

Diplomarbeit

Psychopharmaka und Arbeitsgedächtnis

Zur Erlangung des akademischen Grades

Magistra der Pharmazie (Mag. Pharm.)

an der

Formal- und Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Wien

Verfasserin: Victoria Blaha

Matrikelnummer: 0302853

Studienrichtung: Pharmazie A-449

Betreuer: Univ. Prof. Dr. Phil. Mag. Pharm. Gerhard Buchbauer

Wiener Neustadt, am 4. August 2009

Ich widme diese Diplomarbeit meinen Eltern, die mich während des Studiums unterstützt haben.

Danksagung

Sehr herzlich möchte ich mich für die gute und umfangreiche Betreuung bei der Erarbeitung dieser Diplomarbeit bei Herrn Univ. Prof. Dr. Phil. Mag. Pharm. Gerhard Buchbauer und bei Frau Mag. Pharm. Susanne Friedl bedanken.

Der größte Dank gilt meinen Eltern – besonders meinem Vater, die mir die Ausbildung ermöglicht haben und mir bei so manchem Tief mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind.

Zuletzt möchte ich mich noch bei meinen Freunden bedanken, die mir immer den nötigen Rückhalt – nicht nur im Studium – gegeben haben, und ohne die diese Zeit nicht so schön gewesen wäre.

Abstract

In this paper the question should be answered how the human working memory could get influenced by phytopharmaca, psychopharmaca and other substances. If this would be the case what would be the effect and what would be the results?

The following chapters will go into detail. First, there is a review on the significance of memory. Then a description of models of the working memory will follow. After that, tests and methods for testing out the working memory will be introduced. In the following chapter the question is raised if there exists an influence on working memory which is caused by different substances. First, the topic of herbal substances and essential oils will be presented. Then the possibility of an influence caused by psychopharmaca will be discussed. Finally, the results will be analysed shortly.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit geht es hauptsächlich darum, ob das menschliche Arbeitsgedächtnis von Phytopharmaka, Psychopharmaka und anderen Substanzen beeinflusst wird. Wenn ja, inwiefern und mit welchen Folgen?

Auf diese Fragestellung wird in den folgenden Kapiteln näher eingegangen. Zuerst erfolgt ein Überblick über die Bedeutung des Gedächtnisses. Dann folgt eine Beschreibung der Modelle des Arbeitsgedächtnisses.

Anschließend werden Tests und Methoden zur Überprüfung des Arbeitsgedächtnisses (englisch: working memory) vorgestellt. Im darauffolgenden Abschnitt wird die Fragestellung behandelt, ob eine Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses durch unterschiedliche Substanzen gegeben ist. Zuerst wird auf die Thematik der pflanzlichen Substanzen beziehungsweise ätherischen Öle näher eingegangen. Nachfolgend wird eine mögliche Beeinflussung durch Psychopharmaka behandelt. Abschließend werden die Ergebnisse kurz analysiert.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	Seite 8
1) <i>Bedeutung des Gedächtnisses</i>	Seite 10
2) <i>Grundlage und Funktionsweise des Gedächtnisses</i>	Seite 10
3) <i>Modell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley</i>	Seite 13
4) <i>Die Hauptbereiche des Gehirns</i>	Seite 16
 1. Methoden der Erforschung des Arbeitsgedächtnisses	
1.1. <i>Einfluss des menschlichen präfrontalen Cortex bei Arbeitsgedächtnisaufgaben</i>	Seite 20
1.2. <i>Forschungsmethoden des Arbeitsgedächtnisses</i>	Seite 21
 Exkurs: Neuraler Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeit und Wachzustand	Seite 34
 2. Phytopharmaka, ätherische Öle und ihre Auswirkung auf das Arbeitsgedächtnis	
2.1. <i>Auswirkungen von Nikotin auf das Arbeitsgedächtnis</i>	Seite 39
2.2. <i>Auswirkungen von pränatalem Marijuanakonsum auf das Arbeitsgedächtnis</i>	Seite 52
2.3. <i>Auswirkungen von Salvia lavandulifolia und Salvia officinalis auf das Arbeitsgedächtnis</i>	Seite 56
2.4. <i>Auswirkungen von Melissa officinalis (Zitronenmelisse) auf das Arbeitsgedächtnis</i>	Seite 62

