. Abschnitt 2.3). Deshalb wurde in Studie III eine experimentelle Manipulation der Dopaminaktivität implementiert, um die Vermutung der Rolle von Dopamin als vermittelnde Substanz zu erhärten. Hierbei sollte die eingangs erwähnte Hypothese eingehender untersucht und innerhalb eines integrativen Modells von Cohen und Kollegen (2004) einer

konkurrierenden Hypothese gegenüber gestellt werden. Wie in der Einleitung und in Abschnitt 2.2.4 ausgeführt wurde, kann laut Miller und Cohen (2001) eine phasische Dopaminausschüttung eine Flexibilisierung der Handlungssteuerung bewirken. Das in Abschnitt 2.2.1 vorgestellte Belohnungsparadigma von Kirsch und Kollegen (2003) bewirkte neuronale Aktivität in dopaminrelevanten Regionen, die als Zeichen einer phasischen Dopaminausschüttung interpretiert wurde (siehe z.B. auch Della Libera und Chelazzi, 2006; Knutson, Adams, Fong & Hommer, 2001). Dieses Paradigma wurde in modifizierter Form innerhalb des hier vorgestellten Set-Shifting Paradigmas in Form von *Gewinnphasen* implementiert. Anstelle der neutralen Bilder wurde in den kritischen fünf Trials vor und nach dem Wechsel der Target-Farbe (vgl. Kapitel 1) jeweils ein Signal potenzieller Belohnung (Euro-Bild, vgl. Abbildung 3.7) dargeboten. Die Probanden wussten, dass sie bei schnellen und korrekten Reaktionen in diesen zehn Trials einen Euro pro Gewinnphase gewinnen konnten. Die Darbietung des Belohnungssignals sollte einen phasischen Dopaminausstoß bewirken. Miller und Cohen (2001) folgend, könnte man also infolge des Belohnungssignals eine Flexibilisierung der Handlungssteuerung erwarten. Allerdings unterscheidet sich die Belohnungsbedingung insofern von den bisher mit dem Set-Shifting Paradigma in Zusammenhang gebrachten dopaminrelevanten Variablen (positive Bilder in Dreisbach und Goschke, 2004; Korrelate dopaminerger Aktivität in Form stabiler Traits in Studie I und II), dass mit dem Belohnungssignal eine Handlungsaufforderung und ein motivationaler Anreiz verbunden sind. Hinsichtlich der Bewertung von Handlungen postulieren Aston-Jones und Cohen (2005) eine Beeinflussung des PFC und der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance infolge einer so genannten Nützlichkeitsabschätzung von Handlungen (vgl. Abschnitt 2.2.4). Ein Signal potenzieller Belohnung wird laut den Autoren im OFC hinsichtlich der Nützlichkeit der Belohnung bzw. der hierzu notwendigen Handlung bewertet. Bei der Einschätzung einer hohen Nützlichkeit wird über noradrenerge Bahnen des Locus Coeruleus die Handlungssteuerung im PFC stabilisiert, um die günstige Situation optimal ausnutzen zu können (Exploitation, vgl. Abschnitt 2.2.4). Gemäß dieser Hypothese müsste man also im vorliegenden Paradigma eine erhöhte Stabiliät infolge des Belohnungssignals erwarten, vorausgesetzt, die Belohnung wird als nützlich eingeschätzt. Beide genannten Hypothesen, die in diesem speziellen Fall zu entgegengesetzten Vorhersagen führen, wurden von Cohen und Kollegen (2004) integriert. Allerdings wurden die vermeintlich gegensätzlichen Vorhersagen, wie bereits in Abschnitt 2.2.4 erwähnt, von den Autoren nicht angesprochen. In Abschnitt 2.2.4 wurde ausgeführt, dass die beiden Vorhersagen bei Annahme zusätzlicher Einflussfaktoren auf diese beiden Pfade und/oder die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance

innerhalb eines Modells vereinbar sind. In Studie III sollte demnach einerseits der – angesichts der gegensätzlichen Vorhersagen ergebnisoffene – Haupteffekt der Belohnungsbedingung untersucht und außerdem zusätzliche Einflussfaktoren exploriert werden, die diesen Effekt moderieren könnten. Eine Verschiebung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance infolge des Signals einer potenziellen Belohnung in Richtung Flexibilität würde die in den Studien I und II bewährte Dopamin-Hypothese weiter erhärten. Eine Verschiebung in die entgegengesetzte Richtung, also in Richtung kognitiver Stabilität, wäre zwar ebenso mit der integrativen Theorie von Cohen und Kollegen (2004) vereinbar, würde aber keine zusätzliche Bewährung der Dopamin-Hypothese bedeuten. Mögliche weitere Einflüsse auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance könnten Hinweise auf die Randbedingungen geben, die eine Verschiebung der Balance in die eine oder andere Richtung begünstigen könnte.

Als mögliche Moderatorvariablen wurde die Lidschlagrate, die Summe des Gewinns und der individuelle Anstieg der Herzrate als Indikator u.a. des Task engagements (Gendolla & Richter, 2006) erfasst. Außerdem wurde das subjektive Erleben des Experiments anhand eines speziell für das Experiment entwickelten Fragebogens erhoben. Bei der Implementierung wurde ein möglichst starker Belohnungs- und Aufforderungscharakter der Belohnungsbedingung angestrebt, um die Wahrscheinlichkeit einer Auswirkung auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance zu erhöhen. Die erfolgreiche Modifikation des Paradigmas sollte anhand der Zusammenhänge von Lidschlagrate und Gesamtstimmung jeweils mit einer erhöhten Flexibilität geprüft werden. Diese Zusammenhänge wurden insbesondere in der mit Studie I und II vergleichbaren Kontrollbedingung erwartet. Zur Treatmentvalidierung des Belohnungssignals sollte der bereits erwähnte Herzratenanstieg genutzt werden.

3.3.2 Methoden

Stichprobe

An Studie III nahmen 70 Personen teil (23 Frauen, mittleres Alter M = 23.1 J., SD = 3.3, Altersbereich 19-35 J.), zum überwiegenden Teil Studierende der TU Dresden. Da sich in Studie II eine erhöhte Ansprechbarkeit auf eine dopaminerge Modulation der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance bei Männern andeutete, wurde in Studie III ein erhöhter Anteil männlicher TN angestrebt. Hierdurch sollten die zu erwartenden Effekte und somit die Teststärke erhöht werden. Zudem wurde bei Männern eine erhöhte Wettkampf-Bereitschaft erwartet, die in der experimentellen Manipulation von Studie III angesprochen wurde (siehe unten). Da außerdem

etwaige Geschlechtsunterschiede repliziert bzw. exploriert werden sollten, wurden beide Geschlechter untersucht. Nach Kraemer und Thiemann (1987) ist die Teststärke dann maximal, wenn das Verhältnis zwischen zwei Stichprobenumfängen ausgeglichen ist. Für ein „leichtes Ungleichgewicht, also bis zu einem Größenverhältnis von 70:30“ (Kraemer und Thiemann, 1987, S.42), konnten die Autorinnen zeigen, dass sich in diesen Fällen keine bedeutenden Unterschiede bezüglich der Teststärke ergeben. Demnach wurde ein Verhältnis zwischen Frauen und Männern von ca. 1:2 angestrebt. Die TN erhielten 4 € oder eine parzielle Studienleistung („Versuchspersonenstunden“) als Aufwandsentschädigung. Zudem konnten sie abhängig von ihrer Leistung zwischen 0 and 26 € zusätzlich verdienen. Hinsichtlich Teilnahmebedingungen, Ausschlusskriterien, Aufklärung der Teilnehmer und Handhabung ethischer Aspekte entsprach die Vorgehensweise der in den anderen Studien (vgl. Abschnitt 3.1.2)

Lidschlagrate (EBR) und Herzrate (HR)

Studie III wurde - im Gegensatz zu den beiden anderen Studien - nicht im Zusammenhang einer größeren Untersuchung durchgeführt. Demnach ergab sich nicht die Notwendigkeit der Ableitung eines kompletten (Ruhe-)EEGs mit 32 Ableitungen. Stattdessen wurde mit einzelnen Elektroden lediglich die Position Fp1 (Stirn, links) abgeleitet. Die Lidschlagrate wurde in zwei 1-Minuten-Segmenten erfasst, während die Probanden in Richtung eines horizontalen Balkens in der Mitte des Bildschirms schauen sollten. Diese Art der Erfassung wurde angelehnt an Deuschl und Goddemeier (1998), die ihre Vorgehensweise als eine standardisierte Erfassung der EBR vorschlagen. Die weitere Auswertungsprozedur entsprach der in Abschnitt 2.1.2 ausgeführten. Die mittlere EBR betrug 14.6 Lidschläge pro Minute (SD = 9.5). Wie in den anderen Studien wurden die EBR hinsichtlich Schlafdauer, Raumtemperatur, Luftfeuchtigkeit, Alter und Geschlecht auspartialisiert. Der in Studie I und II beobachtete Geschlechtsunterschied mit höheren EBR bei Frauen zeigte sich auch in Studie III ($F_{(1,67)} = 4.5$, $p = .038$, $\eta^2 = .06$). Die EBR-Daten von fünf Probanden wurden verworfen, da sie berichteten, Lidschläge vermieden oder diese beobachtet zu haben.

Die Herzrate wurde per EKG-Elektroden an beiden Oberarmen aufgezeichnet und in Segmenten von je sechs Sekunden bezüglich markanter Positionen im Paradigma (z.B. Wechsel, Darbietung des ersten Euro-Bildes einer Gewinnphase) berechnet. In erster Linie sollte die Herzrate der (unspezifischen) Treatmentvalidierung der Belohnungsbedingung dienen. Außerdem wurde die Herzratenveränderung nach Darbietung des ersten Euro-Bildes einer Gewinnphase berechnet, als exploratives (und ebenfalls unspezifisches) Maß für die

Reaktivität auf das Belohnungssignal: $HR_{\text{Veränderung nach nach erstem Belohnungssignal}} = HR_{\text{6 Sekunden nach dem Belohnungssignal}} - HR_{\text{6 Sekunden vor dem Belohnungssignal}}$.

Material und Ablauf

Das in den beiden vorigen Studien eingesetzte Paradigma wurde in Studie III um eine Belohnungsbedingung erweitert. In der Hälfte von insgesamt 12 Blöcken wurde eine so genannte *Gewinnphase* realisiert: Die Probanden konnten je Gewinnphase einen Euro verdienen, wenn sie in dieser Phase schnell reagieren und wenig Fehler machen würden (siehe Abbildung 3.7). Diese Phase einer potenziellen Belohnung begann jeweils in Trial 16 und endete mit Trial 25, d.h. sie erstreckte sich auf die zehn Trials um den Wechsel der Target-Farbe. In diesen Trials wurde jeweils vor der Aufgabe für 250 ms das Bild eines Euro gezeigt, das den Probanden die Belohnungsphase signalisierte. In allen übrigen Trials wurde anstelle des Euro-Bildes ein neutrales Bild gezeigt (IAPS, Lang et al., 1998). Die sechs Blöcke, in denen keine Belohnungsphase realisiert wurde, dienten als Kontrollbedingung. Die Abfolge von Belohnungs- (B) und Kontrollblöcken (K) war für alle Probanden die gleiche (KBKKBKBBKBBK). Diese Abfolge war unregelmäßig, da das Signal für die Aussicht auf eine Belohnung unerwartet erfolgen sollte, um einen positiven reward prediction error zu gewährleisten (vgl. 2.2.1, Schultz, 1998). Außerdem war bereits die Abfolge der Wechselbedingungen Perseveration und Ablenkung alternierend und es hätte sich bei einer gleichzeitig alternierenden Abfolge von Belohnungs- und Kontrollblöcken demnach je Proband eine Konfundierung dieser beiden Dimensionen ergeben. Damit ließ sich allerdings eine Konfundierung der Dimension Belohnung mit einem Übungseffekt nicht vermeiden: Da die Belohnungsblöcke im Laufe des Experiments im Mittel etwas später als die Kontrollblöcke auftauchten und generell ein Übungseffekt zu erwarten war, mussten in den Belohnungsblöcken geringere Reaktionszeiten erwartet werden als in den Kontrollblöcken. Demzufolge sollten für die Hypothesen-Prüfung die Reaktionszeiten von Kontroll- und Belohnungsbedingung nicht direkt miteinander verglichen werden, sondern jeweils nur die Verhältnisse zwischen Perseverations- und Ablenkungsbedingung.

Die Schwelle für den Gewinn eines Euro wurde je Proband individuell und adaptiv angepasst. Im allerersten Kontrollblock wurde anhand der RT eines Probanden seine individuelle Schwelle für den Gewinn des Euro in der ersten Belohnungsphase ermittelt. Danach wurde die Schwelle jeweils dynamisch angepasst: Im Falle eines Gewinns wurde die Schwelle für die nächste Belohungsphase vermindert, im Falle keines Gewinns wurde die Schwelle erhöht. Im ersten Fall wurde der Gewinn also erschwert, im zweiten vereinfacht. Diese dynamische

Anpassung sollte gewährleisten, dass sich die Probanden möglichst an ihrem individuellen Leistungslimit bewegten. Auf diese Weise sollten Motivationsunterschiede vermieden werden, die sich z.B. durch einen zu einfachen oder einen komplett ausbleibenden Gewinn ergeben könnten. Außerdem wurde den Probanden gesagt, der Gewinn des Euro würde im Verlauf des Experiments immer schwieriger werden.

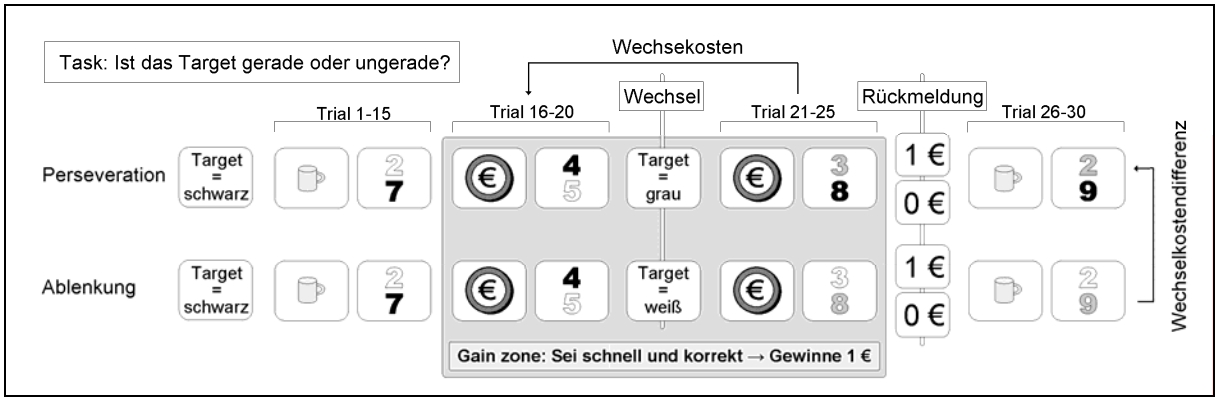


Abbildung 3.7. Schematische Darstellung des in Studie III um eine Belohnungsintervention erweiterte Set-Shifting Paradigmas aus Abbildung 1.2. In der Hälfte der Blöcke wurde in den Trials 16-26 vor jedem Stimuluspaar das Bild eines Euro gezeigt (Gain zone). Dies signalisierte den möglichen Gewinn eines Euros bei schneller und weitgehend fehlerfreier Bearbeitung der Aufgabe. Außerdem war die Leistung in diesen *Gewinnphasen* relevant für die Ermittlung der Gesamtsieger des Experiments (20, 15 und 10 € für die besten drei Probanden). Direkt nach jeder Gewinnphase wurde der (ausbleibende) Gewinn des Euro rückgemeldet. Die Anzahl der Trials pro Block war gegenüber dem ursprünglichen Paradigma halbiert (20+10 anstelle von 40+20).

Dies sollte eine mögliche Wahrnehmung der variierenden Schwellen für einen Gewinn durch die Probanden plausibilisieren. Realisiert wurde die steigende Schwierigkeit – neben der Herabsetzung der Schwelle bei einem Gewinn – über eine sinkende Anzahl tolerierter Fehler. In den ersten beiden Gewinnphasen waren zwei Fehler erlaubt, in den mittleren zwei Gewinnphasen einer und in den letzten beiden Gewinnphasen kein Fehler. Um die Motivation insgesamt zu erhöhen, wurden die besten drei Probanden zusätzlich mit 20, 15 bzw. 10 € belohnt. Unter anderem durch den Aspekt des Wettkampfes gegen die anderen Probanden könnte hier zusätzliche Motivation geweckt werden. Der Maximalgewinn für einen Probanden betrug also 6 + 20 €. Eine erhöhte Motivation konnte also insgesamt sowohl auf intraindividueller Ebene (Geldgewinn, Selbstbestätigung durch erfolgreiche Performanz) als auch auf interindividueller Ebene (Vergleich mit den anderen TN, Beeindrucken der VL) ausgelöst werden. Schließlich wurde bei der Gestaltung der Probandenwerbung der Herausforderungs-Charakter des Experiments hervorgehoben, z.B. durch die Überschrift „Wie gut ist Deine Reaktionszeit?“ (vgl. Anhang B). Die Modifikation des Paradigmas

gegenüber vorherigen Untersuchungen bestand in einer Verdopplung der Anzahl der Blöcke (6+6 anstelle von 3+3) und der Belohnungsintervention in der Hälfte der Blöcke. Außerdem wurde die Anzahl der Trials pro Block halbiert (20+10 anstelle von 40+20, vgl. Abb. 3.7).

Subjektives Erleben des Experiments

Nach der Durchführung des Set-Shifting Paradigmas bearbeiteten die Probanden 23 Fragen zum Erleben des Experiments. Die Fragen bezogen sich auf die Motivation, das Erleben der Wettbewerbssituation, den selbst eingeschätzten Erfolg, auf die Empfindung des Belohnungssignals und der neutralen Bilder sowie auf die Gesamtstimmung (vgl. Tabelle 3.2 und Anhang C). Mittels Hauptkomponentenanalyse und Varimax-Rotation sollten diese Fragen auf gut interpretierbare Faktoren reduziert und als unabhängige Einflussfaktoren auf die Leistung im Set-Shifting Paradigma untersucht werden. Die Anzahl zu extrahierender Faktoren wurde anhand einer Parallelanalyse ermittelt (Horn, 1965).

Design

Zusätzlich zu den Messwiederholungsvariablen Zeit, Kompatibilität und Wechselbedingung (vgl. Abschnitt 3.1.2) ergab sich in Studie III als Messwiederholungsvariable die Belohnungsbedingung (Kontrollblöcke vs. Belohnungsblöcke). Die abhängigen Variable Wechselkosten und Wechselkostendifferenz entsprach im Prinzip der in den vorangehenden Studien. Allerdings wurden aufgrund der Ergebnisse die aggregierten Werte modifiziert (siehe Abschnitt 3.3 *Set-Shifting Paradigma und Gewinnphase*). Unterschiede der Wechselkosten zwischen Perseverations- und Ablenkungsbedingung wurden für die Kontoll- und die Belohnungsbedingung jeweils mittels t-Test geprüft. Der Einfluss der potenziellen Moderatoren auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance wurde anhand von Korrelationen mit den Wechselkostendifferenzen untersucht. Neben vier auf die Gewinnphasen bezogenen Faktoren der Befragung zum Erleben des Experiments (siehe Abschnitt 3.3.3) wurde hier die Lidschlagrage (EBR), der Anstieg der Herzrate bei Darbietung des ersten Euro-Bildes und der tatsächliche Euro-Gewinn eigesetzt. Da hier jeweils keine Richtungshypothesen abgeleitet wurden, erfolgte eine zweiseitige Testung und eine Korrektur der multiplen Testung auf $\alpha' = .05/7 = .007$. Basierend auf den in den Studien I und II beobachteten Effektgrößen wurden jeweils optimistische 11% Varianzaufklärung für die Poweranalysen zugrunde gelegt. Die Teststärke, mit N = 70 bei einem zweiseitigen Alpha von 5% Effekte dieser Größenordnung zu entdecken, war 83% für die t-Tests und 82% für die Korrelationen. Die Analysen wurden mit SPSS 12 (SPSS Inc., Chicago, USA) gerechnet, die Poweranalysen mit GPOWER (Faul und Erdfelder, 1992).

