

Hans Scheffel  
Dr. med.

Differentielle dopaminerge Modulation der Exekutiven Kontrolle bei gesunden Probanden.

Geboren am 5.10.1971 in Mainz  
Staatsexamen am 29.05.02 an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Promotionsfach: Psychiatrie  
Doktorvater: Priv. Doz. Dr. med. M. Weisbrod

Die vorliegende Arbeit hatte die Untersuchung der differentiellen Modulation einer Unterfunktion des PFC, nämlich der Kognitiven Inhibition, durch D1- und D2-agonistische Medikamente zum Ziel. Dafür wurden der gemischte D1/D2-Dopaminagonist Pergolid und der selektive D2-Dopaminagonist Bromocriptin in einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten „cross over“ Studie an 40 gesunden Probanden verglichen. Als Methode wurde das Stroop-Paradigma gewählt, welches die Kognitive Inhibition, eine Subkomponente der Exekutiven Kontrolle, erfasst.

Die Ergebnisse sind in teilweiser Übereinstimmung mit meiner Annahme, indem sie einen positiven Einfluss der Dopaminagonisten auf den Stroop-Test zeigen. So findet sich eine Abnahme der Interferenz in der inkongruenten Bedingung unter Bromocriptin resultierend in schnelleren Reaktionszeiten. Unter Pergolid zeigten die Probanden langsamere Reaktionszeiten in der inkongruenten Bedingung, was auf vorhandene Interferenzeffekte hinweist. Jedoch bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der neutralen und kongruenten Bedingung, was für eine Abwesenheit von Erleichterungseffekten spricht. Im Gegensatz zu den Hypothesen ergaben die Analysen keine Überlegenheit des gemischten D1/D2-Dopaminagonisten Pergolid gegenüber dem selektiven D2-Agonisten Bromocriptin. Die Probanden machten im RVF/LH in der inkongruenten Bedingung mehr Fehler. Die Interferenz zeigte keine hemisphärenspezifische Unterschiede, hingegen ergab sich ein Trend in Richtung weniger Erleichterung im RVF/LH unter Pergolid.

Die Befunde sprechen für eine differentielle Modulation unterschiedlicher Aspekte des Stroop-Testes durch D1- und D2-agonistisch wirkende Pharmaka. Während der selektive D2-Dopaminagonist Bromocriptin modulierenden Einfluss auf die Interferenz zu haben scheint, zeigte der Dopaminagonist mit einer D1 Komponente (Pergolid) einen Einfluss auf

Erleichterungseffekte. Diese Ergebnisse sind mit neuen Vorstellungen zur Wirkungsweise des Botenstoffes Dopamin im PFC vereinbar.

Zukünftige Untersuchungen an gesunden Probanden sollten individuelle Differenzen im Sinne unterschiedlicher Genotypen bezüglich der kognitiven Leistung und methodisch-experimentelle Differenzierungen, wie zum Beispiel eine Fraktionierung der Medikamentendosis, im Design berücksichtigen. Des Weiteren sollten kommende Studien mit dopaminergen Agonisten differenziert Subkomponenten der Exekutiven Kontrolle fokussieren. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da sich die Therapie defizitärer Exekutiver Kontrollfunktionen bei schizophrenen Patienten (und möglicherweise auch bei anderen Erkrankungen mit Funktionsstörungen des PFC) als bedeutsam für den Verlauf der Erkrankungen erwiesen hat.