3. Psychopharmaka und ihr Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis

3.1. <i>Auswirkungen von Ecstasy auf das Arbeitsgedächtnis</i>	Seite 68
3.2. <i>Aripiprazol, Nikotin und Auswirkung auf das Arbeitsgedächtnis</i>	Seite 73
3.3. <i>Antidepressiva und Arbeitsgedächtnis</i>	Seite 74
3.4. <i>Benzodiazepine und Arbeitsgedächtnis</i>	Seite 81
3.5. <i>Auswirkung von Alkohol (Ethanol) auf das Arbeitsgedächtnis</i>	Seite 87

4. Diskussion	Seite 89
----------------------	----------

Abbildungsverzeichnis	Seite 92
------------------------------	----------

Bibliographie (Literatur)	Seite 94
----------------------------------	----------

Curriculum Vitae	Seite 129
-------------------------	-----------

Einleitung

Ohne Gedächtnis könnte der Mensch weder über sich, noch über die Außenwelt Erfahrungen sammeln. Erst durch das Einprägen, durch das Behalten und das Wiedererkennen ist ein Ausgangspunkt für den Fortgang des Erlebens durch das ganze Leben hindurch geschaffen. Das ist die Grundlage für das „Ich-Bewusstsein“. Unter „Ich-Bewusstsein“ versteht man unter anderem die Tatsache, dass man sich während des ganzen Lebens als „derselbe“ erlebt.

Mit Hilfe des Gedächtnisses ist es möglich zu LERNEN. Das bedeutet, neues Wissen und neue Verhaltensweisen zu erwerben. Andererseits unterstützt einen das Gedächtnis, dass man nicht immer wieder dieselben – manchmal durchaus schmerzhaften – Erfahrungen machen muss, sondern dass man aus früheren Erfahrungen lernt und sie für die Zukunft anwendet. Daher wird auch zwischen Wissensgedächtnis und Verhaltensgedächtnis unterschieden.

Beim Wissensgedächtnis beschäftigt man sich mit den Vorgängen des Einprägens und der Wiederholbarkeit vor allem verbaler Inhalte, die zum Erwerb von Wissen beitragen. Für das Verhaltensgedächtnis war die Entdeckung des „bedingten Reflexes“ durch den Russen Iwan Pawlow von entscheidender Bedeutung. Amerikanische Psychologen beschrieben schon früh LERNTHEORIEN, die vor allem die Aneignung von Verhaltensweisen erklärten (Konecny und Leitner, 1995).

In dieser Arbeit wird es hauptsächlich um die Fragestellung gehen, ob das zur Lebensqualität beitragende Arbeitsgedächtnis von Psychopharmaka und anderen Substanzen beeinflusst wird. Wenn ja, inwiefern?

Auf diese Fragestellung soll in den folgenden Kapiteln näher eingegangen werden. Im ersten Teil der Arbeit erfolgt ein Überblick über die Bedeutung des Gedächtnisses und über Modelle des Arbeitsgedächtnisses. Im darauffolgenden Abschnitt werden Tests und Methoden zur Überprüfung des Arbeitsgedächtnisses beschrieben. Anschließend wird die Fragestellung, ob eine Beeinflussung durch unterschiedliche Substanzen gegeben ist, behandelt. Zuerst wird auf die Thematik der pflanzlichen Substanzen beziehungsweise

ätherischen Öle näher eingegangen und nachfolgend eine mögliche Beeinflussung durch Psychopharmaka. Abschließend erfolgt eine kurze Analyse der Ergebnisse.