3.3.3 Ergebnisse

Hinsichtlich des Set-Shifting-Paradigmas ergaben sich keine Datenausfälle, so dass die gesamte Stichprobe von n = 70 in die Untersuchung einging (vgl. Abschnitt 3.3.2). In Bezug auf die Lidschlagrate wurden fünf Probanden ausgeschlossen, die auf die Lidschläge geachtet hatten und weitere sechs aufgrund von Datenverlust bei der EBR-Aufzeichnung. In diesbezügliche Analysen gingen demnach n = 59 (21 Frauen, M = 23.0, SD = 3.4, Range = 19 - 35) Probanden in die Analysen ein. Fehlerhaft bearbeitete Trials und RT unter 200 ms bzw. über 2000 ms wurden ausgeschlossen. Die Fehlerraten (M = 4.9%) und Fehlerkosten (M = -1.2%) waren generell gering und sollen von daher analog zu den Studien I und II nicht dargestellt werden. Ebenso sollte in Studie III auf eine differenzierte Analyse der Messwiederholungsvariable Kompatibilität verzichtet werden. Infolge der Baseline-Korrektur (siehe unten) ergaben sich außerdem teilweise sehr geringe Anzahlen kompatibler Trials, so dass auf eine Trennung von kompatiblen und inkompatiblen Trials in Studie III komplett verzichtet wurde. Außerdem waren wie in den Studien I und II die Haupteffekte der Reaktionszeiten der Within-Variablen (hier: Zeit, Belohnung und Wechselbedingung) von untergeordnetem Interesse. Gleiches galt auch für die Interaktionseffekt mit Ausnahme des Interaktionseffekts von Zeit x Belohnung x Wechselbedingung, der unten ausführlich anhand aggregierter Variablen dargestellt werden soll. Für die übrigen drei Interaktions- und drei Haupteffekte wurde das Alpha-Niveau auf $\alpha' = .008$ korrigiert. Hierbei ergab sich lediglich ein signifikanter Haupteffekt für die Belohnungsbedingung ($F_{(1, 68)} = 14.4$, $p < .001$, $\eta^2 = .17$) mit generell geringeren Reaktionszeiten in den Belohnungsblöcken (Abbildungen siehe Anhang A.3). Dieser Effekt könnte allerdings auf eine Konfundierung mit der Blockposition und somit Übungseffekten zurückzuführen sein (siehe unten). Der Haupteffekt Zeit war geringer ($F_{(1, 68)} = 4.14$, $p = .046$, $\eta^2 = .06$) als in den Studien I und II. In Studie III zeigten sich also nicht die deutlichen über alle Bedingungen gemittelten Wechselkosten der vorigen Studien. Auch die übrigen Effekte waren nach Alpha-Korrektur nicht signifikant ($p > .05$, $\eta^2 < .06$).

Über die Zeit des gesamten Experiments zeigte sich eine Abnahme der RT im Sinne eines Übungseffekts ($F_{(1,69)} = 11.8$, $p < .001$, $\eta^2 = .15$, jeweils fünf Trials zusammengefasst). Durch die unregelmäßige Abfolge der Geld- und Kontrollblöcke (vgl. Abschnitt 3.3.2) ergab sich eine Konfundierung von Belohnung und Position eines Blocks innerhalb des Experiments. Da die Belohnungsblöcke im Mittel etwas später im Verlauf des Paradigmas auftauchten, könnten die Probanden in diesen Blöcken insgesamt geübter gewesen sein. Deshalb wurden

für die hypothesenrelevanten Berechnungen keine Absolutwerte zwischen Kontroll- und Belohnungsbedingung verglichen. Stattdessen wurden die – für das Paradigma ohnehin insbesondere relevanten – Verhältnisse der Wechselkosten zwischen der Perseverations- und der Ablenkungsbedingung betrachtet, und zwar jeweils getrennt für die Belohnungs- bzw. die Kontrollbedingung.

Der mittlere Euro-Gewinn in den Gewinnphasen betrug 3.8 € (SD = 1.0). Im jeweils ersten Trial nach Darbietung des Belohnungssignals (Trial 16) stiegen die RT deutlich an ($F_{(1,69)}$ = 63.3, $p < .001$, $\eta^2 = .48$) und sanken in Trial 17 wieder (auf das ursprüngliche Niveau) ab ($F_{(1,69)}$ = 52.8, $p < .001$, $\eta^2 = .43$), in der Kontrollbedingung zeigten sich keine signifikanten Differenzen ($p>.08$, $\eta^2 < .05$). Dies deutet auf zusätzlich ablaufende Prozesse neben der konkreten Bearbeitung der Aufgabe in Trial 16 hin, wie z.B. Schreck, Konzentration oder die Absicht, Fehler zu vermeiden. Um die Baseline vor dem Wechsel der Target-Farbe durch diese extremen Werte nicht zu verzerren, wurden die RT von Trial 16 nicht für die Berechnung der Wechselkosten eingesetzt. In der Baseline der vier Trials vor dem Wechsel zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Belohnung: $p>.64$, $\eta^2 < .01$, Kontrolle: $p>.19$, $\eta^2 < .03$). Die Wechselkosten wurden deshalb aus dem Mittelwert der fünf Trials nach dem Wechsel minus dem Mittelwert der vier Trials vor dem Wechsel berechnet: Wechselkosten = $RT_{5\ \text{Trials nach Wechsel}} - RT_{4\ \text{Trials vor Wechsel}}$. Alternativ hätten auch nach dem Wechsel vier statt fünf Werte zur Wechselkostenberechnung herangezogen werden können. Die Ergebnisse dieser Aggregierungsvariante, sowie die einer weiteren Variante mit der Zusammenfassung von jeweils nur drei Werten, werden im übernächsten Abschnitt *Aggregierungsvarianten* dargestellt. Unabhängig von der Aggregierungsvariante sollten analog zu den Studien I und II geringe Wechselkosten in der Perseverationsbedingung auf eine flexible Handlungssteuerung und geringe Wechselkosten in der Ablenkungsbedingung auf eine stabile Handlungssteuerung hinweisen (vgl. z.B. Kapitel 1 und Abschnitt 3.1.2). Als Maß für die Flexibilität wurde wie oben zusätzlich die Wechselkostendifferenz = $RT_{\text{Wechselkosten Ablenkung}} - RT_{\text{Wechselkosten Perseveration}}$ berechnet.

Subjektives Erleben des Experiments

In der Parallel-Analyse der Faktorenanalyse der Fragen zum subjektiven Erleben des Experiments zeigte sich beim sechsten Faktor der gleiche Eigenwert (1.44) wie beim sechsten Faktor einer zufälligen Datenmatrix. Dies würde eine 5- oder eine 6-Faktorlösung favorisieren. Da die 6-Faktorlösung eine differenziertere und besser interpretierbare Lösung ergab, wird diese hier dargestellt. Die in Bezug auf die Fragestellung relevanten Ergebnisse

zeigten sich auch in der 5-Faktorlösung. Tabelle 3.2 zeigt die teilweise gekürzten Fragen in der nach dem Experiment dargebotenen Reihenfolge mit den zugehörigen Faktoren und den Variamax-rotierten Faktorladungen. Es ergab sich eine gut zu interpretierende Faktorenstrukutur, die insgesamt 64% der Varianz aufklärte. Bis auf zwei Items (Frage 1 und 17) ließen sich die Fragen jeweils sehr gut zu einem bestimmten Faktor zuordnen. Der erste Faktor bezog sich auf die *Gesamtstimmung* während des Experiments, der zweite auf das Erleben der *neutralen Bilder*. Die letzten vier Faktoren bezogen sich auf die Gewinnphase und somit auf das Belohnungssignal. Einer dieser Faktoren fasste die auf die Empfindung des *Euro-Bilds* bezogenen Fragen zusammen. Der nächste Faktor bezog sich auf Fragen hinsichtlich der durch die Wettkampfsituation und die Chance auf einen zusätzlichen Geldgewinn ausgelösten *Motivation*. Teilnehmer mit hohen Werten im fünften Faktor *Easy gain* gaben an, sie hätten sich angesichts des möglichen Eurogewinns nicht zusätzlich angestrengt und wären durch das Euro-Bild nicht zusätzlich motiviert worden. Gleichzeitig hatten diese Probanden allerdings den Eindruck, ohne große Anstrengung viel Geld gewonnen zu haben. Diese Probanden hatten also ein hohes Kompetenzerleben bei geringer erlebter Anforderung. Probanden mit hohen Werten auf dem letzten Faktor *Hemmung* fühlten sich durch die Wettkampfsituation gehemmt.

Tabelle 3.2. Fragen hinsichtlich des Erlebens des Experiments in Studie III. Dargestellt sind die Faktorladungen und die durch diese Faktoren aufgeklärten Varianzanteile. Die höchsten Faktorladungen je Frage sind fett gedruckt, die Benennung der Faktoren orientiert sich nach diesen Fragen.

			Faktoren hinsichtlich der Gewinnphase			
Fragen[a]	Gesamt-Stimmung I	Neutrale Bilder II	Euro-Bilder III	Motiva-tion IV	Easy gain V[b]	Hemmung VI[b]
1. Ist der Wechsel der Targetfarbe schwer gefallen?	**-.45**	.29	-.05	-.22	-.12	-.33
2. Mehr angestrengt in Gewinnphase?	.10	.03	.24	.23	**-.70**	.10
3. Euro einfach gewonnen?	.20	-.06	.06	.18	**.68**	-.11
4. Zusätzlich motiviert durch die Möglichkeit, 20€, 15€ oder 10€ zu gewinnen?	-.03	-.27	.23	**.61**	-.43	-.02
5. Oder hat Sie diese Tatsache eher gehemmt?	-.06	-.10	-.14	-.29	-.20	**.76**
6. Zusätzlich motiviert durch Wettkampf gegen die anderen Teilnehmer?	-.04	.01	-.23	**.85**	-.04	-.10
7. Oder hat Sie diese Tatsache eher gehemmt?	-.19	.22	-.14	-.06	-.05	**.77**
8. Hat Ihnen das Experiment Spaß gemacht?	.50	.25	-.02	**.57**	-.01	-.17
9. Wie hoch war Ihr Gewinn?	.19	-.30	.34	.10	**.54**	-.11
10. Schätzen Sie Ihre Chance ab, unter den besten 50% zu sein!	-.03	-.12	.15	**.50**	.38	-.08
Wie empfande Sie das Bild des Euro…?						
11. …positiv	-.01	.24	**.81**	.15	-.20	-.12
12. …angenehm	.10	.18	**.84**	-.06	-.13	-.13
13. …störend	-.01	.15	**-.80**	-.03	-.15	-.07
14. …anregend	.13	.14	.40	.19	**-.62**	-.27
Wie empfande Sie die übrigen Bilder…?						
15. …positive	.11	**.82**	.12	-.01	.00	.02
16. …angenehm	.04	**.89**	.08	-.04	-.08	.04
17. … störend	.08	-.19	-.12	**-.25**	-.04	-.40
18. … anregend	-.03	**.72**	-.02	-.03	-.19	.15
Wie fühlten Sie sich während des Experiments…?						
19. …heiter	**.72**	.27	.12	.11	.05	-.18
20. …deprimiert	**-.70**	.09	-.11	.24	-.18	.08
21. …gut gelaunt	**.79**	.26	.08	.25	.07	-.10
22. …niedergeschlagen	**-.81**	.18	.13	.03	.17	.05
23. …motiviert	.26	-.07	.32	**.58**	-.03	.16
Erklärte Varianz (%)	12.9	11.8	11.7	10.9	9.6	7.5

[a] Teilweise gekürzt. Die Antworten wurden auf einer Skala von 1 (“gar nicht”) bis 5 (“äußerst”) gegeben, abweichend hiervon mussten in Frage 9 und 10 Zahlen geschätzt werden. [b] Im Sinne einer vereinfachten Darstellung wurden die Vorzeichen dieser Faktoren umgekehrt.

Set-Shifting Paradigma und Gewinnphase

Um die Wirkung der Darbietung des Belohnungssignals abzuschätzen, wurde die Veränderung der Herzrate im Verlauf des Experiments erfasst. Abbildung 3.8 zeigt die Herzraten in Abschnitten von jeweils sechs Sekunden getrennt für die Kontroll- und Belohnungsblöcke. Ein Anstieg der mittleren Herzrate zeigte sich in den Gewinnphasen nach Darbietung des Euro ($F_{(1,69)} = 45.5$, $p<.001$, $\eta^2 = .40$) und nach dem Target-Wechsel ($F_{(1,69)} = 41.2$, $p<.001$, $\eta^2 = .37$), in der Kontrollbedingung dagegen nur nach dem Target-Wechsel ($F_{(1,69)} = 42.2$, $p<.001$, $\eta^2 = .38$).

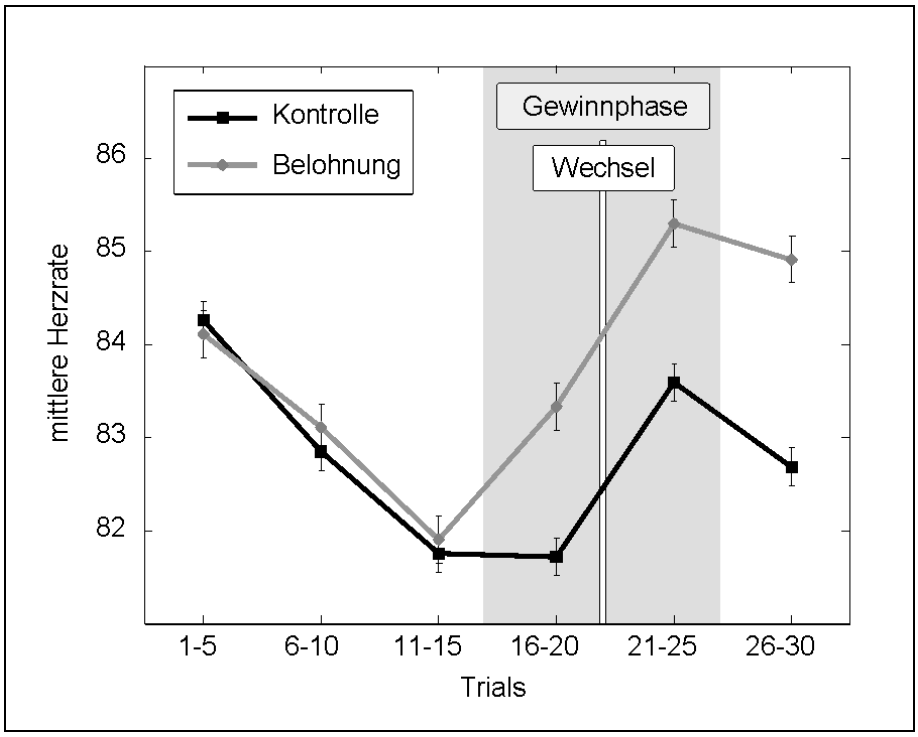
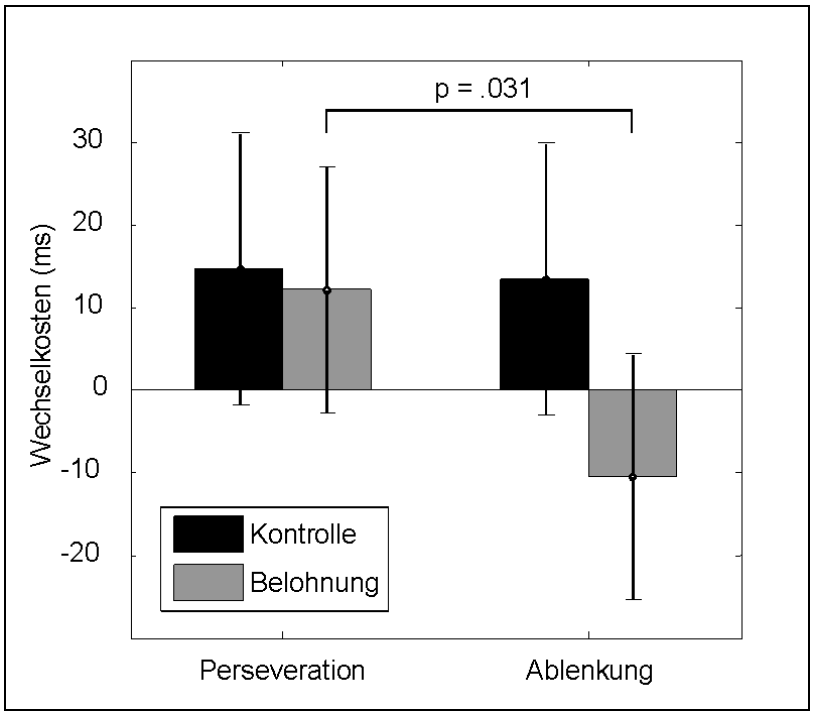


Abbildung 3.8 Herzraten (Mittelwert ± 95% Within-Konfidenzintervall) in Abschnitten von jeweils sechs Sekunden getrennt für die Kontroll- und Belohnungsblöcke.

Abbildung 3.9 zeigt die mittleren Wechselkosten getrennt nach den beiden Wechsel-und Belohnungsbedingungen. In den Kontrollblöcken gab es keine Unterschiede zwischen den Wechselbedingungen ($p > .9$, $\eta^2 < .01$). In den Belohnungsblöcken waren die Wechselkosten in der Ablenkungsbedingung negativ und geringer als in der Perseverationsbedingung ($F_{(1,69)} = 4.8$, $p = .031$, $\eta^2 = .07$). In den Geldblöcken zeigten die Probanden also die Tendenz zu einer stabileren Handlungssteuerung, in den Kontrollblöcken zeigte sich keine Tendenz.



Abbilung 3.9. Wechselkosten (Mittelwert ± 95% Within-Konfidenzintervall) in den Wechselbedingungen Perseveration und Ablenkung getrennt für die Kontroll- und Belohnungsblöcke.

Differenzielle Einflüsse

Tabelle 3.4 zeigt die Korrelationen der differenziellen Maße mit der Wechselkostendifferenz in der Kontroll- und Belohnungsbedingung. Hinsichtlich der Prüfung der gelungenen Modifikation des Paradigmas zeigte sich eine positive Korrelation der Wechselkostendifferenz in der Kontrollbedingung mit einer selbst eingeschätzten positiven Gesamtstimmung von r = .24 (p = .021, einseitig). Die entsprechende Korrelation mit der Lidschlagrate zeigte ebenfalls in die erwartete Richtung, erreichte allerdings keine Signifikanz (r = .15, p = .123, einseitig, n = 59). Hinsichtlich der der objektiven Maße (Lidschlagrate, Herzratenanstieg, Eurogewinn) zeigten sich insgesamt keine signifikanten Zusammenhänge. Von den sechs Faktoren der Nachbefragung zum Erleben des Experiments bezogen sich vier auf die Gewinnphasen. Hier wurde ein nach Bonferroni-Korrektur signifikanter Zusammenhang zwischen dem Faktor Easy gain und der Wechselkostendifferenz in den Gewinnphasen von r = .33 (p = .005) beobachtet. Personen, die den Eindruck hatten, ohne große Anstrengung viel zu gewinnen, zeigten demnach eine flexiblere Handlungssteuerung. Abbildung 3.10 zeigt diesen Zusammenhang differenziert für die beiden Wechselbedingungen Perseveration (r = -.26, p = .033) und Ablenkung (r = .23, p = .051). Der Effekt zeigte sich also in beiden Wechselbedingungen. Außerdem ergab sich eine negative Korrelation des Faktors Motivation mit der Wechselkostendifferenz in der Kontrollbedingung (r = -.25, p =

.040), allerdings hielt dieser Effekt der Bonferroni-Korrektur nicht stand. Hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen den einzelnen differenziellen Maßen zeigten sich drei positive Korrelationen des tatsächlichen Euro-Gewinns mit den Faktoren Easy gain (r = .49, p = .000), Gesamtstimmung (r = .30, p = .011) und Wahrnehmung des Euro (r = .30, p = .013). Außerdem wurde eine negative Korrelation des Anstiegs der Herzrate mit dem Faktor Gesamtstimmung (r = -.30, p = .011) beobachtet. Alle übrigen Korrelationen waren nicht signifikant (p>.05).

Hinsichtlich des Geschlechts ergab sich lediglich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Faktor Motivation in der Form, das Männer eine höhere Motivation angaben ($F_{(1,69)} = 5.7$, p = .019, $\eta^2 = .08$). Die übrigen Zusammenhänge zu den Moderatorvariablen waren nicht signifikant (p>.11). Des Weiteren ergab sich in Bezug auf die Wechselkostendifferenz in den Übungsblöcken weder ein Haupteffekt ($t_{(69)} = -.4$ p = .714, $\eta^2 < .01$), noch eine Interaktion mit der Lidschlagrate ($t_{(69)} = -.5$ p = .610, $\eta^2 < .01$). In den Belohnungsblöcken ergaben sich ebenfalls keine Effekte hinsichtlich der Wechselkostendifferenz (p >.33, $\eta^2 < .02$).