1. Bedeutung des Gedächtnisses

Einem Menschen mit einem durchschnittlichen Gedächtnis steht eine mehr oder weniger große Anzahl an Wörtern seiner Erstsprache zur Verfügung. Der Umfang dieses Wortschatzes ist natürlich von äußeren Einflüssen wie dem Bildungsstand und den Sprachgewohnheiten abhängig. Wer eine weitere Sprache dazulernt, kann diesen Wortbestand verdoppeln oder verdreifachen. Hinzu kommen noch grammatikalische Regeln und die dauernde Kenntnis von Personen, Ereignissen, Tätigkeiten und so weiter, um die Sprache auch anwenden zu können. Man kann sich damit möglicherweise eine ungefähre Vorstellung von der Größe des menschlichen Gedächtnisumfangs machen (Schönpflug und Schönpflug, 1983).

Es kann aber auch zu Gedächtnisstörungen bis zum Gedächtnisschwund kommen, was zur Folge hat, dass ein solcher Mensch unter Umständen mit den einfachsten alltäglichen Verrichtungen nicht mehr zurechtkommt.

Das Gedächtnis kann in seinem Einfluss auf das Leben des Menschen gar nicht hoch genug eingestuft werden. Das in der Einleitung genannte „Ich-Bewusstsein“, also das Wissen um die eigene „Identität“, wäre ohne Gedächtnis nicht möglich (Konecny und Leitner, 1995).

2. Grundlage und Funktionsweise des Gedächtnisses

Bei der Gedächtnisleistung lassen sich zwei Vorgänge abgrenzen:

- a. Das Speichern (Behalten): Gedächtnisinhalte bestehen zunächst aus Informationen, die aus der Umwelt aufgenommen werden und dann für kürzere oder längere Zeit im Gehirn verbleiben.

b. Das Abrufen (Erinnern, Reproduzieren, Wiedererkennen).

1) Das Speichern:

Es werden zurzeit Speicher im Gehirn angenommen, wobei ebenfalls zwei mögliche Hypothesen zur Diskussion stehen. Nach der ersten Vermutung gibt es mehrere Speicher, nach der zweiten Hypothese nur einen einzigen Speicher, der dafür in mehrere Bearbeitungsstufen aufgeteilt ist.

Das Mehrspeichermodell erwähnt folgende Speicher:

Ultra-Kurzzeit-Speicher

Eine Information gelangt zuerst in diesen Speicher, wo sie für 10 bis 20 Sekunden verbleibt. Man spricht auch vom „unmittelbaren Gedächtnis“. Das ist eine ganz kurze Zeit, in der gerade Wahrgenommenes, ohne Gedächtnisanstrengung, bewusst wird.

Bei diesem Vorgang ist die Aktivität der Neuronen so kurz, dass keine Einprägung stattfindet. Die Information wird gelöscht, falls der Gedächtnisinhalt nicht in den Kurzzeitspeicher gelangt.

Kurzzeit-Speicher

Dieser Speicher – er wird auch als Kurzzeitgedächtnis (short term memory) bezeichnet – ist in Dauer (einige Stunden) und Umfang begrenzt. Erwachsene merken sich nach einmaliger Darbietung ungefähr 7 ± 2 Lernelemente (zum Beispiel Silben, Buchstaben, Zahlen) (Miller, 1956). Die Speichermenge steigt jedoch an, wenn die einzelnen Elemente in sinnvolle Einheiten wie etwa in Sätze zusammengefasst werden.

Nachdem die in den Kurzzeit-Speicher gelangten Gedächtnisinhalte dann untersucht wurden, ob sie schnell wieder vergessen werden sollen oder ob es notwendig ist, sie sich länger zu merken, werden sie entweder vergessen oder in den Langzeit-Speicher (long term memory) übernommen.

Langzeit-Speicher (long term memory)

Natürlich ist keine bewusst wahrgenommene Lernabsicht notwendig, um sich etwas zu merken, sondern es kann auch oft ganz unbewusst etwas im Gedächtnis bleiben.