Tabelle 3.4. Korrelationen zwischen den Wechselkostendifferenzen ($RT_{\text{Wechselkosten Ablenkung}} - RT_{\text{Wechselkosten Perseveration}}$) und möglichen Moderatorvariablen in den Bedingungen Kontrolle und Belohnung.

	Wechselkostendifferenz	
	Kontrolle	Belohnung
Objektive Variablen		
Lidschlagrate (EBR)[a]	.15	-.06
Veränderung der Herzrate	.08	.03
Eurogewinn	.00	.04
Subjektives Erleben des Experiments		
Gesamtstimmung	.24*	-.18
Neutrale Bilder	.08	.06
Euro-Bild[b]	.10	.06
Motivation[b]	-.25*	.05
Easy gain[b]	-.17	.33**
Hemmung[b]	.09	-.02

*p < .05; **p < .01, die erwarteten Korrelationen (Kontrolle: EBR und Gesamtstimmung) wurden einseitig auf signifikant geprüft.

[a] ohne Probanden, die absichtlich die Lidschlagrate beeinflussten (ergibt n = 59)

[b] Faktoren beziehen sich auf die Gewinnphasen

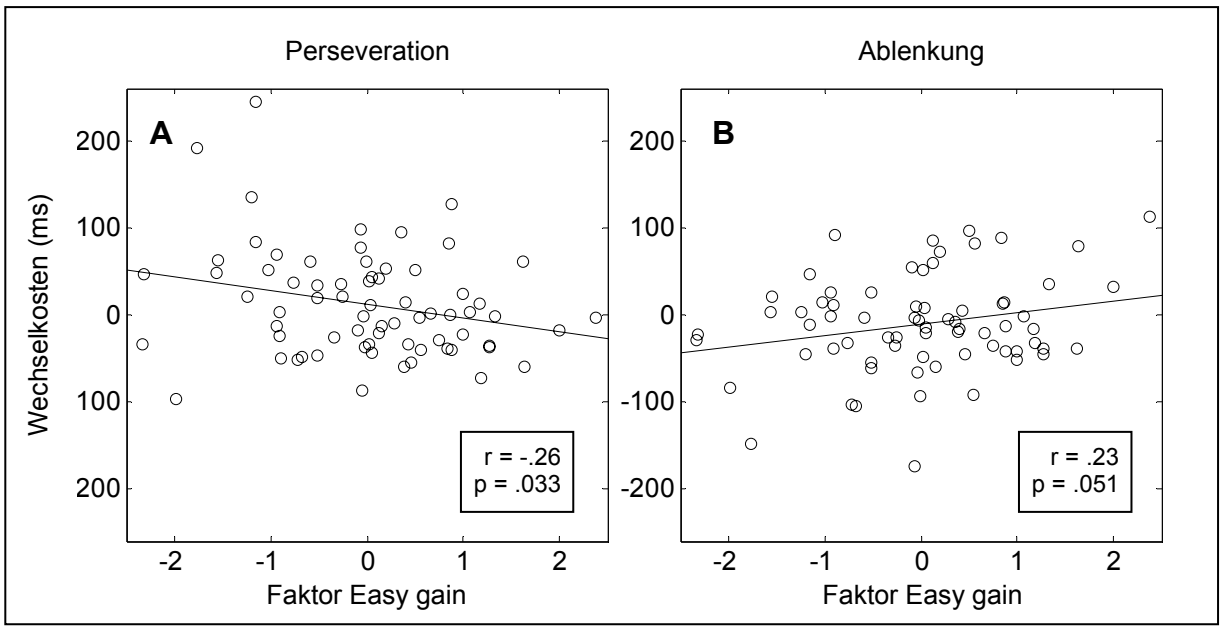


Abbildung 3.10. Mittlere Wechselkosten in den Wechselbedingungen Perseveration (A) und Ablenkung (B) in Abhängigkeit vom Faktor Easy gain der Befragung zum subjektiven Erleben des Experiments.

Aggregierungsvarianten

Wie oben bereits erwähnt, ergaben sich infolge der Baselinekorrektur der Reaktionszeiten vor dem Wechsel zwei gleichermaßen plausible Varianten, die Wechselkosten (WK) zu berechnen (vgl. Abschnitt *Set-Shifting Paradigma und Gewinnphase*). Die Ergebnisse der dort erwähnten und nachfolgend aufgelisteten Aggregierungsvarianten sollen in diesem Abschnitt verglichen werden:

$$WK_{5\text{-}4} = RT_{5 \text{ Trials nach Wechsel}} - RT_{4 \text{ Trials vor Wechsel}}$$
$$WK_{4\text{-}4} = RT_{4 \text{ Trials nach Wechsel}} - RT_{4 \text{ Trials vor Wechsel}}$$
$$WK_{3\text{-}3} = RT_{3 \text{ Trials nach Wechsel}} - RT_{3 \text{ Trials vor Wechsel}}$$

In **Tabelle 3.5** werden die Aggregierungsvarianten hinsichtlich der in den vorigen Abschnitten dargestellten signifikanten Ergebnisse verglichen. Insgesamt blieben die Ergebnisse relativ stabil. Es zeigten sich allerdings zwei gegenläufige Tendenzen: Hinsichtlich der Korrelation von Wechselkostendifferenz und Lidschlagrate in den Kontrollblöcken („EBR-Effekt“) wurde mit sinkender Anzahl einbezogener Werte eine Erhöhung der Effekte beobachtet. So wurde dieser Zusammenhang bei Variante $WKD_{4\text{-}4}$ signifikant ($\eta^2 = 8\%$) und bei $WKD_{3\text{-}3}$ sogar hochsignifikant ($\eta^2 = 14\%$). In geringerem Umfang konnte diese Tendenz zu größeren Effekten bei sinkender Anzahl einbezogener Werte um den Wechsel auch beim Belohnungseffekt und bei der Korrelation der Wechselkostendifferenz der

Kontrollbedingung mit der Gesamtstimmung beobachtet werden. Hinsichtlich der Korrelation der Wechselkostendifferenz mit dem Faktor Easy gain zeigt sich dagegen ein umgekehrter Trend. Hier stieg die Effektgröße bei Erhöhung der Anzahl einbezogener Werte an.

Tabelle 3.5. Aggregierungsvarianten bei der Berechnung der Wechselkosten (WK). Dargestellt sind die Ergebnisse hinsichtlich des Belohnungseffekts (t-Test der WK von Perseverations und Ablenkungsbedingung in den Geldblöcken) sowie die Korrelationen der Wechselkostendifferenz mit den Moderatoren Easy gain, Gesamtstimmung und Lidschlagrate (EBR).

	Belohnungs-Effekt		Korrelationen der Wechselkostendifferenzen mit Moderatoren[a]					
			Easy gain		Gesamtstimmmung		Lidschlagrate[b]	
	η^2	p	r	p	r	p[c]	r	p[c]
WK_{5-4}	7%	.031	.33	.005	.24	.021	.15	.123
WK_{4-4}	7%	.028	.29	.014	.25	.025	.29	.012
WK_{3-3}	9%	.011	.23	.061	.30	.005	.37	.002

WK_{x-y} = Wechselkosten, die Ziffern x und y beziehen sich auf die Anzahl einbezogender Wert vor (y) und nach (x) dem Wechsel;

[a] hohe Werte weisen auf hohe Flexibilität hin

[b] ohne Probanden, die absichtlich die Lidschlagrate beeinflussten (ergibt n = 59)

[c] da hier jeweils gerichtete Hypothesen geprüft wurden, sind einseitige Irrtrumswahrscheinlichkeiten angegeben.

3.3.4 Diskussion

Die Aussicht auf eine Belohnung resultierte in einer Verminderung der Wechselkosten in der Ablenkungs- im Vergleich zur Perseverationsbedingung ($\eta^2 = .07$). In der Kontrollbedingung zeigten sich dagegen keine Unterschiede in den Wechselkosten. Diese Befunde könnten auf eine erhöhte kognitive Stabilität infolge des Belohnungsreizes hinweisen. Der sehr deutliche Anstieg der Herzrate bei Anblick des jeweils ersten Euro-Bildes ($\eta^2 = .40$) weist hierbei auf die Validität der Belohnungsintervention hin. Die beobachtete Stabilisierung der kognitiven Handlungssteuerung in den Belohnungsblöcken wurde moderiert vom Faktor Easy gain des subjektiven Erlebens des Experiments. Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen kognitiver Flexibilität und dem subjektiven Eindruck, sich für einen Gewinn nicht anstrengen zu müssen ($\eta^2 = .11$). Diese Beobachtung lässt sich gut vereinbaren mit den Befunden zu den Korrelaten dopaminerger Aktivität aus den Studien I und II sowie der Aussgangsstudie von Dreisbach und Goschke (2004), da diese Korrelate nicht mit einer Handlungsaufforderung verbunden waren. Zusammengenommen könnte man also vermuten, dass die Darbietung des

Euro insbesondere als Signal für die Notwendigkeit, Leistung zu bringen, wahrgenommen wurde, was insgesamt zu dem Haupteffekt einer Stabilisiernug der Handlungssteuerung führte. Dieser Effekt war jedoch schwächer bei Personen, die diese Notwendigkeit, eine Leistung zu bringen, kaum oder gar nicht wahrnahmen.

Die hypothesenkonformen Korrelationen von Gesamtstimmung und Lidschlagrate mit der Wechselkostendifferenz in den Kontrollblöcken weisen auf eine erfolgreiche Modifikation des Paradigmas hin. Wenngleich die selbst eingeschätzte Gesamtstimmung in Studie III von der Stimmungsinduktion per Darbietung positiver Bilder in Dreisbach und Goschke (2004) abweicht, kann dieser Befund trotzdem als eine Replikation der Hypothese eines Zusammenhangs von positiver Stimmung und kognitiver Flexibilität gewertet werden. Zusammen mit der wiederholten Replikation des „EBR-Effekts“ zeigten sich in Studie III also erneut deutliche Hinweise auf die Gültigkeit der Ausgangshypothese einer dopaminerg vermittelten einer dopaminergen Beeinflussung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance (Miller und Cohen, 2001). Beide Korrelation zeigten sich am deutlichsten, wenn nur die Reaktionszeiten der drei Trials vor und nach dem Wechsel in die Berechnung der Wechselkosten eingingen (Gesamtstimmung: $\eta^2 = .09$, EBR: $\eta^2 = .14$). Der EBR-Effekt wurde dagegen in der Aggregierungsvariante $WK_{5\text{-}4} = RT_{5 \text{ Trials nach Wechsel}} - RT_{4 \text{ Trials vor Wechsel}}$ nicht signifikant. Die höheren Werte im Faktor Motivation bei Männern ($\eta^2 = .08$) deuten auf darauf hin, dass Männern wie erwartet eine höhere Wettkampfbereitschaft zeigten.

Einschränkend muss gesagt werden, dass die in Studie II beobachteten Geschlechtseffekte in Studie III nicht repliziert werden konnten. Beide t-Werte zeigten sogar – wenn auch in unbedeutendem Ausmaß – in entgegengesetzte Richtung verglichen mit Studie II. Wenngleich in Studie III aufgrund der im Vergleich zur gepoolten Stichprobe aus Studie II weitaus geringeren Teststärke keine signifikanten Effekt erwartet werden konnten, deuten die Nulleffekte darauf hin, dass die Geschlechtseffekte auch bei einer größeren Stichprobe nicht erfolgreich repliziert worden wären. Weiterhin zeigte sich hinsichtlich des Belohnungs-Haupteffekts nicht die in den anderen Studien beobachtete charakteristische Verschiebung der Wechselkosten von Perseverations- und Ablenkungsbedingung in gegenläufige Richtungen: Die Wechselkosten in der Perseverationsbedingung lagen auf dem Niveau der Kontrollbedingung. Dies könnte zum Beispiel auf die randomisierungsbedingte Konfundierung von Belohnungsbedingung und Übung zurückzuführen sein, durch die in den Geldblöcken im Mittel eine längere Übungszeit vorlag als in der Kontrollbedingung. Wie in

Abschnitt 3.3.2 ausgeführt, konnten die Wechselkosten aufgrund der Konfundierung von Kontroll- und Belohnungsbedingung nicht direkt miteinander verglichen werden. Hinsichtlich des moderierenden („flexibilisierenden“) Einflusses des Faktors Easy gain zeigte sich dagegen das gewohnte gegenläufige Muster in der Perseverations- ($r = -.26$, vgl. Abbildung 3.10) und Ablenkungsbedingung ($r = .23$).

4 Zusammenfassende Diskussion

Als wichtigstes Ergebnis der vorliegenden Arbeit kann zusammenfassend festgestellt werden, dass die Hypothese einer dopaminergen Beeinflussung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance der kognitiven Handlungssteuerung durch die Ergebnisse der drei dargestellten Studien insgesamt unterstützt werden konnte. Abbildung 4.1 zeigt die bereits aus der Einleitung bekannte Übersicht über einige mögliche Einflussfaktoren auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance. Abweichend von der Abbildung in der Einleitung sind hier die wesentlichen signifikanten Ergebnisse der Studien I bis III zusammengefasst. Dabei handelt es sich insbesondere um den zweifach replizierten Haupteffekt der Lidschlagrate, um den Haupteffekt der potenziellen Belohnung und deren Interaktion mit dem Nachbefragungsfaktor Easy gain. Ferner ist die mögliche Interaktion von EBR und DRD4 Exon III Polymorphismus abgebildet, bei der keine eindeutige Befundlage festgestellt werden konnte. Aus Übersichtsgründen sind Geschlechtseffekt und nicht signifikante Effekte in Abbildung 4.1 nicht dargestellt. Nachfolgend werden die einzelnen Befunde zusammenfassend diskutiert.

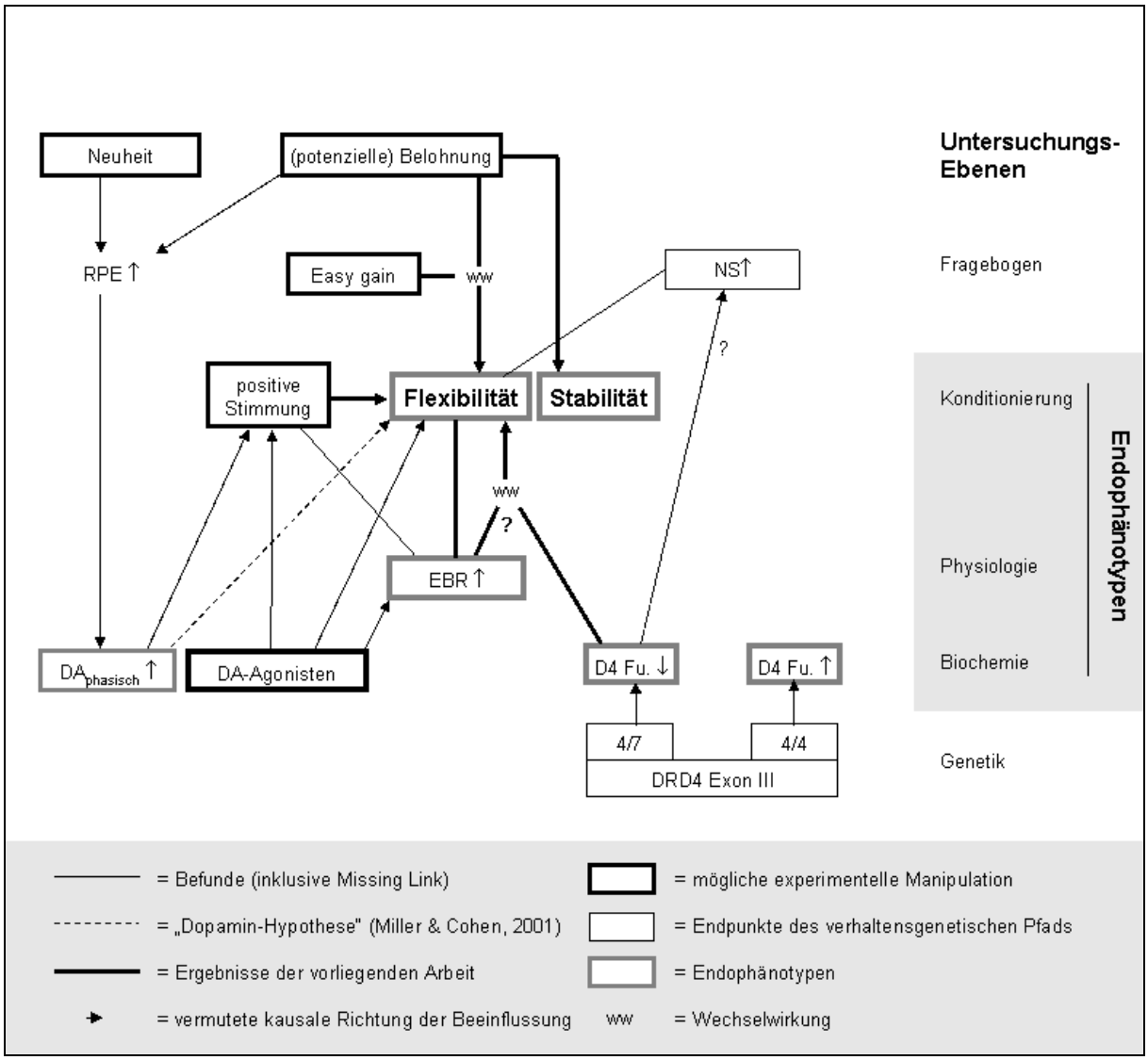


Abbildung 4.1. Schematische Darstellung möglicher Einflüsse dopaminrelevanter Variablen auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance (vgl. Abbildung 1.4). Dargestellt sind u.a. die wichtigsten signifikanten Ergebnisse der vorliegenen Arbeit hinsichtlich spontaner Lidschlagrate (EBR, zweimalige Replikation), potenzieller Belohnung und DRD4 Exon III Polymorphismus (Genotypen 4/4 und 4/7). Auf der rechten Seite sind Untersuchungsebenen des verhaltensgenetischen Pfads dargestellt. Zu Einzelheiten siehe Kapitel 1 und 4. DA = Dopamin, RPE = Reward Prediction Error = eingetretene Belohnung – erwartete Belohnung, D4 Fu. = Funktion des Dopaminrezeptors vom Subtyp 4.

4.1 Lidschlagrate (EBR)

Der Zusammenhang zwischen einer hohen Lidschlagrate (EBR) und einer hohen Wechselkostendifferenz (WKD) im durchgeführten Set-Shifting Paradigma zeigte sich in allen drei Studien. Dieser stabile Effekt stellt den wichtigsten Befund der Studien I und II dar. Es zeigte sich jeweils eine negative Korrelation der Lidschlagrate mit den Wechselkosten in

der Perseverations- und ein positive Korrelation in der Ablenkungsbedingung. Von beiden Bedingungen wird angenommen, dass sie eine Tendenz der Hinwendung zu neuen Reizen erfassen, die wiederum als Aspekt der kognitiven Handlungssteuerung angesehen werden kann (vgl. Kapitel 1). Während diese Tendenz, sich neuen Reizen zuzuwenden, den Wechsel in der Perseverationsbedinung vereinfacht, erschwert sie den Wechsel in der Ablenkungsbedingung. Ersters kann als erhöhte Flexibilität, letzteres als erhöhte Ablenkbarkeit oder auch verminderte Stabilität der kognitiven Handlungssteuerung interpretiert werden. In Studie I zeigte sich dieser Effekt etwas deutlicher ($\eta^2_{Perseveration}$ = 4%, $\eta^2_{Ablenkung}$ = 9%, $\eta^2_{Gesamt\ (WKD)}$ = 11%) als in Studie II ($\eta^2_{Perseveration}$ = 1%, $\eta^2_{Ablenkung}$ = 4%, $\eta^2_{Gesamt\ (WKD)}$ = 5%). In beiden Studien war der Effekt in der Ablenkungsbedinung größer als in der Perseverationsbedingung. Die Tatsache, dass sich die gegensätzlichen Vorhersagen für die beiden Wechselbedingungen konsistent in beiden Studien zeigten, kann als deutlicher Hinweis für die Stabilität des Effekts gewertet werden. Außerdem zeigte sich hierdurch erneut die außerordentliche Reliablilität und Nützlichkeit des Paradigmas von Dreisbach und Goschke (2004).

In Studie III lag der Effekt der Lidschlagrate nicht im primären Fokus, sondern sollte insbesondere auch einer Abschätzung der erfolgreichen Modifikation des Paradigmas dienen. Deshalb wurde die Stichprobengröße nicht auf die Prüfung dieses Effekts hin gewählt und war – nach Ausschluss von Probanden, die Lidschläge vermieden hatten – mit n = 59 vermutlich hierfür etwas zu gering. Dennoch konnte der EBR-Effekt beobachtet werden, wenngleich nicht für alle Auswertungsvarianten signifikant: Durch eine notwendige Baselinekorrektur (vgl. Abschnitt 3.3.3) ergaben sich in Studie III verschiedene Aggregierungsvarianten zur Berechnung der Wechselkosten. Bei der Einbeziehung von fünf Trials nach und vier Trials vor dem Wechsel zeigte die Korrelation der Wechselkostendifferenz mit EBR zwar in die vorhergesagte Richtung, war jedoch nicht signifikant (η^2 = 2%, p = .123). Bei sinkender Anzahl einbezogener Werte zeigte sich allerdings eine interessante Tendenz steigender Effektgrößen: Bei Einbeziehung von jeweils lediglich vier Werten, ergab sich ein signifikanter (η^2 = 7%, p = .012), bei Einbeziehung von drei Werten ein hochsignifikanter (η^2 = 14%, p = .002) Zusammenhang. Allerdings muss hier die sinkende Reliabilität eines Aggregierungsmaßes bei sinkender Anzahl aggregierter Werte beachtet werden. Dieser (deskriptive) Trend steigender Effektgrößen bei sinkender Anzahl einbezogener Werte nach dem Wechsel könnte z.B. darauf hindeuten, dass sich der für den Zusammenhang mit EBR relevante Effekt insbesondere in den ersten Trials nach dem

Wechsel zeigt. Dies würde gut mit der Vermutung harmonieren, dass neue Reize sehr rasch habituieren und nicht mehr als neu wahrgenommen werden. (Schultz, Wolfram, 1998; Sokolov, 1963). Da sich die Neuheit der Reize im vorliegenden Paradigma auf die Farbe beziehen, sich die übrigen Merkmale der Reize (Ziffern und Buchstaben) jedoch nicht ändern, könnte die schnelle Habituation hier noch zusätzlich unterstützen.

Die in Abschnitt 2.3.1 ausgeführten Befunde hinsichtlich des Zusammenhangs von Dopamin und EBR einerseits (Blin et al., 1990; Jutkiewicz & Bergman, 2004; Taylor et al., 1999) und Dopamin und Set-Shifting andererseits (Floresco et al., 2006; Mehta et al., 2004, 1999) unterstützen die Vermutung einer dopaminergen Modulation des Zusammenhangs von EBR und Set-Shifting. Zu beiden Aspekten, EBR und Set-Shifting, sollen im Folgenden die in den Kapiteln 1 und 2 ausgeführten Hypothesen und Befunde aufgegriffen, integriert und ergänzt werden. Der EBR-Effekt korrespondiert auf der Verhaltensebene mit Hypothesen und Befunden, die Parkinson und ADHS sowohl mit einer Beeintächtigung im Set-Shifting als auch mit einer geringeren Lidschlagrate und dopaminerger Dysfunktion in Verbindung bringen (Boonstra et al., 2005; Deuschl and Goddemeier, 1998; Levy and Swanson, 2001; Owen et al., 1993). Hinsichtlich des genauen Prozesses der dopaminergen Beeinflussung der Lidschlagrate besteht noch großer Klärungsbedarf. Taylor und Kollegen (1999) vermuten den Ursprung der Beeinflussung im rostralen Bereich des ventromedialen Nc. Caudate. Die Autoren beobachteten bei Affen genau in dieser spezifischen Region des Striatum post mortem eine hohe Korrelation (η^2 = 62%) zwischen Lidschlagrate und Dopaminkonzentration. Die Lokalisation im Striatum ist angesichts des gut etablierten Zusammenhangs von Lidschlagrate und Morbus Parkinson durchaus plausibel. So beobachteten Taylor und Kollegen (1999) außerdem infolge der Verabreichung des dopaminergen Neurotoxins MPTP bei Affen eine hohe negative Korrelation (η^2 = 76%) von Lidschlagrate und Parkinson-typischer Symptomatik (vgl. Abschnitt 2.2.4). Charakteristisch für diese Symptomatik ist u.a. perseverratives Verhalten, was wiederum gut zu der Beobachtung einer erhöhten Stabiliät bei einer geringen Lidschlagrate in der vorliegenden Arbeit passt. Hinsichtlich der relevanten Dopaminrezeptorfamilie schlussfolgerten Jutkiewicz und Bergman (2004), dass die dopaminerge Regulationder EBR insbesondere über Rezeptortyp D_1 vermittelt wird. Die Autoren beobachteten bei Applikation eines hoch effizienten D_1 Agonisten eine sieben bis neunfache Erhöhung der Lidschlagrate bei Affen. Die Blockade der D_1 Rezeptoren verminderte dagegen die EBR auf 12% relativ zur Kontrollbedingung. Im Gegensatz dazu erhöhten D_1 Agonisten die Lidschlagrate lediglich um

das zweifache und in Kombination mit D_1 Agonisten entwickelten sie sogar teilweise antagonistische Effekte (Jutkiewicz & Bergman, 2004).

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Aspekte der Handlungssteuerung, also einerseits die Tendenz, sich neuen Reizen zuzuwenden (Flexibilität) und andererseits die Tendenz, sich gegenüber neuen Reizen abzuschirmen (Stabilität). In Abschnitt 2.1.2 wurden in diesem Zusammenhang die zwei Muster der Aktivierbarkeit des PFC von Seamans et al. (2001) vorgestellt. In einem v.a. über D_2 Rezeptoren vermittelten Status der allgemein erhöhten Aktvierbarkeit („State 1“) werden viele gleichzeitige Repräsentationen unterstützt; in einem v.a. über D_1 Rezeptoren vermittelten Status werden gezielt einzelne Repräsentationen stabilisiert („State 2“). Cohen und Kollegen (2002) versuchen, die beiden Muster in ihre Theorie zur Flexibiliät und Stabilität der Handlungssteuerung zu integrieren und den Freisetzungsmodi phasisch und tonisch zuzuordnen. Sie verbinden State 1 mit der durch einen phasischen Dopaminburst ausgelösten flexiblen und State 2 mit einer auf hoher tonischer Dopaminaktivität basierender stabilen Handlungssteuerung (Cohen et al., 2002). In Hinblick auf den beobachteten EBR-Effekt ergibt sich hier ein konsistentes Bild bezogen auf State 1: In Kapitel 2.3.1 wurde die Lidschlagrate als Korrelat *tonischer* Dopaminaktivität vorgeschlagen und speziell im PFC scheint eine tonisch hohe Konzentration extrazellulären Dopamins eine phasische Aktivierbarkeit zu unterstützen[5] (Seamans & Yang, 2004, S. 42f, vgl. Abschnitt 2.1.4). Bei Personen mit einer hohen EBR und somit einer hohen tonischen Dopaminaktivität im PFC wäre demnach also auch die phasische Aktivierbarkeit erhöht, was wiederum zu einer erhöhten Flexibilisierung infolge eines Dopaminburst führen würde. Eine entsprechende Verknüpfung hinichtich einer Stabilisierung (State 2) wäre hier allerdings nicht stimmig, da Cohen und Kollegen (2002) mit einer hohen tonischen Aktivität ja in erster Linie eine erhöhte Stabiliät verbinden.

Die Integration von Cohen und Kollegen (2002) ist allerdings insofern problematisch, dass Seamans et al. (2001) State 1 und State 2 als zeitlich aufeinanderfolgende Stadien infolge einer einzelnen Reizung dopaminerger Neurone (*in vitro*) beschreiben. Dieser in Abschnitt 2.1 erwähnte biphasische Effekt ist zeitlich eher träge. In den Beobachtungen von Seamans et al. (2001) erfolgte der Übergang von State1 zu State 2 z.B. nach ca. 10 Minuten (vgl. Abschnitt 2.2.1). Angesichts der offensichtlich weitaus kurzfristiger zu mobilisierenden stabilen

[5] Dieser Zusammenhang ist auf den PFC begrenzt. Für das Striatum und insbesondere auch den Nuccleus Accumbens postuliert Grace (Grace, 2000) eine gegenläufige Beeinflussung von tonischer und phasischer Dopaminaktivität (vgl. Abschnitt 2.1.4).

Handlungssteuerung müssen also noch weitere Prozesse wirksam werden. Wie in Abschnitt 2.2.1 erwähnt, vermuten Seamans und Yang (2004, S. 37) z.B. eine Weitergabe der schnellen, zeitlich exakten Information dopaminerger Aktivität über einen Co-release von Glutamat. Die genauen Prozesse der zeitlich exakten dopaminergen Beeinflussung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance und insbesondere der Stabilisierung sind allerdings noch weitgehend ungeklärt. Eventuell aus diesem Grund erwähnen sowohl Miller und Cohen (2001) und Cohen et al. (2004) jeweils nur den Effekt einer phasischen Dopaminausschüttung auf eine Flexibilisierung der Handlungssteuerung, geben aber keinen Hinweis auf den Effekt tonischer Dopaminaktivität. Eine primäre Vermittlung phasischer Freisetzung über D_2 Rezeptoren und eine primäre Vermittlung tonischer Freisetzung über D_1 Rezeptoren kann allerdings auch unabhängig von dem (zeitlich) biphasischen Effekt postuliert werden. Wie in Abschnitt 2.1.2 ausgeführt, sind D_2 Rezeptoren im PFC eher postynaptisch und D_1 Rezeptoren eher extrasynaptisch lokalisiert (Seamans & Yang, 2004), während D_2 Autorezeptoren im PFC kaum eine Rolle zu spielen scheinen (Trantham-Davidson, Neely, Lavin & Seamans, 2004). Da die phasische Ausschüttung zunächst v.a. postsynaptisch wirkt und die tonische Ausschüttung über Varikositäten v.a. im extrazellulären Raum, erscheinen die genannten primär wirkenden Dopaminrezeptorsubtypen plausibel.

Zusammenfasssend bleibt festzuhalten, dass sich die Lidschlagrate als stabiles Traitmaß ($r = .87$, eine Woche Abstand) gezeigt hat. Für eine hohe Zuverlässigkeit der Lidschlagrate als Prädiktor sprechen über alle drei Studien hinweg konsistente Zusammenhänge hinsichtlich des Geschlechts (höhere EBR bei Frauen, $\eta^2 = 7\%, 5\%, 6\%$) und hinsichtlich der kognitiven Handlungssteuerung (s.o.). Letztere zeigten sich jeweils in positiven Korrelationen von EBR und kognitiver Flexibilität und negativen Korrelationen von EBR und kognitiver Stabilität. Insofern unterstützt die vorliegende Arbeit die Hypothes einer dopaminerg vermittelten Verschiebung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance in Richtung Flexibilität. Hinsichtlich der genauen biologischen Prozesse dieser Beeinflussung besteht allerdings noch dringender Klärungsbedarf. Trotzdem kann festgehalten werden, dass der stabile Zusammenhang von EBR und Set-Shifting aus den Studien I bis III vereinbar ist mit der Vermutung, dass die vom Mittelhirn (SN und VTA) ausgehenden dopaminergen Bahnen einerseits primär vermittelt über D_1 Rezeptoren die Lidschlagrate im Nc. Caudate beeinflusst und andererseits primär über D_2 Rezeptoren vermittelt die Flexibilität der Handlungssteuerung im PFC.

4.2 Polymorphismen

Hinsichtlich des COMT Val^{158}Met ergaben sich keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance. Dies ist sicherlich enttäuschend angesichts der replizierten Befunde eines Zusammenhangs von Val-Allel und Perseverationsfehlern im Wisconsin Card Sorting Tests (WCST, Egan et al., 2001; Malhotra et al., 2002). Diese Studien hätten eine höhere Flexibilität der Handlungssteuerung bei Trägern des Val-Allels erwarten lassen. Allerdings postulieren Bilder und Kollegen (2004) auf der Basis von Unterschieden dopaminerger Interaktionen im PFC und Nc. Accumbens (NAc) einen entgegengesetzten Effekt. Sie vermuten, dass die erhöhte Konzentration extrazellulären Dopamins durch das Val-Allel insbesondere im PFC relevant wird, da dort das COMT-Enzym einen weitaus größeren Anteil am Dopaminabbau inne hat als beispielsweise im NAc (vgl. Abschnitt 2.1.3). Durch die erhöhte Konzentration extrazellulären Dopamins wird die Stimulation von D_1-Rezeptoren verstärkt und somit auch über glutamaterge Efferenzen die Ausschüttung extrazellulären Dopamins im NAc (vgl. Abschnitt 2.1.4). Das erhöhte extrazelluläre Dopamin im NAc hemmt über D_2-Autorezeptoren die phasische Aktivierbarkeit dieser dopaminergen Neurone des NAc. Das geschilderte Aktivitätsmuster bei Vorliegen des Val-Allels im PFC und NAc verbinden die Autoren mit einer erhöhten Stabiliät der Handlungssteuerung. Sie kommen hinsichtlich der Beeinflussung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance durch den COMT Val^{158}Met Polymorphismu also zu einer entgegengesetzten Vorhersage.

Hinsichtlich des DRD4 Exon III Polymorphismus ergab sich ebenfalls kein Haupteffekt in Bezug auf eine Beeinflussung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance. Allerdings wurde der Zusammenhang zwischen Lidschlagrate und Flexibilität in Studie I insbesondere bei Trägern des 4/7-Genotyps des DRD4 Exon III Polymorphismus beobachtet. Während dieser Interaktionseffekt in Studie I mit $\eta^2 = 16\%$ relativ deutlich war, verpasste er in Studie II die Signifikanzgrenze ($p = .123$, einseitig, $\eta^2 = .02$), wenngleich er auf deskriptiver Ebene in die erwartete Richtung zeigte. Angesichts der missglückten Replikation kann auf Grundlage der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit keine Entscheidung hinsichtlich der Existenz des Effekts getroffen werden. Deshalb soll auf Interpretationen hinsichtlich möglicher biochemischer und physiologischer Prozesse verzichtet werden (siehe hierzu z.B. Strobel, 2005). Was die Größe eines möglichen Effekts anbetrifft, so erscheint die Größenordnung von 16% für genetische Effekte eher unrealistisch hoch (Owen, Holmans & McGuffin, 1997; Plomin, 1995). Angesichts der langen Kette aufeinander aufbauender Prozesse sind sowohl viele zusätzliche systematische Einflüsse als auch eine erhöhte Fehlervarianz zu vermuten. Innerhalb des

Endophänotypen-Ansatzes wird versucht, diesem Nachteil des molekulargenetischen Ansatzes entgegenzuwirken (vgl. Kapitel 1 und Abbildung 1.4). Liegen allerdings die Effekte trotz einer Verringerung der Distanz zwischen genetischer Variation und Messung im Bereich kleiner Effekte (um $\eta^2 = 1\%$), so ist eine Testung i.A. unverhältnismäßig aufwendig (z.B. Hager, Patry & Brezing, 2000; Müller, Manz & Hoyer, 2002). Sollte z.B. der Interaktionseffekt tatsächlich, wie in Studie II beobachtet, bei 2% Varianzaufklärung liegen, so müsste für eine statistische Prüfung anhand von Signifikanztests bei einer Teststärke von 80% eine Stichprobe von ca. 300 Personen erhoben werden (vgl. Abschnitt 3.2.4). Stichproben dieser Größenordnung sind für einzelne Untersuchungen wenig ökonomisch und oft unrealistisch. Abhilfe kann hier die Zusammenlegung von Stichproben bieten, wie sie in der vorliegenden Arbeit mit den Stichproben der Studien I und II vorgenommen wurde (siehe auch nachfolgender Abschnitt). In der gepoolten Stichprobe der Träger des 4/4 oder 4/7-Genotyps von n = 103 wurde der Interaktionseffekt erwartungsgemäß (hoch)signifikant ($\eta^2 = 12\%$).

4.3 Geschlecht

In der gepoolten Stichprobe aus den Studien I und II hatten Männer eine höhere Wechselkostendifferenz als Frauen. Dies wird als erhöhte Flexibiliät bei gleichzeitig erhöhter Ablenkbarkeit interpretiert. Auf der Verhaltensebene konvergiert dieses Ergebnis mit Theorien und Befunden, die das männliche Geschlecht mit einer erhöhten Tendenz, auf neue Reize zu reagieren, verbinden (Cloninger et al., 1991; Frick and Gresack, 2003; Palanza et al., 2001; Thor et al., 1988; Zuckerman, 1994, vgl. Abschnitt 3.2.1). Hinsichtlich der Befunde auf biochemischer Ebene ist die Vorhersage weniger eindeutig. Es gibt zwar eine große Vielzahl an Hinweisen auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Dopaminaktivität, die Richtung der Ergebnisse ist jedoch uneinheitlich (Becker, 1999; Di Paolo, 1994; Griffin & Middaugh, 2006; Kaasinen et al., 2001; Laakso et al., 2002; Lavalaye et al., 2000; Mozley et al., 2001). In der vorliegenden Arbeit wurde in allen drei Studien ein stabiler Haupteffekt des Geschlechts auf die Lidschlagrate gefunden ($\eta^2 = 7\%$, 5% und 6%). Dies würde eher eine erhöhte Dopaminaktivität und damit auch Flexibilität bei Frauen vermuten lassen. Eine mögliche Lösung dieser scheinbar widerspüchlichen Beobachtungen (einer erhöhten Dopaminaktivität bei Frauen aber einer erhöhten Flexibilität bei Männern) wäre die Vermutung, dass für den EBR-Effekt weniger die absolute Lidschlagrate relevant ist, als viel mehr die Lidschlagrate relativ zum jeweiligen Geschlecht. Mit dieser Vermutung vereinbar

sind die Befunde eines EBR-Effekts auch *nach* Auspartialisierung des Geschlechts (Abbildnung 3.5) und die positiven Steigungen der Regression EBR – Wechselkostendifferenz sowohl bei Frauen als auch bei Männern (vgl. Abbildung 3.6). Eine mögliche, wenn auch sehr spekulative, Erklärung bietet sich durch den zweiten Effekt hinsichtlich des Geschlechts, welcher allerdings knapp das adjustierte α-Nivau überschritt ($p = .027$, $\eta^2 = .03$, $\alpha' = .025$): Der positive Zusammenhang von EBR und Flexibilität war bei Männern tendenziell stärker als bei Frauen, und zwar sowohl in Form einer erhöhten Effektgröße (Männer $\eta^2 = 26\%$, Frauen: $\eta^2 = 5\%$) als auch in Form einer steileren Regressionsgerade (Männer: $b = 78.2$, Frauen: $b = 23.0$). Dies könnte auf eine höhere Sensitivität hinsichtlich einer dopaminergen Modulation der Flexibilität bei Männern hinweisen. Diese erhöhte Sensitivität könnte die niedrigeren Baseline-Level tonischer Dopaminaktivität bei Männern kompensieren und in einer erhöhten absoluten Flexibilität resultieren. Für die Annahme einer erhöhten Ansprechbarkeit auf dopaminerge Effekte spricht auch die stabile Beobachtung eines erhöhten Suchtverhaltens bei Männern hinsichtlich dopaminrelevanter Drogen wie Alkohol, Amphetaminen und Kokain (Canetto, 1991). Alternativ zu der genannten Erklärung könnten die gegenläufigen Ergebnisse natürlich auch auf die Wirkung anderer, in der vorliegenden Arbeit nicht beachteter, Einflussfaktoren zurückzuführen sein. Unabhängig von der Unklarheit hinsichtlich möglicher Erklärungen für die beobachteten Effekte und hinsichtlich der zugrunde liegenden Prozesse bestätigen die Effekte die u.a. von Cahill (2006) betonte Relevanz des Geschlechts in Untersuchungen zum dopaminergen System hin. Allerdings muss einschränkend erwähnt werden, dass die Geschlechtseffekte in Studie III nicht beobachtet wurden. Zwar wurde dort aufgrund der geringeren Stichprobe (Studie II: $n = 150$, Studie III: $n = 70$) auch keine Replikation erwartet oder angestrebt, dennoch könnten die Nulleffekte in Studie III eher gegen eine Stabilität der Effekte sprechen. Gleichwohl könnte der in Studie II beobachtete Geschlechtseffekt in Studie III von der Wettkampfsituation verzerrt worden sein. Hierfür könnte die bei Männern erhöhte Motivation sprechen ($\eta^2 = .08$).