Die andere Möglichkeit an Stelle des Mehrspeichermodells ist die Hypothese eines EINZIGEN SPEICHERS MIT MEHREREN BEARBEITUNGSSTUFEN. Man kann auch sagen, dass dieser Speicher verschiedene „Tiefen“ der Verarbeitung besitzt. Wenn man sich nur für wenige Sekunden einige Wörter oder eine Telefonnummer merken will, dann genügt eine geringe Verarbeitungstiefe des erfassten Gedächtnisinhaltes. Will man sich aber einen sinnvollen Satz merken, dann werden tiefere Verarbeitungsebenen benötigt (Konecny und Leitner, 1995; Craik und Lockhart, 1972).

2) Das Abrufen:

Das Gesetz von Hermann Ebbinghaus (1885) besagt, „...dass die Zahl der Wiederholungen, die für den Erwerb eines Lernmaterials notwendig sind, keineswegs proportional zur Menge des zu lernenden Stoffes ansteigt, sondern unverhältnismäßig stärker.“ Anders ausgedrückt: Bei Anstieg der Menge des Lernstoffs steigt der Lernaufwand außerordentlich hoch an.

Aus diesem Grund, aber auch wegen anderweitigen Tests, ergibt es sich, dass es für ein effektives Lernen besser ist, sich nicht zu viel Lernstoff auf einmal einzuprägen, sondern sich den Lernstoff in kleinere Mengen, etwa in Kapiteln, einzuteilen (Konecny und Leitner, 1995). Dieser Vorgang ist durchaus zu empfehlen.

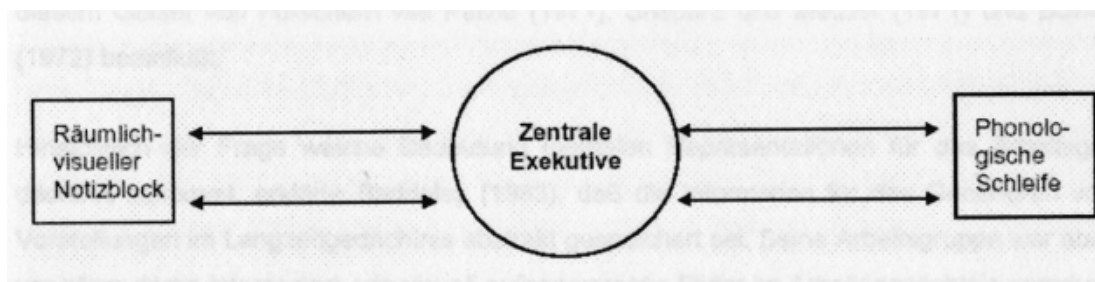
Es scheint auch mit der Stärke der Enkodierung der Gedächtnisspur zu tun zu haben, dass manche Gedächtnisinhalte nach Sekunden, andere erst nach Tagen gelöscht werden. Das Ausmaß des Wiederholens verändert den Zeitpunkt des Löschens der Information (Baddeley, 1990).

3. Modell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley

Beim Arbeitsgedächtnismodell nach Allan Baddeley (1990) handelt es sich um ein differenziertes Dreikomponentenmodell. Es wird zwischen einer zentralen Exekutive und zwei abhängigen Subsystemen, nämlich der phonologischen Schleife und dem räumlich-visuellen Notizblock, unterschieden. Als zentrale Exekutive kann man so eine Art Aufseher verstehen, der die Subsysteme überwacht. Ebenso wird der Informationsfluss innerhalb des Arbeitsgedächtnisses geregelt, die Verarbeitungsvorgänge koordiniert und der Austausch mit anderen kognitiven Systemen, wie zum Beispiel dem Langzeitgedächtnis, geregelt. Die zentrale Exekutive gibt Informationen an die Subsysteme weiter, oder ruft Informationen aus ihnen ab. Nach Baddeley (1990) ist die Kapazität des mentalen Aufmerksamkeitsspeichers jedoch begrenzt. Somit ist die Qualität der aktuell bearbeiteten Aufgabe abhängig davon, welche anderen Tätigkeiten gleichzeitig mit dieser Aufgabe ausgeführt werden.