4.4 Gesamtmodell der gepoolten Stichproben aus den Studien I und II

In dem multiplen Regressionsmodell mit den signifikanten Prädiktoren Lidschlagrate, DRD4 Exon III Polymorphismus und Geschlecht sowie den beteiligten Interaktionseffekten zweiter Ordnung zeigten sich sämtliche in den Einzelanalysen beobachteten Effekte (vgl. Tabelle 3.1). Die Prädiktoren leisten also jeweils einen von den übrigen Prädiktoren unabhängigen

Beitrag zur Varianzaufklärung der Flexibilität der Handlungssteuerung. Die Varianzaufklärung der signifikanten Prädiktoren war dabei jeweils höher als in den Einzelanalysen. Dies könnte z.B. auf eine höhere Relevanz für die Vorhersage im Gesamtmodell hinweisen, aber auch einfach das Resultat einer insgesamt verminderten Fehlervarianz im Gesamtmodell sein. Mit einer Gesamtvarianzaufklärung von 26% wird durch die eingesetzten Prädiktoren ein Viertel der individuellen Unterschiede hinsichtlich der mit dem vorliegenden Paradigma erfassten Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance erklärt. Angesichts dieses relativ großen Erklärungsanteils erscheint eine Strategie der sukzessiven Erklärung systematischer Varianz durch schrittweise Integration zusätzlicher Prädiktoren äußerst sinnvoll. Dabei können jeweils anhand der neuen Stichprobe unabhängige Replikationen der in vorigen Studien beobachteten Effekte durchgeführt und neue Fragestellungen anhand der gepoolten Stichprobe untersucht werden. Die schrittweise Zusammenlegung von Stichproben hat den unmittelbaren Vorteil, dass durch die Erhöhung der Teststärke auch kleinere Effekte geprüft werden können. Diese ökonomische Wiederverwertung wertvollen Datenmaterials ist m.E. methodisch sinnvoll und steht nicht im Konflikt mit ethischen Standards der Datengewinnung. Durch die genannte Strategie erscheint vielmehr die dringend notwendige mehrfache Replikation von Befunden attraktiver im Hinblick auf eine mögliche Publikation und demnach realisierbarer, als es derzeit in vielen Bereichen der psychologischen Forschung der Fall zu sein scheint.

4.5 Signale potenzieller Belohnung

In Studie III sollte durch die Aussicht auf eine Belohnung ein phasischer Dopaminburst hervorgerufen und der resultierende Einfluss auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance untersucht werden. Die Probanden zeigten in der Ablenkungsbedingung der Belohnungsblöcke geringere Wechselskosten im Vergleich zur Perseverationsbedingung (η^2 = 7%). Dies wird als eine erhöhte Stabilisierung der Handlungssteuerung interpretiert. In den Kontrollblöcken zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Wechselbedingungen. Wie in Abschnitt 2.2.4 ausgeführt wurde, wäre nach der integrativen Theorie von Cohen et al. (2004) sowohl eine Stabilisierung als auch eine Flexibilisierung plausibel gewesen. Einerseits würden die Autoren in Reaktion auf das Belohnungssignal einen positiven reward prediction error erwarten (Abschnitt 2.2.1 und Abbildung 4.1), der einen vom VTA ausgehenden Dopaminburst im PFC auslöst. Diese phasische Dopaminausschüttung sollte als Gating-Signal wirken und die Aufnahme neuer Informationen und somit eine flexible

Handlungssteuerung begünstigen (Abschnitt 2.2.4 und Abbildung 2.4). Dieser – eher direkte Weg – der Beeinflussung des Belohnungssignals wurde im vorliegenden Fall vermutlich von einem zweiten von den Autoren postulierten Mechanismus überlagert. Die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance der Handlungssteuerung wird demnach außerdem gemäß der eingeschätzten Nützlichkeit einer Handlung moduliert (Utility Assessment, vgl. Abbildung 2.4). Belohnungssignale werden danach im OFC bewertet und die erfolgreiche Ausführung entsprechender Handlungen im ACC kontrolliert. Bei einer hohen eingeschätzten Nützlichkeit einer Handlung wird die Handlungssteuerung über vom LC ausgehende noradrenerge Bahnen u.a. im PFC stabilisiert. Die Stabilisierung erfolgt hier, indem der Kontrast von aktivierten und weniger aktivierten Neuronen vergrößert wird. Die Autoren bezeichnen diesen Modus als Ausnutzung („Exploitation“) der als gewinnbringend erachteten Gelegenheit. Offenbar ist angesichts der Aussicht auf einen Eurogewinn bzw. einen Gewinn im Wettkampf dieser zweite Einflussfaktor auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance stärker als der flexibilisierende Einfluss durch das Gating-Signal. Folglich ergibt die Netzwirkung der beiden genannten Einflüsse – zusammen mit einer Vielzahl ungenannter bzw. unbekannter Einflüsse – auf den PFC in diesem Fall insgesamt eine Stabilisierung der Handlungssteuerung. Der indirekte Wirkungs-Pfad über die Nützlichkeitsabschätzung ist dabei höchstwahrscheinlich ebenfalls von Dopamin beeinflusst. Sowohl OFC als auch ACC sind von dopaminergen Neuronen innerviert (Cetin, Freudenberg, Füchtemeier & Koch, 2004; Paus, 2001) und Ziel eines vom Mittelhirn ausgehenden Dopaminbursts (Schultz, 1998, Abschnitt 2.2.1). Nach Aston-Jones und Cohen (2005) ist demnach eine Interaktion von Dopamin und Noradrenalin hinsichtlich der Handlungssteuerung sehr naheliegend, wenngleich die genauen Prozesse bisher weitgehend unbekannt sind. Einen weiteren Hinweis auf die Beteiligung von OFC und ACC liefert das bereits erläuterte Experiment von Kirsch et al. (2003), die in diesen Regionen Aktivität in Reaktion auf das Belohnungsparadigma beobachteten, das in modifizierter Form in Studie III eingesetzt wurde (vgl. Abschnitt 2.2.1).

Eine mögliche moderierende Variable, die die resultierende Netzwirkung auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance mit beeinflussen könnte, ist die eingeschätzte notwendige Anforderung zur Erreichung der Belohnung. Der in der Studie von Dreisbach und Goschke (2004) induzierte moderate positive Affekt durch Darbietung positiver Bilder führte, wie in der Einleitung ausgeführt, zu einer flexibleren Handlungssteuerung. Allerdings war dort mit den Bildern keine Handlungssaufforderung verknüpft. Ebenso zeigte sich in Studie III eine Korrelation der positiven Gesamtstimmung mit einer flexiblen Handlungssteuerung. Diese Einschätzung

bezog sich auf das gesamte Experiment (vgl. Anhang C). Wenngleich dies keine direkte Replikation von Dreisbach und Goschke (2004) darstellt, kann die Korrelation trotzdem als Bestätigung der Ergebnisse dieser Studie und als Hinweis auf den Zusammenhang bei fehlender Handlungsaufforderung gewertet werden. Im Gegensatz dazu mussten sich die Probanden in Studie III *in Reaktion auf das Belohnungssignal* anstrengen und ihre Leistung in der Regel erhöhen, um die Belohnung zu erhalten. Sie mussten sich dabei sowohl gegen eine unbekannte Gewinnschwelle als auch gegen andere Probanden behaupten. Der deutlich Anstieg der Herzrate nach Darbietung des jeweils ersten Euro-Bildes einer Gewinnphase (η^2 = 40%) könnte diese wahrgenommene Anforderung reflektieren. Die Vermutung eines moderierenden Einflusses der wahrgenommen Anforderung wird unterstützt durch die Beobachtung des Zusammenhangs von Wechselkostendifferenz und dem Nachbefragungsfaktor Easy gain (η^2 = 11%) in Studie III. Differenziert betrachtet, zeigte sich eine negative Korrelation von Easy gain und den Wechselkosten in der Perseverations- und eine positive Korrelation in der Ablenkungsbedingung. Probanden, die den Eindruck hatten, ohne große Anstrengung viel zu gewinnen, zeigten demnach das gleiche Reaktionsmuster, das durch die Darbietung positiver Bilder hervorgerufen wurde. Dagegen zeigten Probanden, die den Eindruck hatten, sich bei Aufreten des Belohnungssignals mehr anstrengen zu müssen, dabei aber relativ wenig Erfolg zu haben, das entgegengesetzte Muster. Diese Probanden zeigten erhöhte Wechselkosten in der Perseverations- und geringere Wechselkosten in der Ablenkungsbedingung. Beide Reaktionsmuster sprechen dafür, dass eine erhöhte wahrgenommene Anforderung mit einer Stabilisierung der Handlungssteuerung assoziiert ist. Übereinstimmend damit schlussfolgern Botvinick und Kollegen (2004) in einem Review, dass erhöhte Aufgabenschwierigkeit oder erhöhte kognitive Anforderung („demand for mental effort“) den ACC aktivieren und damit eine fokussierte Aufmerksamkeit begünstigen. Außerdem weist die positive Korrelation des Easy gain Faktors mit der Wechselkostendifferenz auf einen Zusammenhang zwischen dem Eindruck eines einfachen Erfolgs und kognitiver Flexibilität. Dies wiederum stimmt überein mit Studien, in denen die Induktion positiven Affekts *ohne Handlungsaufforderung* mit kognitiver Flexibilität (Dreisbach, 2006; Isen, Niedenthal & Cantor, 1992; Kuhl & Kazén, 1999) und Kreativität (Hirt, Melton, McDonald & Harackiewucz, 1996; Isen, Daubman & Nowicki, 1987) in Verbindung gebracht wurde. Ebenso korrelierte der in Studie III anhand der Nachbefragung erhobene allgemeine positive Affekt mit einer flexiblen Handlungssteuerung in den Kontrollblöcken.

Für die hier getroffene Unterscheidung in Belohnungssignale, die an eine Handlungsaufforderung gekoppelt sind und solche, die es nicht sind, spricht auch die von Knutson (2005) konstatierten differenziellen Aktivierungsmuster in fMRT-Studien zu Belohnung (Abschnitt 2.2.1). Während infolge der Aussicht auf eine mögliche Belohnung die Aktivität u.a. im OFC dominierte, zeigte sich bei Darbietung der Belohnung die Aktivität insbesondere im mesialen präfrontalen Kortex. Auch in den in diesem Zusammenhang erwähnten Actor-Critic-Netzwerkmodellen (z.B. Montague et al., 2004) wird zwischen einer aktiven Actor- und einer passiven Critic-Einheit unterschieden. Gemäß diesem Modell realisierten z.B. O'Doherty und Kollegen (2004; siehe auch Cools, 2006) zwei Belohnungsbedingungen, die sich nur darin unterschieden, dass in der ersten Bedingung zur Erreichung der Belohnung eine Handlung notwendig war (Actor und Critic), in der zweiten Bedingung die Belohnung dagegen ohne vorhergehende Handlung dargeboten wurde und diese lediglich bewertet werden sollte (nur Critic). Die Studie konzentrierte sich dabei auf differenzielle Aktivierungsmuster im Striatum. In beiden Bedingungen wurde Aktivität im ventralen Striatum (u.a. im NAc) beobachtet. Diese Aktivität wurde mit der Critic-Einheit und einem positiven reward prediction error in Verbindung gebracht. Sie war in der Bedingung ohne notwendige Handlung etwas stärker als in der die Handlung erfordernden Bedingung. Dagegen zeigte sich im dorsalen Striatum (anteriorer Nc. Caudate) lediglich Aktivität in der die Handlung erfordernden Bedingung (O'Doherty et al., 2004).

Hinsichtlich der Modifikation des Paradigmas in Studie III können die Korrelation von Gesamtstimmung und Flexibilität und der in Studie III wiederholt replizierten Zusammenhang von EBR und Flexibilität als deutliche Hinweise auf die erfolgreiche Modifikation angesehen werden. Der Vorteil der Modifikation liegt dabei unter anderem in der Komprimierung der Blöcke und somit der möglichen experimentellen Manipulation als Messwiederholungsvariable. Einen Nachteil stellt dabei allerdings im Falle der Belohnungsmanipulation die Konfundierung von Geldbedingung und Übung (in Form der mittleren Position der Blöcke im Laufe des Paradigmas) dar. Kontroll- und Geldblöcke sollten nicht in regelmäßigen Abständen aufeinander folgen, da die höchste Dopaminantwort bei einer unerwarteten Darbietung des Belohnungssignals erwartet wurde (z.B. Hollerman & Schultz, 1998; Montague et al., 2004). Angesichts der offensichtlich sehr gut motivierenden Wirkung der Belohnungsintervention ($\eta^2 = 40\%$) könnte man in zukünftigen Anwendungen des Paradigmas gegebenenfalls auf die pseudorandomisierte Abfolge verzichten und somit

eine ausgeglichene Kombination von Position des Blocks und Belohnungs- sowie Wechselbedingung erreichen.

Zusammenfassend kann für die vorliegende Arbeit festgestellt werden, dass sich die Strategie der konsequenten Einbeziehung von Endophänotypen auf verschiedenen biopsychologischen Untersuchungsebenen als erfolgreich erwiesen hat. So zeigte sich der stabilste Effekt eines dopaminergen Prädiktors zwischen zwei Variablen, die beide auf der Ebene der Endophänotypen anzusiedeln sind: In allen drei Studien zeigte sich mit hoher Übereinstimmung der gegenläufige Zusammenhang einer hohen Lidschlagrate mit einer erhöhten kognitiven Flexibiliät auf der einen Seite und einer verminderten kognitiven Stabilität (erhöhten Ablenkbarkeit) auf der anderen Seite. Dieser Befund konvergiert mit Ergebnissen auf der Verhaltensebene zur dopaminergen Manipulation der Lidschlagrate (z.B. Jutkiewicz & Bergman, 2004) einerseits und der kognitiven Handlungssteuerung andererseits (z.B. Mehta et al, 2004). Auf der biochemischen Ebene konvergieren Hinweise, die auf die Lidschlagrate als Korrelat tonischer Aktivität hindeuten Swerdlow et al. (2002), mit Beobachtungen einer Unterstützung der phasischen durch die tonische Dopaminaktivität im PFC (Seamans & Yang, 2004). Die konsistente Beobachtung des EBR-Effekts in drei aufeinanderfolgenden Studien stellt in dreifacher Hinsicht einen substanziellen Wissenszugewinn dar: (1) Die Dopamin-Hypothese von Cohen und Miller (2001) konnte bewährt werden. (2) Die Lidschlagrate erwies sich auch im nicht-klinischen Kontext als potenter Prädiktor dopaminerger Aktivität. (3) Die zuverlässig beobachteten gegenläufigen Veränderungen der Wechselkosten deuteten auf eine hohe Validität des Set-Shifting Paradigmas von Dreisbach und Goschke (2004) bei der Erfassung der oben genannten Teilaspekte der kognitiven Handlungssteuerung hin. Unter anderem aufgrund dieser drei Befunde ist es in Studie III erfolgreich gelungen, zwei unabhängige Paradigmen zusammenzuführen und somit die Dopamin-Hypothese in einem größeren Zusammenhang zu prüfen. Hierbei konnte die Gegenüberstellung der beiden von Cohen et al. (2004) innerhalb eines integrierenden Modells postulierten gegenläufigen Wirkungen auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance m.E. erstmalig innerhalb eines einzelnen Experiments realisiert werden. Die hierbei beobachteten Ergebnisse fügten sich erstaunlich gut in das postulierte Modell ein, wobei der Haupteffekt auf eine Dominanz des noradrenergen Wirkungspfades im Kontext der Wettkampfsituation hinwies und der moderierende Effekt des Faktors Easy Gain auf die zusätzliche Wirkung des dopaminergen Pfades, der offenbar insbesondere dann wirken konnte, wenn sich der Erfolg auch ohne subjektive Anstrengung einstellte. Dieser letzte

Aspekt könnte eine sinnvolle Ergänzung zu der integrativen Theorie von Cohen et al. (2004) darstellen.

4.6 Grenzen und Perspektiven

Wenngleich der Zusammenhang von Lidschlagrate und Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance angesichts der zweifachen Replikation einen stabilen Effekt vermuten lässt und zahlreiche unabhängige Theorien und Befunde dafür sprechen, dass beide Variablen jeweils kausal von mesencephalen Dopaminbahnen bzw. dopaminerger Neurotransmission beeinflusst werden (vgl. Abschnitt 4.1), so bleibt die Assoziation zwischen EBR und Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance doch auf einer korrelativen Ebene und kausale Zusammenhänge sind nicht zu vermuten. Letztere wären hinsichtlich dopaminrelevanter Polymorphismen eher zu erwarten, allerdings wurden hier keine Haupteffekte beobachtet. Hinsichtlich des Interaktionseffekts von EBR und DRD4 Exon III Polymorphismus ist einerseits die Befundlage nicht eindeutig und andererseits sind auch hier gemäß der obigen Argumentation keine kausalen Zusammenhänge mit der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance zu erwarten.

Neben der hier favorisierten Hypothese einer dopaminergen Beeinflussung des Zusammenhangs von EBR und Flexibilität sind natürlich auch andere Erklärungen für diesen Zusammenhang denkbar. So konstatieren beispielsweise Stern, Boyer und Schroeder (1994) in ihrem Review eine Erhöhung der Lidschlagrate bei steigender Dauer einer kognitiven Aufgabe. Als Ursache hierfür postulieren sie eine über die Zeit sinkende Hemmung der Handlungssteuerung („inhibitory control“). Wenngleich bei Stern und Kollegen (1994) eine situativ beeinflusste Lidschlagrate untersucht wurde und im Gegensatz dazu in der vorliegenden Arbeit die spontane Lidschlagrate unter Ruhebedingungen als stabiler Trait aufgefasst wird, könnte man hieraus eine alternative Erklärung für den in der vorliegenden Arbeit beobachteten EBR-Effekt generieren. Die Überlegungen der Autoren könnten dahingehend erweitert werden, dass man interindividuelle Unterschiede hinsichtlich des Ausmaßes der Hemmung im Sinne eines stabilen Traits postuliert. Dann könnte der EBR-Effekt auch durch Unterschiede in diesem Trait erklärt werden: Eine allgemein verminderte Hemmung könnte einerseits im Set-Shifting eine erhöhte Flexibilität aber auch Ablenkbarkeit nach sich ziehen und andererseits in der Ruhebedingung eine erhöhte Lidschlagrate bewirken. Diese Alternativerklärung wäre ebenso wie die Dopamin-Erklärung mit den beobachteten Ergebnissen vereinbar. Da in der vorliegenden Arbeit keine direkte experimentelle

Manipulation der biologischen Prozesse eingesetzt wurde, gilt natürlich für alle hier beobachteten Ergebnisse, dass sie neben der jeweils vorgeschlagenen Interpretation der dopaminergen (und noradrenergen) Beeinflussung auch durch ganz andere, unbekannte Faktoren zustande gekommen sein könnten. Allerdings können alle hier diskutierten Ergebnisse innerhalb des erweiterten theoretischen Modells von Cohen und Kollegen (2004) plausibel erklärt werden.

Eine fehlende kausale Hypothese und mögliche Alternativerklärungen sind für die Funktion der Lidschlagrate als Prädiktor nicht problematisch, so lange eine ausreichende Stabilität und Effektgröße gegeben ist. Die vermutete Stabilität hinsichtlich der Lidschlagrate wurde bereits ausreichend erwähnt, hinsichtlich der Effektgröße wurden Effekte von bis zu $\eta^2 = 14\%$ Varianzaufklärung beobachtet. Bei Einbeziehung von fünf Reaktionszeiten nach dem Wechsel in die Berechnung der Wechselkosten ergab sich über die drei Studien gemittelt $\eta^2 = 6\%$, bei Mittelung über alle Aggregierungsvarianten $\eta^2 = 8\%$. Effekte dieser Größenordnung erscheinen als Hinweis auf vermutlich tonische Dopaminaktivität in dopaminrelevanten Gruppenuntersuchungen durchaus nützlich. So könnte die Lidschlagrate z.B. auch zur Validierung anderer dopaminrelevanter Effekte und Paradigmen dienen. Hinsichtlich einer konkreten Vorhersage dopaminrelevanter Verhaltensweisen im Einzelfall ist die Effektgröße dagegen zweifelsohne zu gering. Um die Varianzaufklärung der Prädiktion in beiden genannten Anwendungsmöglichkeiten zu erhöhen, wäre eine Kombination mehrerer Korrelate dopaminerger Aktivität sinnvoll (vgl. Abschnitt 2.3). Aufgrund der effizienten Erhebungsmöglichkeit der Lidschlagrate eignet sich diese hierbei in besonderer Weise. Hinsichtlich der Vorhersage der Flexibilität der Handlungssteuerung erhöhte sich die Varianzaufklärung bei Kombination mehrerer Prädiktoren in Studie II beispielsweise auf 26% (vgl. Abschnitt 4.4). Hinsichtlich der biochemischen Grundlagen der dopaminergen Beeinflussung der Lidschlagrate besteht allerdings noch ein dringender Forschungsbedarf. Zum Beispiel existiert zu der Vermutung einer primär tonisch dopaminergen Grundlage bislang noch kaum Literatur (Swerdlow et al., 2002).

Während die mangelnde Kausalität des EBR-Effekts also hinsichtlich der Funktion als Prädiktor unproblematisch erscheint, so leistet die Lidschlagrate jedoch keinen direkten Beitrag bei der sukzessiven Aufklärung des verhaltensgenetischen Pfades (hier: Von dopaminrelevanten Genen bis zur Flexibilität der kognitiven Handlungssteuerung bzw. Reaktivität auf Neuheit). Die Lidschlagrate kann also nicht als Kettenglied (missing link, vgl.