Die Hilfssysteme unterstützen den Erhalt verschiedener Informationen im Arbeitsgedächtnis. Die artikulatorische Schleife ist auf sprachliche, der räumlich-visuelle Notizblock auf bildhaft-räumliche Information spezialisiert (Daumann, J., 2002).

Abb.1: Schematische Darstellung des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley (1990)



Die artikulatorische Schleife

Der Theorie eines sprachspezifischen Speichersubsystems liegen drei experimentell beobachtete Effekte zu Grunde: dem phonologischen

Ähnlichkeitseffekt, dem Wortlängeneffekt und dem Effekt der artikulatorischen Unterdrückung. Unter dem Begriff phonologischer Ähnlichkeitseffekt wird verstanden, dass bei der Wiedergabe ähnlich klingender Buchstaben mehr Fehler als bei unterschiedlich klingenden Buchstaben gemacht werden (Conrad, 1964; Conrad und Hull, 1964; Wickelgren, 1969). Conrad (1970) konnte nachweisen, dass der Effekt auf die artikulatorische und nicht auf die akustische Speicherung zurückzuführen ist.

Baddeley (1990) zeigte, dass dieser Effekt verschwindet, sobald das sich zu merkende Material visuell vorgezeigt wurde und die Versuchsteilnehmer es nicht in Worte fassen durften. Somit kam dieser Effekt durch Artikulation zustande.

Ein weiterer wichtiger Beleg für den artikulatorischen Speicher ist der Wortlängeneffekt, der von Baddeley et al. (1975) erforscht wurde.

Visuell-räumlicher Notizblock

Baddeley (1990) vermutete neben dem artikulatorischen Speicher auch einen räumlich-visuellen Speicher, da auch visuell aufgenommene Information im Arbeitsgedächtnis verarbeitet wird. Die ersten Beweise dieser Theorie wurden in Versuchen entdeckt, in denen gezeigt werden konnte, dass den Teilnehmern verbales Beantworten einer rein visuellen Aufgabe leichter fiel als räumliches Beantworten (zum Beispiel Fingerdeuten auf Positionen eines Objekts). Das visuell-räumliche Beantworten einer verbalen Aufgabe wurde ebenso als einfacher wahrgenommen als die verbale Beantwortung. Es könnte daher ein eigener Vorgang für die Verarbeitung visuell-räumlicher Information vorhanden sein (Baddeley et al., 1975).

Bis jetzt konnte noch keine genaue Theorie vorgestellt werden, die mit dem Modell der phonologischen Schleife vergleichbar wäre. Es wird jedoch von Baddeley (1990) angenommen, dass der visuell-räumliche Notizblock in einen visuellen Speicher und einen räumlichen Kontrollvorgang unterteilt werden kann (Baddeley 1990).