Abschnitt 2.3.2) zwischen Gen und Verhalten angesehen werden. Allerdings kann die EBR, wie oben erwähnt, bei der Suche nach tatsächlichen missing links als stabiler Prädiktor dopaminerger Aktivität dienlich sein. Im Kontext von Untersuchungen zur biopsychologischen Grundlage der Flexibilität der Handlungssteuerung bietet das vorliegende Paradigma in Kombination mit der Lidschlagrate angesichts der getrennt erfassbaren Aspekte Flexibilität und Stabilität und angesichts des hinsichtlich beider Aspekte sensiblen EBR-Effekts hervorragende Einsatzmöglichkeiten. Hier würden sich – neben den z.B. in Studie III bereits vorgenommenen Modifikationen des Paradigmas selbst – insbesondere auch Challenge-Studien mit dopaminergen Liganden anbieten. Hierbei könnten gezielt bestimmte Dopaminrezeptorsubtypen manipuliert und die Auswirkung auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance untersucht werden. Das Design solcher Studien könnte sich dabei an den bereits vielfach vorliegenden Befunden zur Rolle spezifischer Rezeptorsubtypen sowohl bei der Regulation der Lidschlagrate (vgl. z.B. Abschnitt 4.1) als auch der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance (vgl. z.B. Abschnitt 2.3.2) orientieren. Außerdem könnte der EBR-Effekt beispielsweise in weiteren Studien hinsichtlich Stabilität, Effektgröße, moderierenden Einflüssen und Generalisierbarkeit untersucht werden oder als „bekannte Größe“ in Modifikationen der Untersuchungsanordnung dienen.

Bezogen auf die Stabilität des Interaktionseffekts von DRD4 Exon III Polymorphismus und Lidschlagrate sowie der Geschlechtseffekte kann anhand der vorliegenden Arbeit keine Aussage getroffen werden. Jeweils müssten weitere Studien zur Klärung dieser Frage durchgeführt werden. Allerdings zeigte sich hinsichtlich des Geschlechts ein sehr stabiler Effekt bezogen auf die Lidschlagrate in allen drei Studien (η^2 = 7%, 5% und 6%, vgl. Abschnitt 4.3). Die ausbleibenden Haupteffekte hinsichtlich der genetischen Polymorphismen sind angesichts der vielfältigen Hinweise auf eine mögliche Beeinflussung auf die Handlungssteuerung ernüchternd. Allerdings sind im Bereich molekularer Verhaltensgenetik sehr geringe oder Nulleffekte relativ häufig zu beobachten (Plomin, 2001; Strobel, 2005), was auf die Vielzahl beteiligter Gene und die Vielzahl weiterer u.a. biochemischer Einflüsse zurückzuführen ist. Eine abschließende Aussage zur (nicht-)Existenz von Haupteffekten der untersuchten Polymorphismen auf die Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance kann also auf Grundlage der vorliegenden Arbeit nicht getroffen werden. Wenngleich für die hier untersuchten Polymorphismen die Befundlage auf der Verhaltensebene u.E. am ehesten auf einen Zusammenhang mit der Flexibilität im untersuchten Paradigma hoffen ließ, sind außerdem eine Reihe weiterer Kandidaten-Gene hinsichtlich einer Beeinflussung der

Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance der Handlungssteuerung denkbar. Zunächst wären hier dopaminrelevante Polymorphismen denkbar, wie z.B. der DAT1 9/10-Polymorphismus, ein funktioneller Polymorphismus für die Produktion des Dopamintransporters, der u.a. mit ADHS in Verbindung gebracht wird (Swanson et al., 2000) oder der DRD4 Exon I c/t Polymorphismus, hinsichtlich dessen Zusammenhänge zu Approachverhalten beobachtet wurden (Munafo et al., 2003). Außerdem könnten Kandidatengene möglicher interagierender Neurotransmittersysteme systematisch in die Analysen einbezogen werden. Hier würde sich angesichts der integrativen Theorie von Cohen et al. (2004, vgl. Abschnitt 2.2.4 und 4.5) z.B. Polymorphismen des noradrenergen Systems anbieten (Kim et al., 2006; Wang, Xu, Gainetdinov & Caron, 1999). Außerdem rückt der im Zusammenhang mit Neurotizismus (Lesch et al., 1996; Sen, Burmeister & Ghosh, 2004), Depression (Caspi et al., 2003) und Schreckreaktion (Brocke et al., 2006a) bereits bestens untersuchte 5-HTTLPR in jüngster Zeit auch hinsichtlich kognitiver Funktionen in den Fokus des Interesses (Canli, Omura, Haas, Fallgatter, Constable & Lesch, 2005). Im Zusammenhang mit der Belohnungsintervention aus Studie III würden sich z.B. dopaminrelevante Polymorphismen anbieten, die auf der Verhaltensebene mit Belohnungssensitivität in Verbindung gebracht werden. So beobachteten Kirsch und Kollegen (2006) im Zusammenhang mit dem hier adaptierten Belohnungsparadigma (vgl. z.B. Abschnitt 3.3.2) Unterschiede in der Sensitivität gegenüber dopaminergen Agonisten in Abhängigkeit des DRD2 Taq1A Polymorphismus. Ein bedeutender Vorteil beim Einsatz molekulargenetischer Prädiktoren liegt in einer möglichen kausalen Interpretation von Effekten und einer eventuell biologisch sehr weit reichenden Bedeutung genetischer Effekte. Das Ziel, die Erklärungslücken zwischen den einzelnen Kettengliedern des verhaltensgenetischen Pfades (Missing Links, Brocke et al., 2006b) zu schließen, scheint – ungeachtet der unsicheren Befundlage der vorliegenden Arbeit – aufgrund der rasanten Entwicklung in diesem Forschungsgebiet und der vielfältigen Ergänzungen verschiedener Fachbereiche in erreichbare Nähe gerückt.

Ein möglicher Nachteil der vorliegenden Arbeit könnte in der Zusammensetzung der Stichproben gesehen werden, da in allen drei Studien v.a. Studierende der TU Dresden untersucht wurden. Demzufolge können die Befunde nicht auf allgemeinere Populationen generalisiert werden. Allerdings weist eine homogene Stichprobe – neben der effizienten Rekrutierungsgelegenheit – den Vorteil einer verminderten Fehlervarianz gegenüber einer breiter gestreuten Population auf. Hierdurch werden die Effekte und somit auch die Teststärken erhöht. Da in den hier dargestellten Forschungsgebieten selten große Effekte

erwartet werden können, erscheint die Rekrutierung einer homogenen Stichprobe angezeigt. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn neue Paradigmen eingesetzt oder bewährte Paradigmen kombiniert werden. Die Ausweitung des Geltungsbereichs von Befunden ist vor allem dann erfolgsversprechend, wenn bereits eine stabile Befundlage zu genau diesen Paradigmen in Verbindung mit der jeweiligen Fragestellung vorliegt.

Wie in der Einleitung bereits ausgeführt, wurden die Wechselkosten von Perseverations- und Ablenkungsbedingung unter der Annahme zur Wechselkostendifferenz zusammengefasst, dass Flexibilität und Stabilität die Gegenpole einer Dimension bilden (vgl. auch Abschnitt 3.1.2). Ebenso wäre es denkbar, dass diese beiden Aspekte der kognitiven Handlungssteuerung zwei unabhängige Dimensionen bilden. Hierauf könnten die in Abschnitt 2.3.1 erläuterten Dysfunktionen von ADHS-Patienten sowohl in Richtung einer geringen Flexibilität als auch in Richtung einer geringen Stabilität hindeuten. Gegen diese alternative Annahme sprechen die von Seamans et al. (2001) postulierten gegensätzlichen Muster der Aktivierbarkeit auf neuronaler Ebene für Flexibilität (State 1) und Stabilität (State 2) im PFC. Allerdings wurde bereits in Abschnitt 4.1. angemerkt, dass die Übertragung dieses Konzepts auf schnelle änderbare Zustände problematisch ist. Ein Argument gegen die alternative Annahme aus den Ergebnissen der Studien I bis III stellen die vorhergesagten und mit hoher Konstanz beobachteten gegenläufigen Veränderungen der Wechselkosten in den beiden Wechselbedingungen dar (vgl. z.B. Tabelle 3.1 und Abschnitt 3.2.4). Die Wahrscheinlichkeit zweier unabhängiger Dimensionen Flexibilität und Stabilität sind aufgrund dieser Ergebnisse sehr unwahrscheinlich. Allerdings wären zwei deutlich negativ abhängige Dimensionen durchaus mit den Ergebnissen vereinbar. Die Bildung der Wechselkostendifferenz wäre bei zwei negativ abhängigen Dimensionen Flexibilität und Stabilität jedoch ebenfalls gerechtfertigt, wenngleich der Informationsverlust höher ausfallen würde als bei Eindimensionalität. Der Informationsverlust durch die Zusammenfassung der beiden Wechselkosten zur Wechselkostendifferenz würde in diesem Fall mit abnehmender Abhängigkeit der beiden Dimensionen ansteigen.

Der einzige Wechselkosten-Effekt der vorliegenden Arbeit, bei dem keine gegenläufige Verschiebung der Wechselkosten beobachtet werden konnte, war der Haupteffekt in der Belohnungsbedingung in Studie III verglichen mit der Kontrollbedingung. Dies könnte zum Beispiel, wie erwähnt, durch die Konfundierung mit der Position der Blöcke im Experiment und damit einen Übungseffekt erklärt werden (vgl. Abschnitt 3.3.4). In diesem Fall würde

man vermuten, dass die gegenläufige Verschiebung der Wechselkosten durch die Übungs- oder weitere Effekte überlagert wurde. Durch diese Effekte würden die Wechselkosten in der Perseverationsbedingung der Belohnungsblöcke auf das Niveau der Kontrollblöcke gehoben. Diese zusätzlichen Effekte würden ebenfalls auf die Wechselkosten der Ablenkungsbedingung einwirken, so dass sich insgesamt der beobachtete Unterschied zwischen den Wechselbedingungen ergeben würde ($\eta^2 \approx 8\%$, s.o.), der wiederum als Verschiebung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance interpretiert werden könnte. Es könnte also spekuliert werden, dass die Flexibilität und Stabilität durch zusätzliche Faktoren gleichermaßen moduliert wird. Neben der Übung könnten zu diesen Faktoren beispielsweise Anreizmotivation und Konzentration gehören. Hinsichtlich der kognitiven Handlungssteuerung könnte also neben der Flexibilitäts-Stabilitäts-Dimension eine zweite, evtl. unabhängige Dimension vermutet werden, die die Effektivität der Handlungssteuerung erfassen könnte. Bei Annahme einer solchen „Effektivitäts-Dimension" könnten also unabhängig von der Balance zwischen Flexibilität und Stabilität die erfolgreiche Umsetzung *beider* Teilaspekte der kognitiven Handlungssteuerung gleichermaßen variieren. Diese Vermutung einer zweiten unabhängigen Dimension, die das Ausmaß von Flexibilität und Stabilität gleichzeitig reguliert, wäre mit den Ergebnissen aus allen drei Studien vereinbar. Ebenso könnte in diesem spekulativen Erklärungsmodell auch die genannten Befunde zu ADHS erklärt werden: Hier würde man von Einflussfaktoren auf diese Effektivitäts-Dimension ausgehen, die Flexibilität und Stabilität gleichermaßen beeinträchtigen. Am positiven Ende dieser Dimension könnten zum Beispiel das Flow-Erlebnis (z.B. Dietrich, 2004) lokalisiert sein. Hier kann eine optimale Handlungssteuerung entstehen, da gleichzeitig eine hohe Abschirmung (Stabilität) und eine hohe Flexibilität (einfacher Wechsel zwischen Teilaufgaben, kreative Einfälle) realisiert werden kann. Ebenso könnte man sich zum Beispiel vorstellen, dass in dem in der Einleitung genannten Beispiel der Überforderung bei der Suche nach einer bestimmten Straße im Berufsverkehr einer unbekannten Metropole eine Person, die in solchen Situationen sehr geübt ist, die gleichzeitige Ausblendung irrelevanter Reize und die flexible Hinwendung zu neuen relevanten Hinweisreizen durchaus realisieren könnte. Hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren auf eine solche Effektivitäts-Dimension im Paradigma aus Studie III könnte der Faktor Easy gain einen Hinweis darauf geben, dass hier eine erhöhte Anstrengung die Handlungssteuerung *nicht* gleichermaßen verbessert, sondern tendenziell eher eine erhöhte Stabilität begünstigt. Natürlich könnte eine weitere mögliche Erklärung für den Umstand, dass in der Perseverationsbedingung kein Unterschied zwischen der Belohnungs- und der Kontrollbedingung gezeigt hat, unter anderem darin liegen, dass sich

der stabilisierende Effekt einfach ausschließlich in der Ablenkungsbedingung geäußert hat. Für diese Annahme würde sprechen, dass sich die Effekte in den Studien I und II deskriptiv durchgängig deutlicher in der Ablenkungsbedingung zeigten (vgl. z.B. Abbildung 3.1. und Tabelle 3.1). Generell muss einschränkend zu den obigen Überlegungen gesagt werden, dass die wohldefinierten Ziel- und Ablenkreize des hier eingesetzten Paradigmas und somit die Betrachtung sehr isolierter Prozesse nicht ohne weiteres auf die komplexen Prozesse der Anwendungsbeispiele (z.B. ADHS, Flow, Metropole) übertragbar sein müssen. Im Beispiel des Flow-Erlebnisses müssen für diesen Zustand mindestens neun verschiedene Elemente gleichzeitig realisiert sein (Dietrich, 2004), so dass mit Sicherheit kein einfacher zugrunde liegender Prozess zu erwarten ist. Hinsichtlich der angesprochenen Effektivitäts-Dimension könnte man spekulieren, dass der Zustand sowohl extremer kognitiver Flexibilität hinsichtlich relevanter als auch extremer Stabilität hinsichtlich irrelevanter Reize z.B. durch exzessive Übung einer bestimmten Verhaltensweise entstehen könnte. Durch die Übung könnten Kapazitäten frei werden, so dass ohne großen Energie sehr komplexe und differenzierte Muster von relevanten und irrelevanten Repräsentationen aufrecht erhalten werden können, die in einem bestimmten Moment entweder stabilisiert oder flexibel gehalten. Soweit zur Spekulation

Unabhängig von der angedeuteten Komplexität in der Anwendung könnten die in dem vorliegenden Paradigma hervorragend trennbaren Aspekte der Flexibilität und Stabilität zum Beispiel auch für eine differenzierte Erfassung kognitiver Defizite bei Patienten mit den hier genannten dopaminrelevanten Störungen (ADHS, Schizophrenie, Morbus Parkinson) eingesetzt werden. Insbesondere hinsichtlich ADHS könnte die getrennte Erfassung der Teilaspekte kognitive Flexibilität und Stabilität, die in allen drei Studien erfolgreich differenziert werden konnte, einen wichtigen diagnostischen Zugewinn bedeuten. Wie oben ausgeführt, liegen zu ADHS Befunde zu Defiziten in beiden Teilbereichen vor. Anhand des vorliegenden Paradigmas könnte z.B. geprüft werden, ob es sich bei den Defiziten um relativ situationsunabhängige strukturelle Einschränkungen der Handlungssteuerung in beiden Richtungen handelt (hierfür würden hohe Wechselkosten in beiden Wechselbedingungen sprechen), oder ob sich das Defizit eher in einer mangelhaften situationsangepassten Justierung der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance niederschlägt (hierfür würde eine gegenläufige Veränderung der Wechselkosten sprechen).

Bezogen auf die Grundlagenforschung bietet sich neben dem oben bereits genannten Einsatz im Zusammenhang mit Dopamin-Liganden eine Vielzahl aussichtsreicher Modifikationen des Paradigmas. Hinsichtlich der Belohnungsintervention würde sich in anschließenden Untersuchungen (neben einer Replikation) eine Modifikation der Intensität des Belohnungssignals bzw. des Wettkampfcharakters anbieten. So könnte beispielsweise eine abgeschwächte Belohnungsbedingung ohne den Wettkampf gegen die anderen Probanden (also ohne die Auslobung eines Gesamtsiegers mit Siegprämie) realisiert werden. Alternativ könnte auch auf den unmittelbaren Euro-Gewinn zugunsten des möglichen Gesamtgewinns verzichtet werden. Eine weitere Abschwächung des Belohnungsgehalts könnte erreicht werden, indem man anstelle realer Geldbeträge einen virtuellen Kontostand einführt. Schließlich könnte zu Vergleichszwecken noch eine Bedingung ohne Handlungsaufforderung realisiert werden, indem z.B. unerwartete Belohnungen dargeboten werden. Diese letzte Bedingung würde eher der Manipulation mit positiven Bildern ähneln und man würde dementsprechend eher eine Flexibilisierung durch die unerwartete und nicht mit einer Handlungsaufforderung verbundene Belohnung erwarten. In den übrigen Bedingungen sollte sich mit steigender Anforderung und steigendem Aufforderungscharakter eine Tendenz in Richtung Stabilisierung ergeben. Durch die verschiedenen Bedingungen könnten die Aspekte Belohnung und (kognitive) Anforderung bzw. Handlungsaufforderung innerhalb eines Paradigmas getrennt analysiert werden. Bis auf die Bedingung der unerwarteten Belohnung müsste sich in den übrigen Bedingungen eine Korrelation der Wechselkostendifferenz mit dem Faktor Easy Gain oder einem Analogon finden. Allgemeiner und weniger klangvoll könnte man diesen Faktor z.B. mit „unangestrengtes Kompetenzerleben“ umschreiben. Die mangelnde Generalisierbarkeit der Faktoren der Nachbefragung durch die spezifisch auf die Untersuchung bezogenen Fragen könnte in diesem Zusammenhang einen Nachteil darstellen. So kann nicht erwartet werden, dass sich die hier explorativ extrahierten Faktoren hinsichtlich der Nachbefragung auch genau in der Form in anderen Paradigmen zeigen. Allerdings könnte man die Fragen dem jeweiligen Paradigma anpassen und z.B. vergleichbare Fragen hinsichtlich der erlebten Anforderung, des Anstrengungsgrads und des Kompetenzerlebens entwerfen (vgl. Anhang C). Ein großer Vorteil der Erfassung spezifischer State-Aspekte im Kontext eines bestimmten Experiments ist die weitaus geringere Vieldeutigkeit der Fragen und Antwortalternativen. Bei allgemein anwendbaren Fragebogen zu breit gefassten Persönlichkeitseigenschaften ist dagegen zumeist ein großer Interpretationsspielraum für die Beantwortung der verschiedenen Fragebogenitems gegeben. Dies könnte unter anderem ein Grund dafür sein, dass konkrete Verhaltensvorhersagen aufgrund dieser Fragebogenwerte

häufig nur eine geringe Varianzaufklärungen erbringen (Brocke, 2000). Konkrete Fragen einer auf ein Experiment abgestimmten Nachbefragung könnten dagegen passendere i.S.v. zutreffendere Antworten ermöglichen und somit die Fehlervarianz deutlich verringern.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich das beschriebene Set-Shifting Paradigma von Dreisbach und Goschke (2004) in drei aufeinander folgenden Studien bewährt hat in seiner Sensitivität für Variationen hinsichtlich der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance der kognitiven Handlungssteuerung. Die beobachteten Effekte der vorliegenden Arbeit ermutigen zu weiteren Studien im Zusammenhang mit dem hier eingesetzten Paradigma und den dopaminrelevanten Prädiktoren. Dabei ist insbesondere die Lidschlagrate zu nennen, die sich somit auch in nicht-klinischen Stichproben als stabiler und potenter Prädiktor dopaminerg beeinflusster Prozesse erwies. Zusätzlich zu der bereits vielfachen Verwendung der Lidschlagrate als Prädiktor in eher State-Aspekte erfassenden Kontexten wie beispielsweise Müdigkeit bzw. Task-Dauer (Stern et al., 2004) oder kognitive Anforderung (Iwanaga, Saito, Shimomura, Harada & Katsuura (2000) erscheint also auch der Einsatz als stabiler Prädiktor für Dopaminaktivität effizient und viel versprechend im nicht-klinischen Kontext (siehe z.B. auch Wacker, 2005). Die erfolgreiche Replikation, die hohe Gesamtaufklärung der dopaminrelevanten Prädiktoren im Gesamtmodell in den Studien I und II sowie die Korrelation hinsichtlich des Easy gain Faktors in den Belohnungsblöcken kann als eine weitere Bestätigung der herausragenden Rolle von Dopamin bei der Modulation der Flexibilitäts-Stabilitäts-Balance der Handlungssteuerung (Miller und Cohen, 2001) gewertet werden. Insofern stellen die hier dargestellten Befunde einen wichtigen Baustein in der sich rasch entwickelnden Befundlage dopaminrelevanter Verhaltensweisen dar. Das angesichts der vielen nach wie vor offenen Fragen und der außerordentlichen Komplexität der biopsychologischen Systeme dieser Arbeit vorangestellte Zitat von Jostein Gaarder, welches dieser Immanuel Kant in den Mund gelegt hat, soll abschließend dahingehend als beruhigend interpretiert werden, dass zwar inzwischen bezogen auf die Funktionsweise des Gehirns ein dramatischer Wissensfortschritt gegenüber Kants Zeit erreicht wurde (stellvertretend seien die äußerst stabilen neuronalen Reaktionen auf Belohnungsreize genannt), dass wir aber nicht erwarten oder hoffen sollten, jemals alle Prozesse bis ins kleinste Detail aufklären zu können.

5 Abkürzungen

ACC	anteriorer cingulärer Kortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
COMT $Val^{158}Met$	Polymorphismus im COMT-Gen (Austausch von Valin → Methionin)
D_1, D_2	Dopaminrezeptortypen der Rezeptorfamilien Typ 1 und 2
D_1, D_2, D_3, D_4, D_5	Dopaminrezeptorsubtypen
DA	Dopamin
DAT	Dopamintransporter
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DRD4 Exon III	Polymorphismus im dritten Exon des D_4 Rezeptorgens
EBR	spontane Lidschlagrate
EKG	Elektrokardiogramm
EPSP	excitatorisches postsynaptisches Potenzial
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HR	Herzrate
HVA	Homovanilinsäure
IAPS	International Affective Picture System
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potenzial
LC	Locus coeruleus
L-DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
M	Mittelwert
MAO	Monoaminooxidase
NAc	Nucleus Accumbens
NET	Noradrenalintransporter
OFC	orbitofrontaler Kortex
PFC	präfrontaler Kortex
RPE	Reward Prediction Error
RT	Reaktionszeit
SD	Standardabweichung
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
T_1, T_2	Messzeitpunkte 1 und 2
VTA	ventrales tegmentales Areal
WK	Wechselkosten
WKD	Wechselkostendifferenz
ZNS	zentrales Nervensystem
α	Irrtumswahrscheinlichkeit
β	Betagewicht
η^2	Effektgröße Etaquadrat

6 Literatur

Amin, F., Davidson, M. & Davis, K. L. (1992). Homovanillic acid measurement in clinical research: a review of methodology. *Schizophr Bull, 18*(1), 123-148.

Asghari, V., Sanyal, S., Buchwaldt, S., Paterson, A., Jovanovic, V. & Van Tol, H. H. (1995). Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem, 65*(3), 1157-1165.

Ashby, F. G., Isen, A. M. & Turken, A. U. (1999). A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition. *Psychol Rev, 106*(3), 529-550.

Ashby, F. G., Valentin, V. V. & Turken, A. U. (2002). The effects of positive affect and arousal on working memory and executive attention. Neurobiology and computational models. In S. Moore & M. Oaksford (Hrsg.), *Emotional Cognition: From Brain to Behaviour* (S. 245-287). Amsterdam: John Benjamins.

Aston-Jones, G. & Cohen, J. D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci, 28*, 403-450.

Avila, C., Barrós, A., Ortet, G., Parcet, M. A., & Ibanez, M. I. (2003). Set-Shifting and sensitivity to reward: A possible dopamine mechanism for explaining disinhibitory disorders. *Cognition and Emotion, 17*(6), 951-959.

Becker, J. B. (1999). Gender differences in dopaminergic function in striatum and nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav, 64*(4), 803-812.

Benjamin, J., Li, L., Patterson, C., Greenberg, B. D., Murphy, D. L., & Hamer, D. H. (1996). Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nature Genetics*, *12*, 81-84.

Benjamin, J., Osher, Y., Kotler, M., Gritsenko, I., Nemanov, L., Belmaker, R. H. & Ebstein, R. P. (2000). Association between tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol O-methyltransferase (COMT). *Molecular Psychiatry, 5*, 96-100.

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. *Neuropsychopharmacology, 29*(11), 1943-1961.

Birbaumer, N. & Schmidt, R. (2003). *Biologische Psychologie* (5. Aufl.). Berlin: Springer.

Blin, O., Masson, G., Azulay, J. P., Fondarai, J. & Serratrice, G. (1990). Apomorphine-induced blinking and yawning in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol, 30*(5), 769-773.

Bodfish, J. W., Powell, S. B., Golden, R. N. & Lewis, M. H. (1995). Blink rate as an index of dopamine function in adults with mental retardation and repetitive behavior disorders. *Am J Ment Retard, 99*(4), 335-344.

Boonstra, A. M., Oosterlaan, J., Sergeant, J. A. & Buitelaar, J. K. (2005). Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. *Psychol Med, 35*(8), 1097-1108.

Botvinick, M. M., Cohen, J. D. & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci, 8*(12), 539-546.

Breiter, H. C., Aharon, I., Kahneman, D., Dale, A. & Shizgal, P. (2001). Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron, 30*(2), 619-639.

Brocke, B. (2000). Das bemerkenswerte Comeback der Differentiellen Psychologie. Glückwünsche und Warnungen vor einem neuen Desaster. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie., 21*, 5-30.

Brocke, B. (2004). The multilevel approach in sensation seeking: Potentials and findings of a four-level research program. In Stelmack, R. (Ed.), *On the psychobiology of personality (p. 267-293).* New York: Elsevier.

Brocke, B., Hennig, J. & Netter, P. (2004). Biopsychologische Theorien der Persönlichkeit. In K. Pawlik (Hrsg.), *Theorien und Anwendungsfelder der Differentiellen Psychologie. Enzyklopädie der Psychologie, SerieVIII, Band 5* (S. 365-430). Göttingen: Hogrefe.

Brocke, B., Armbruster, D., Müller, J., Hensch, T., Jacob, C. P., Lesch, K.-P., Kirschbaum, C. & Strobel, A. (2006a). Serotonin transporter gene variation impacts innate fear processing: acoustic startle response and emotional startle. *Molecular Psychiatry, 11*(12), 1106-1112.

Brocke, B., Müller, J. & Strobel, A. (2006b). Verhaltensgenetik. In K. Pawlik (Hrsg.), *Handbuch Psychologie*. Berlin: Springer.

Cahill, L. (2006). Why sex matters for neuroscience. *Nat Rev Neurosci, 7*(6), 477-484.

Canetto, S. S. (1991). Gender roles, suicide attempts, and substance abuse. *J Psychol, 125*(6), 605-620.

Canli, T., Omura, K., Haas, B. W., Fallgatter, A., Constable, R. T. & Lesch, K. P. (2005). Beyond affect: a role for genetic variation of the serotonin transporter in neural activation during a cognitive attention task. *Proc Natl Acad Sci U S A, 102*(34), 12224-12229.

Carlson, N. R. (2004). *Physiologische Psychologie* (8 Aufl.). München: Pearson Studium.

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science, 301*(5631), 386-389.

Cetin, T., Freudenberg, F., Füchtemeier, M. & Koch, M. (2004). Dopamine in the orbitofrontal cortex regulates operant responding under a progressive ratio of reinforcement in rats. *Neuroscience Letters, 370*(2-3), 114-117.

Chan, R. C. K., & Chen, E. Y. H. (2004). Blink rate does matter: A study of blink rate, sustained attention, and neurological signs in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease, 192*(11), 781-783.

Chavanon, M.-L., Wacker, J., Leue, A. & Stemmler, G. (2007). Evidence for a dopaminergic link between working memory and agentic extraversion: An analysis of load-related changes in EEG alpha 1 activity. *Biological Psychology*, 74, 46–59.

Cloninger, C. R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Archivs of General Psychiatry, 44*, 573-588.

Cloninger, C. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archivs of General Psychiatry, 50*, 975-990.

Cloninger, C. R. (1998). The genetics and psychobiology of the seven-factor model of personality. In K. R. Silk (Hrsg.), *Biology of personality disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press.

Cohen, J. D., Aston-Jones, G. & Gilzenrat, M. S. (2004). A systems-level perspective on attention and cognitive control: Guided activation, adaptive gating, conflict monitoring, and exploitation vs. exploration. In M. I. Posner (Hrsg.), *Cognitive Neuroscience of Attention* (S. 71-90). New York: Guilford Press.

Cohen, J. D., Braver, T. S. & Brown, J. W. (2002). Computational perspectives on dopamine function in prefrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol, 12*(2), 223-229.

Cohen, J. D. & Servan-Schreiber, D. (1992). Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychol Rev, 99*(1), 45-77.

Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 30*(1), 1-23.

Corbetta, M. & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci, 3*(3), 201-215.

Cropley, V. L., Fujita, M., Innis, R. B. & Nathan, P. J. (2006). Molecular Imaging of the Dopaminergic System and its Association with Human Cognitive Function. *Biol Psychiatry, 59*, 898–907.

Depue RA, Arbisi P, Krauss S, Iacono WG, Leon A, Muir R, & Allen, J. (1990). Seasonal independence of low prolactin concentration and high spontaneous eye blink rates in unipolar and bipolar II seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 47, 356-364.

Depue, R. A. & Collins, P. F. (1999). Neurobiology of the structure of personality: dopamine, faciliation of incentive motivation, and extraversion. *The behavioral and brain sciences, 22*(3), 491-517.

Deuschl, G. & Goddemeier, C. (1998). Spontaneous and reflex activity of facial muscles in dystonia, Parkinson's disease, and in normal subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 64*(3), 320-324.

Di Chiara, G. (Hrsg.). (2002). *Dopamine in the CNS I*. Heidelberg: Springer.

Di Paolo, T. (1994). Modulation of brain dopamine transmission by sex steroids. *Rev Neurosci, 5*(1), 27-41.

Dietrich, A. (2004). Neurocognitive mechanisms underlying the experience of flow. *Consciousness and Cognition, 13*, 746-761.

DiMaio, S., Grizenko, N. & Joober, R. (2003). Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci, 28*(1), 27-38.

Doughty, M. J., & Naase, T. (2006). Further analysis of the human spontaneous eye blink rate by a cluster analysis-based approach to categorize individuals with 'normal' versus 'frequent' eye blink activity. *Eye Contact Lens, 32*(6), 294-299.

Dreisbach, G. (2006). How positive affect modulates cognitive control: The costs and benefits of reduced maintenance capability. *Brain & Cognition, 60*, 11-19.

Dreisbach, G. & Goschke, T. (2004). How Positive Affect Modulates Cognitive Control: Reduced Perseveration at the Cost of Increased Distractibility. *Journal-of-Experimental-Psychology:-Learning,-Memory,-and-Cognition, 30*(2), 343-353.

Dreisbach, G., Müller, J., Goschke, T., Strobel, A., Schulze, K., Lesch, K. P. & Brocke, B. (2005). Dopamine and cognitive control: the influence of spontaneous eyeblink rate and dopamine gene polymorphisms on perseveration and distractibility. *Behav Neurosci, 119*(2), 483-490.

Duncker, K. (1945). On problem solving. *Psychological Monographs, 58*(5, No. 270).

Ebstein, R. P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., Bennett, E. R., Nemanov, L., Katz, M. & Belmaker, R. H. (1996). Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet, 12*(1), 78-80.

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*(12), 6917-6922.

Eysenck, H. J. & Eysenck, M. W. (1985). *Personality and individual differences*. New York: Plenum.

Fallgatter, A. J., Bartsch, A. J., & Herrmann, M. J. (2002). Electrophysiological measurements of anterior cingulate function. *J Neural Transm, 109*(5-6), 977-988.

Floresco, S. B., Magyar, O., Ghods-Sharifi, S., Vexelman, C. & Tse, M. T. (2006). Multiple dopamine receptor subtypes in the medial prefrontal cortex of the rat regulate set-shifting. *Neuropsychopharmacology, 31*(2), 297-309.

Frick, K. M. & Gresack, J. E. (2003). Sex differences in the behavioral response to spatial and object novelty in adult C57BL/6 mice. *Behav Neurosci, 117*(6), 1283-1291.

Gendolla, G. H. & Richter, M. (2006). Cardiovascular reactivity during performance under social observation: the moderating role of task difficulty. *Int J Psychophysiol, 62*(1), 185-192.

Gerra, G., Avanzini, P., Zaimovic, A., Sartori, R., Bocchi, C., Timpano, M., Zambelli, U., Delsignore, R., Gardini, F., Talarico, E. & Brambilla, F. (1999). Neurotransmitters, neuroendocrine correlates of sensation-seeking temperament in normal humans. *Neuropsychobiology, 39*(4), 207-213.

Giertler. (2003). *Die Rolle des Nucleus accumbens bei der Akquisition und Expression von instrumentellem Verhalten der Ratte*. Universität Stuttgart: Dissertationsschrift.

Goldman-Rakic, P. S. (1996). Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A, 93*(24), 13473-13480.

Goschke, T. (2003). Voluntary action and cognitive control from a cognitive neuroscience perspective. In W. Prinz & G. Roth (Hrsg.), *Voluntary action. An issue at the Interface of nature and culture* (S. 49-85). Oxford: Oxford University Press.

Grace, A.-A. (2000). The tonic/phase model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction, 95*(Suppl2), S119-S128.

Grace, A.-A. (2001). Psychostimulant actions on dopamine, limbic system function: relevance to the pathophysiology, treatment of ADHD. In: Solanto MV, Arnsten AFT, Castellanos FX, eds. Stimulant drugs and ADHD basic and clinical neuroscience. Oxford: Oxford University Press: 134–157.

Gray, J. A., P., Davidson & J., R. (1994). Three fundamental emotion systems. In Ekman (Hrsg.), *The nature of emotion. Fundamental questions* (S. 243-247). New York: Oxford University Press.

Griffin, W. C., 3rd & Middaugh, L. D. (2006). The influence of sex on extracellular dopamine and locomotor activity in C57BL/6J mice before and after acute cocaine challenge. *Synapse, 59*(2), 74-81.

Hager, W., Patry , J.-L. & Brezing, H. (2000). Planung und Untersuchung zur Prüfung von Wirksamkeits- und Wirksamkeitsunterschiedshypothesen. In W. Hager (Hrsg.), *Handbuch Evaluation psychologischer Interventionsma\"snahmen* (S. 202-239). Göttingen: Huber.

Hager W & Westermann R (1983). Entscheidung über statistische und wissenschaftliche Hypothesen: Probleme bei mehrfachen Signifikanztests zur Prüfung einer wissenschaftlichen Hypothese. *Zeitschrift für Sozialpsychologie*, 14, 106-117

Hennig, J., & Netter, P. (2005). *Biopsychologische Grundlagen der Persönlichkeit*. München: Elsevier.

Hirt, E. R., Melton, R. J., McDonald, H. E. & Harackiewucz, J. M. (1996). Processing goals, task interest, and the mood–performance relationship: A mediational analysis. *Journal of Personality and Social Psychology, 71*, 245–261.

Hollerman, J. R. & Schultz, W. (1998). Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat Neurosci, 1*(4), 304-309.

Hommel, B., Ridderinkhof, K. R. & Theeuwes, J. (2002). Cognitive control of attention and action: Issues and trends. *Psychological Research, 66*, 215–219.

Horn, J. L. (1965). A rationale and test for the number of factors in factor analysis. *Psychometrika, 30*, 179-185.

Horvitz, J. C. (2000). Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience, 96*(4), 651-656.

Isen, A. M., Daubman, K. A. & Nowicki, G. P. (1987). Positive affect facilitates creative porblem solving. *Journal of Personality and Social Psychology, 52*, 1122-1131.

Isen, A. M., Niedenthal, P. & Cantor, N. (1992). The influence of positive affect on social categorization. *Motivation and Emotion, 16*, 65-78.

Iwanaga K, Saito S, Shimomura Y, Harada H & Katsuura, T. (2000). The effect of mental loads on muscle tension, blood pressure and blink rate. *Journal of physiological anthropology and applied human science, 19*(3), 135-141.

Jutkiewicz, E. M. & Bergman, J. (2004). Effects of dopamine D1 ligands on eye blinking in monkeys: efficacy, antagonism, and D1/D2 interactions. *J Pharmacol Exp Ther, 311*(3), 1008-1015.

Kaasinen, V., Nagren, K., Hietala, J., Farde, L. & Rinne, J. O. (2001). Sex differences in extrastriatal dopamine d(2)-like receptors in the human brain. *Am J Psychiatry, 158*(2), 308-311.

Karson, C. N. (1983). Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems. *Brain, 106 (Pt 3)*, 643-653.

Karson, C. N., Dykman, R. A., & Paige, S. R. (1990). Blink rates in schizophrenia. *Schizophr Bull, 16*(2), 345-354.

Kim, C. H., Hahn, M. K., Joung, Y., Anderson, S. L., Steele, A. H., Mazei-Robinson, M. S., Gizer, I., Teicher, M. H., Cohen, B. M., Robertson, D., Waldman, I. D., Blakely, R. D. & Kim, K. S. (2006). A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A, 103*(50), 19164-19169.

Kirsch, P., Reuter, M., Mier, D., Lonsdorf, T., Stark, R., Gallhofer, B., Vaitl, D. & Hennig, J. (2006). Imaging gene-substance interactions: the effect of the DRD2 TaqIA polymorphism and the dopamine agonist bromocriptine on the brain activation during the anticipation of reward. *Neurosci Lett, 405*(3), 196-201.

Kirsch, P., Schienle, A., Stark, R., Sammer, G., Blecker, C., Walter, B., Ott, U., Burkart, J. & Vaitl, D. (2003). Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: an event-related fMRI study. *Neuroimage, 20*(2), 1086-1095.

Kluger, A. N., Siegfried, Z. & Ebstein, R. P. (2002). A meta-analysis of the association between DRD4 polymorphism and novelty seeking. *Molecular Psychiatry, 7*, 712-717.

Knutson, B., Adams, C. M., Fong, G. W., & Hommer, D. (2001). Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience, 2*(RC159), 1-5.

Knutson, B. & Cooper, J. C. (2005). Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Curr Opin Neurol, 18*(4), 411-417.

Konrad, K., Gauggel, S. & Schurek, J. (2003). Catecholamine functioning in children with traumatic brain injuries and children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cognitive Brain Research, 16*(3), 425-433.

Kopin, I. J. (1994). Monoamine oxidase and catecholamine metabolism. *J Neural Transm Suppl, 41*, 57-67.

Kuhl, J. & Kazén, M. (1999). Volitional facilitation of diffcult intentions: Joint activation of intention memory and positive affect removes Stroop interference. *Journal of Experimental Psychology: General, 128*, 382–399.

Laakso, A., Vilkman, H., Bergman, J., Haaparanta, M., Solin, O., Syvalahti, E., Salokangas, R. K. & Hietala, J. (2002). Sex differences in striatal presynaptic dopamine synthesis capacity in healthy subjects. *Biol Psychiatry, 52*(7), 759-763.

Lang, P. J., Bradley, M. M. & Cuthbert, B. N. (1998). *International Affective Picture System (IAPS): Technical manual and affective ratings.* Gainesville: University of Florida Center for Research in Psychophysiology.

Lavalaye, J., Booij, J., Reneman, L., Habraken, J. B. & van Royen, E. A. (2000). Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with [123I]FP-CIT SPET in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med, 27*(7), 867-869.

Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. J., Petri, S., Benjamin, J., Müller, C. R., Hamer, D. H. & Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science, 274*, 1527-1531.

Levy, F. & Swanson, J. M. (2001). Timing, space and ADHD: the dopamine theory revisited. *Aust N Z J Psychiatry, 35*(4), 504-511.

Malhotra, A. K., Kestler, L. J., Mazzanti, C., Bates, J. A., Goldberg, T. & Goldman, D. (2002). A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry, 159*(4), 652-654.

Masson, M. E. J. & Loftus, G. R. (2003). Using confidence intervals for graphically based data interpretation. *Canadian Journal of Experimental Psychology, 57*(3), 203-220.

Mehta, M. A., Manes, F. F., Magnolfi, G., Sahakian, B. J. & Robbins, T. W. (2004). Impaired set-shifting and dissociable effects on tests of spatial working memory following the dopamine D2 receptor antagonist sulpiride in human volunteers. *Psychopharmacology (Berl), 176*(3-4), 331-342.

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*(2), 162-174.

Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci, 24*, 167-202.

Montague, P. R., Hyman, S. E. & Cohen, J. D. (2004). Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature, 431*(7010), 760-767.