Zentrale Exekutive

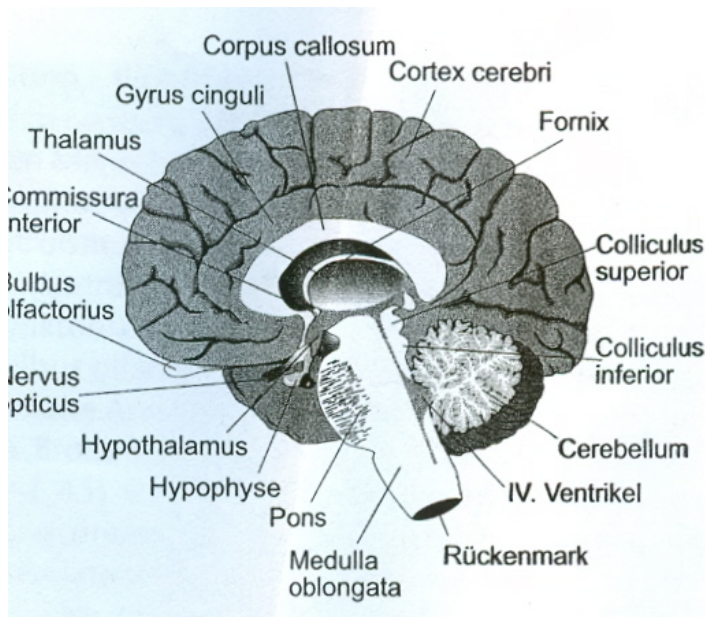
Wie vorhin schon erwähnt, käme der zentralen Exekutive eine besondere Stellung zu, nämlich die der „Überwachung“ oder etwa der Koordination der Informationsabläufe. Das Konzept ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt, da bei genauerer Betrachtung doch Widersprüche auftauchen (Baddeley, 1996).

Es gibt jedoch ein anderes Modell von Norman und Shallice (1986), das die zentrale Exekutive als Aufmerksamkeitssystem darstellt. In diesem Modell werden Handlungen durch zwei unterschiedliche Vorgänge gesteuert und sind somit unterscheidbar. Einerseits gibt es automatische Handlungen, die etwa durch verschiedene Umweltreize verursacht werden und daher keine zentrale Aufmerksamkeitszuwendung benötigen. Andererseits wird zur Kontrolle von verschiedenen Handlungen die Aufmerksamkeit notwendig, wenn keine vorprogrammierten Schemata vorhanden sind. Das ist vor allem bei neuen, noch nie da gewesenen Handlungen der Fall. Diese Handlungen müssen erst gelernt werden. Es gibt aber auch Handlungen, die falsch einprogrammiert wurden. Diese muss man erst erkennen und dann korrigieren. Daher ist die Kontrolle verschiedener Schemata durch ein so genanntes übergeordnetes Aufmerksamkeitssystem in beiden Fällen nötig, um Störprozesse zu überwachen und zu korrigieren (Norman und Shallice, 1986).

Bis jetzt besteht hinsichtlich des Arbeitsgedächtnisses noch keine einheitliche Theorie, sondern nur Modellansätze. Kluwe (1997) ist der Meinung, dass der Begriff „Arbeitsgedächtnis“ sehr weit reichend ist und alles beinhaltet, was menschliche Informationsverarbeitung ausmacht.

4. Die Hauptbereiche des Gehirns

Abb. 2: Die Grundstrukturen des Gehirns in Medialansicht (Pritzel et al., 2003)



4.1. Der Cortex

Der cerebrale Cortex des Menschen wird in mehrere Lappen unterteilt. Die außen sichtbaren vier sind die bekanntesten Bereiche. Sie nennen sich Frontal- oder Stirnlappen, Temporal- oder Schläfenlappen, Parietal- oder Scheitellappen und Occipital- oder Hinterhauptslappen. Entlang der Innenwand (medial) befinden sich der Lobus limbicus, das Operculum und die Inselrinde.

Der Cortexbereich stellt vor der Zentralfurche den aktiven, abgebenden, Handlungen signalisierenden, motorischen Anteil dar. Hinter der Zentralfurche befindet sich der aufnehmende, rezipierende und sensorische Bereich. Beim Menschen heißt es, dass die linke und die rechte Hemisphäre ungleichwertig sind. Meistens ist die linke die sprachgebundene und Detailanalysen vornehmende Hälfte. Die rechte ist die nicht-verbale, integrative Gehirnhälfte (Pritzel et al., 2003).

4.2. Der Stirnlappen

Das vordere Drittel des Cortex nennt sich Frontallappen und unterteilt sich in die anterior der Zentralfurche befindliche motorische Rinde (Areal 4 der

Brodmann'schen Hirnkarte), weiters in die davor liegenden prämotorischen und supplementär motorischen Bereiche (Areal 6), das frontale Augenfeld (Areal 8) und das eigentliche Stirnhirn nach Brodmann (1912).