Mozley, L. H., Gur, R. C., Mozley, P. D. & Gur, R. E. (2001). Striatal dopamine transporters and cognitive functioning in healthy men and women. *Am J Psychiatry, 158*(9), 1492-1499.

Müller, J., Dreisbach, G., Brocke, B., Lesch, K. P., Strobel, A. & Goschke, T. (2007). Dopamine and cognitive control: The influence of spontaneous eyeblink rate, DRD4 exon III polymorphism and gender on flexibility in set-shifting. *Brain Research, 1131*, 155–162.

Müller, J., Dreisbach, G., Goschke, T., Hensch, T., Lesch, K.-P. & Brocke, B. (eingereicht). Dopamine and cognitive control: The prospect of monetary gains influences the balance between flexibility and stability in a set-shifting paradigm.*European Journal of Neuroscience.*

Müller, J., Manz, R. & Hoyer, J. (2002). Was tun, wenn die Teststärke zu gering ist? Eine praktikable Strategie für Prä-Post-Designs. *Psychotherapie, Psychosomatik und medizinische Psychologie, 52*, 408-416.

Munafo, M. R., Clark, T. G., Moore, L. R., Payne, E., Walton, R. & Flint, J. (2003). Genetic polymorphisms and personality in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry, 8*(5), 471-484.

Oak, J. N., Oldenhof, J. & Van Tol, H. H. (2000). The dopamine D(4) receptor: one decade of research. *Eur J Pharmacol, 405*(1-3), 303-327.

O'Doherty, J., Dayan, P., Schultz, J., Deichmann, R., Friston, K. & Dolan, R. J. (2004). Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science, 304*(5669), 452-454.

Owen, A. M., Roberts, A. C., Hodges, J. R., Summers, B. A., Polkey, C. E. & Robbins, T. W. (1993). Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain, 116 (Pt 5)*, 1159-1175.

Owen, M. J., Holmans, P. & McGuffin, P. (1997). Association studies in psychiatric genetics. *Molecular Psychiatry, 2*, 270-273.

Palanza, P., Morley-Fletcher, S. & Laviola, G. (2001). Novelty seeking in periadolescent mice: sex differences and influence of intrauterine position. *Physiol Behav, 72*(1-2), 255-262.

Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci, 2*, 417-424.

Phillips, L. H., Bull, R., Adams, E. & Fraser, L. (2002). Positive mood and executive functions: Evidence from Stroop and fluency tasks. *Emotion, 2*, 12-22.

Plomin, R. (1995). Molecular genetics and psychology. *Current Directions in Psychological Science, 4*, 114-117.

Plomin, R. (2001). *Behavioral Genetics* (4th edition). New York: Worth Publishers.

Plomin, R. (2002). Individual differences research in a postgenomic era. *Personality and Individual Differences, 33*, 909-920.

Posner, M. I. & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci, 13*, 25-42.

Posner, M. I. & Raichle, M. E. (1996). *Bilder des Geistes,* . Heidelberg Berlin: Spektrum Akademischer Verlag.

Ragozzino, M. E., Ragozzino, K. E., Mizumori, S. J. & Kesner, R. P. (2002). Role of the dorsomedial striatum in behavioral flexibility for response and visual cue discrimination learning. *Behav Neurosci, 116*(1), 105-115.

Rogers, R. D., Blackshaw, A. J., Middleton, H. C., Matthews, K., Hawtin, K., Crowley, C., Hopwood, A., Wallace, C., Deakin, J. F. W., Sahakian, B. J. & Robbins, T. W. (1999). Tryptophan depletion impairs stimulus-reward learning while methylphenidate disrupts attentional control in healthy young adults: implications for the monoaminergic basis of impulsive behaviour. *Psychopharmacology,* 146: 482-91.

Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal-of-Neurophysiology, 80*(1), 1-27.

Schultz, W. (2002). Getting Formal with Dopamine and Reward. *Neuron, 36*, 241–263.

Seamans, J. K., Gorelova, N., Durstewitz, D. & Yang, C. R. (2001). Bidirectional dopamine modulation of GABAergic inhibition in prefrontal cortical pyramidal neurons. *J Neurosci, 21*(10), 3628-3638.

Seamans, J. K. & Yang, C. R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology, 74*, 1-57.

Seeman, P. & Van Tol, H. H. (1994). Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci, 15*(7), 264-270.

Sen, S., Burmeister, M. & Ghosh, D. (2004). Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 127*(1), 85-89.

Sokolov, E. N. (1963). Higher nervous functions: the orienting reflex. *Annual Review of Physiology, 25*, 545-580.

Stern, J. A., Boyer, D., & Schroeder, D. (1994). Blink rate: a possible measure of fatigue. *Human factors, 36*(2), 285-297.

Strobel, A. (2005). *Molekulargenetische Aspekte dopaminergerModulation der Responsivität gegenüber Neuheit*. TU Dresden: Dissertationsschrift.

Strobel, A., Wehr, A., Michel, A. & Brocke, B. (1999). Association between the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and measures of Novelty Seeking in a German population. Molecular Psychiatry, 4, 78-84.

Strobel, A., Debener, S., Anacker, K., Muller, J., Lesch, K. P. & Brocke, B. (2004). Dopamine D4 receptor exon III genotype influence on the auditory evoked novelty P3. *Neuroreport, 15*(15), 2411-2415.

Strobel, A., Lesch, K. P., Jatzke, S., Paetzold, F. & Brocke, B. (2003). Further evidence for a modulation of Novelty Seeking by DRD4 exon III, 5-HTTLPR, and COMT val/met variants. *Mol Psychiatry, 8*(4), 371-372.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology, 18*, 643-662.

Swanson, J. M., Flodman, P., Kennedy, J., Spence, M. A., Moyzis, R., Schuck, S., Murias, M., Moriarity, J., Barr, C., Smith, M. & Posner, M. (2000). Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev, 24*(1), 21-25.

Swerdlow, N. R., Wasserman, L. C., Talledo, J. A., Casas, R., Bruins, P. & Stephany, N. L. (2002). Prestimulus modification of the startle reflex:relationship to personality and physiological markers of dopamine function. *Biological Psychology, 62*, 17-26.

Taylor, J. R., Elsworth, J. D., Lawrence, M. S., Sladek, J. R., Jr., Roth, R. H. & Redmond, D. E., Jr. (1999). Spontaneous blink rates correlate with dopamine levels in the caudate nucleus of MPTP-treated monkeys. *Exp Neurol, 158*(1), 214-220.

Thor, D. H., Harrison, R. J., Schneider, S. R. & Carr, W. J. (1988). Sex differences in investigatory and grooming behaviors of laboratory rats (Rattus norvegicus) following exposure to novelty. *J Comp Psychol, 102*(2), 188-192.

Trantham-Davidson, H., Neely, L. C., Lavin, A. & Seamans, J. K. (2004). Mechanisms underlying differential D1 versus D2 dopamine receptor regulation of inhibition in prefrontal cortex. *J Neurosci, 24*(47), 10652-10659.

van der Post, J., de Waal, P.P., de Kam, M.L., Cohen, A.F. & van Gerven, J.M. (2004). No evidence of the usefulness of eye blinking as a marker for central dopaminergic activity. Journal of Psychopharmacology, 18, 109-14.

Wacker, J. (2005). *Dopamin, Handlungssteuerung und Spontan-EEG: Bausteine einer psychobiologischen Extraversionstheorie*. Berlin: Logos.

Wang, Y. M., Xu, F., Gainetdinov, R. R. & Caron, M. G. (1999). Genetic approaches to studying norepinephrine function: knockout of the mouse norepinephrine transporter gene. *Biol Psychiatry, 46*(9), 1124-1130.

Welsh, M. C. & Pennington, B. F. (1988). Assessing frontal lobe functioning in children: views from developmental psychology. *Developmental Neuropsychology, 4*, 199–230.

Zuckerman, M. (1994). *Behavioral expressions and biosocial bases of sensation seeking*. New York: Cambridge University Press.

Zuckerman, M. (1996). The psychobiological model for impulsive unsocialized sensation seeking: a comparative approach. *Neuropsychobiology, 34*, 125-129.

8 Anhang

A – Abbildungen der RT-Rohwerte aus den Studien I bis III

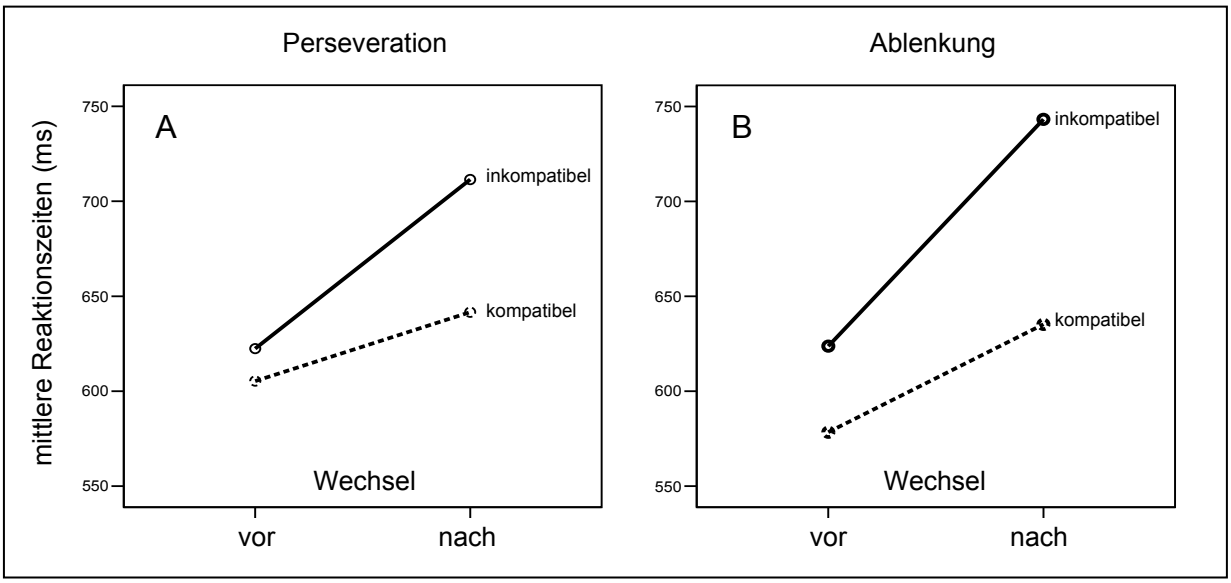


Abbildung A.1. Mittlere Reaktionszeiten (ms) vor und nach dem Wechsel in den Wechselbedingungen Perseveration (A) und Ablenkung (B) gertrennt für kompatible und inkompatible Trials in Studie I.

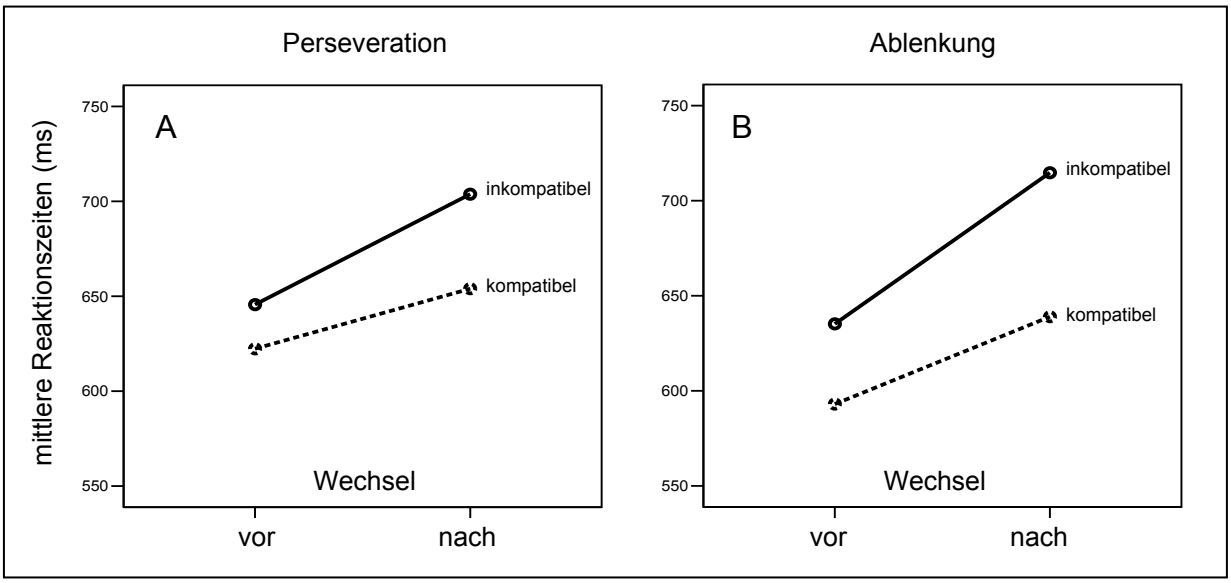


Abbildung A.2. Mittlere Reaktionszeiten (ms) vor und nach dem Wechsel in den Wechselbedingungen Perseveration (A) und Ablenkung (B) gertrennt für kompatible und inkompatible Trials in Studie II.

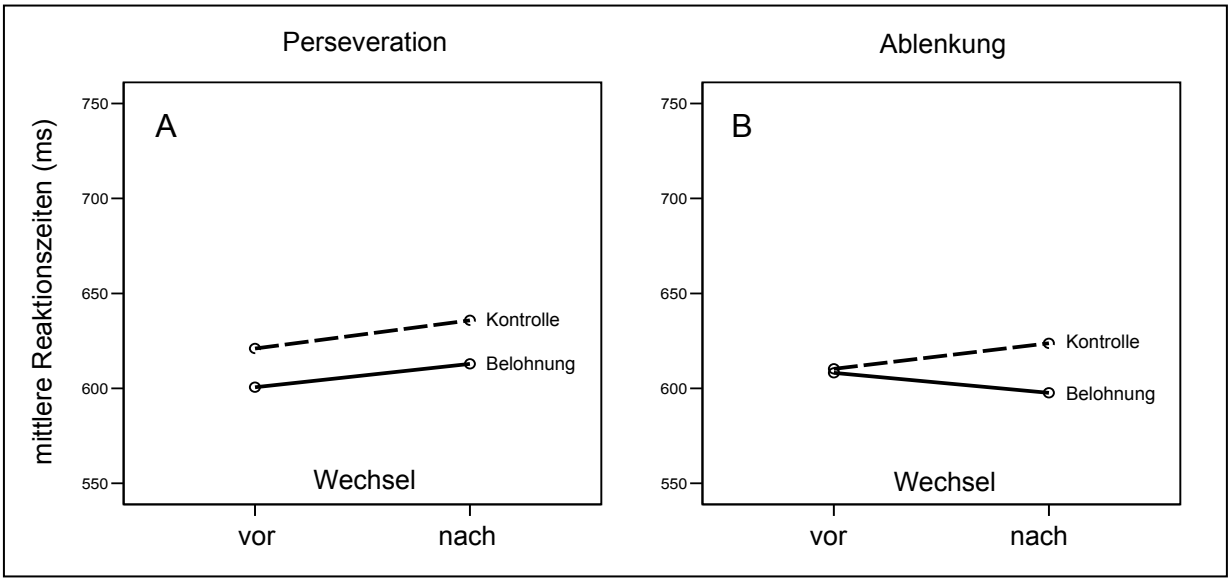


Abbildung A.3. Mittlere Reaktionszeiten (ms) vor und nach dem Wechsel in den Wechselbedingungen Perseveration (A) und Ablenkung (B) gertrennt für Kontroll- und Belohnungsblöcke in Studie III. (Eine Trennung in kompatible und inkompatible Trials wurde hier aus methodischen Gründen nicht vorgenommen, vgl. Abschnitt 3.3.3).

B – Poster zur Anwerbung von Probanden in Studie III

Forschungsprojekt „Dopamin und Handlungssteuerung" Professur für Differentielle Psychologie

Probanden gesucht!

Wie gut ist Deine

Finde es heraus und verdiene dabei in einer Stunde zwischen 4 und 30 €:

- Du erhältst **4 €** Aufwandsentschädigung
- Abhängig von Deinen Reaktionszeiten und Fehlern kannst Du am Tag der Untersuchung zusätzlich bis zu **6 €** gewinnen
- Nach Projektabschluss (ca. Herbst 2005) bekommen die besten drei Probanden (von ca. 60) zusätzlich **20€, 15€** bzw. **10€**

Uns interessieren Zusammenhänge zwischen genetisch vermittelter Variation in der Aktivität des Botenstoffes Dopamin und individuellen Unterschieden in physiologischen Parametern und Reaktionszeiten. Neben den Reaktionszeiten erfassen wir Deine Herzrate und Augenbewegungen. Hierzu legen wir Dir fünf Messaufnehmer an Stirn, Hals und Oberarmen an. Außerdem entnehmen wir mit einem Wattestäbchen eine Speichelprobe, um die Ausprägung einiger Dopamin-relevanter Gene zu bestimmen.

Du kannst teilnehmen

wenn Du folgende Kriterien erfüllst:

- Du bist männlich und kein Psychologie-Student bist
- Du bist rechtshändig
- Deine Großeltern stammen aus Deutschland oder angrenzenden Ländern.
- Du befindest oder befandest Dich nicht in neurologischer, psychiatrischer oder psychotherapeutischer Behandlung.
- Du nimmst nicht regelmäßig starke Medikamente, Drogen oder Hormonpräparate ein.

Interesse?

Sende Deine Telefonnummer (Festnetz und Handy, wenn vorhanden) an

gewinnversuch@yahoo.de

Wir rufen Dich dann zur individuellen Terminvereinbarung an.

Bei Fragen wende Dich bitte an: Dipl.-Psych. Johannes Müller 463 39142

C – Nachbefragung zum Erleben des Experiments in Studie III

Vielen Dank für die Teilnahme an dem Experiment! Im Folgenden bitten wir Sie um die Beantwortung einiger Fragen zu dem Reaktionszeit-Experiment, die Auswertung der Fragen erfolgt anonym.

	gar nicht	ein bisschen	einiger-maßen	erheblich	äußerst
1. Ist Ihnen der Wechsel von einer zur anderen Ziel-Farbe schwer gefallen?	○	○	○	○	○
2. Haben Sie sich in den Gewinnphasen mehr angestrengt als in den übrigen Durchgängen?	○	○	○	○	○
3. Hatten Sie das Gefühl, den Euro einfach zu gewinnen?	○	○	○	○	○
4. Hat Sie die Tatsache, dass die drei besten TeilnehmerInnen zusätzlich 20€, 15€ und 10€ gewinnen können, zusätzlich motiviert?	○	○	○	○	○
Oder hat Sie diese Tatsache eher gehemmt?	○	○	○	○	○
5. Hat Sie die Tatsache, dass aus den Reaktionszeiten und Fehlern der Gewinnphasen aller TeilnehmerInnen mit denen der anderen Probanden verglichen werden, zusätzlich motiviert?	○	○	○	○	○
Oder hat Sie diese Tatsache eher gehemmt?	○	○	○	○	○
6. Hat Ihnen der Versuch Spaß gemacht?	○	○	○	○	○

7. Wie häufig haben Sie einen Euro gewonnen? ____

8. Wie groß schätzen Sie Ihre Chance ein, von den ca. 60 Teilnehmern unter den besten 30 zu sein? ___%

9. Wie empfanden Sie das Bild von dem Euro, das eine Gewinnphase anzeigte?

	gar nicht	ein bisschen	einigermaßen	erheblich	äußerst
positiv	○	○	○	○	○
angenehm	○	○	○	○	○
störend	○	○	○	○	○
anregend	○	○	○	○	○

10. Wie empfanden Sie die übrigen dargebotenen Bilder?

	gar nicht	ein bisschen	einigermaßen	erheblich	äußerst
positiv	○	○	○	○	○
angenehm	○	○	○	○	○
störend	○	○	○	○	○
anregend	○	○	○	○	○

11. Wie fühlten Sie sich während des gesamten Experiments?

	gar nicht	ein bisschen	einigermaßen	erheblich	äußerst
heiter	○	○	○	○	○
deprimiert	○	○	○	○	○
gut gelaunt	○	○	○	○	○
niedergeschlagen	○	○	○	○	○
motiviert	○	○	○	○	○

12. Haben Sie sonstige Anmerkungen zu dem Versuch? _____

Erklärung gemäß §5 (1) Punkt 5 der Promotionsordnung der Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften der Technischen Universität Dresden

Die vorliegende Arbeit „Dopamin und kognitive Handlungssteuerung: Flexibilität und Stabilität in einem Set-Shifting Paradigma“ wurde an der Professur für Differentielle und Persönlichkeitspsychologie im Fachbereich Psychologie der Technischen Universität Dresden unter der Betreuung von Prof. Dr. Burkhard Brocke angefertigt.

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Dresden, am ....

Johannes Müller