Diese Bereiche werden heute als präfrontaler Cortex bezeichnet. Es wird jedoch noch eine Aufteilung in den dorsolateralen und den orbitofrontalen Anteil vorgenommen.

Der dorsolaterale Stirnbereich wird vorwiegend durch Initiative, Handlungsplanung und Kurzzeitgedächtnisverarbeitung gekennzeichnet (Fuster, 1989). Dem orbitofrontalen Bereich werden Persönlichkeitsdimensionen, Sozialverhalten, motivationales und emotionales Verhalten zugeschrieben. Zusätzlich beteiligt er sich auch an der Kontrolle autonomer Funktionen wie etwa Herzschlag, Atmung und Blutdruck (Röhrenbach und Markowitsch, 1997). Ventral an das Stirnhirn anliegend befindet sich die Broca'sche Sprachregion (Teile der Areale 44 und 45). Weiters ist zu erwähnen, dass mit Hilfe von dynamischen, bildgebenden Verfahren, wie etwa PET, entdeckt wurde, dass das Stirnhirn wichtig für die langfristige Informationsverarbeitung ist. Dem linken Bereich kommt eine zentrale Rolle bei der Aufnahme und dem rechten beim Abruf von Information zu (Fletcher et al., 1997; Markowitsch, 1995; 1997).

4.3. Der Parietallappen (Scheitellappen)

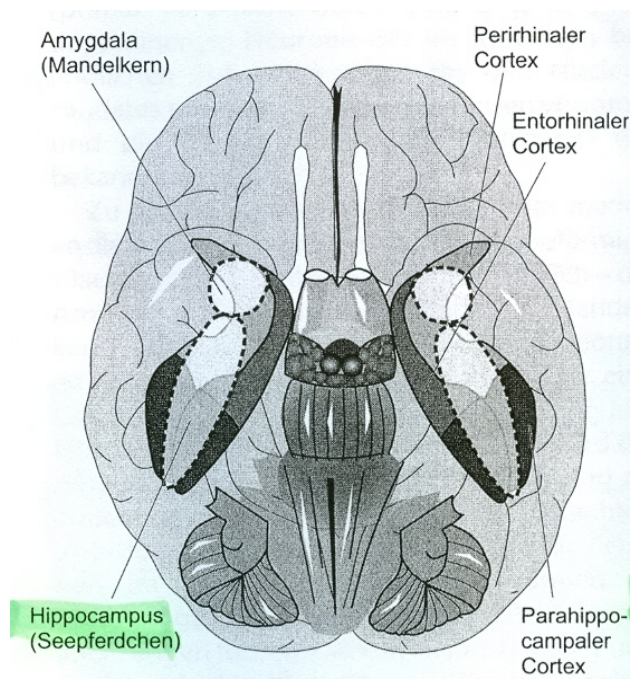
Die ventralen und medialen Anteile des Temporalhirns enthalten großteils den alten Cortex. In dessen Zentrum liegt der Hippocampus (Markowitsch, 1992a). Um ihn herum befinden sich der parahippocampale Cortex, der peri- und der entorhinale Cortex (Abb. 3). Das sind alle Bereiche, die eintreffende Informationen dem Hippocampus schicken. Umgekehrt senden sie ausgesandte Information des Hippocampus zurück an die Integrationsregionen der Hirnrinde (Markowitsch, 1992a). Der mediale Temporallappen gilt als wichtigster Bereich für die Informationseinspeicherung (Pritzel et al., 2003).

4.4. Der Temporallappen (Schläfenlappen)

Die ventralen und medialen Anteile des Temporalhirns enthalten großteils den alten Cortex. In dessen Zentrum liegt der Hippocampus (Markowitsch, 1992a),

um ihn herum befinden sich der parahippocampale Cortex, der peri- und der entorhinale Cortex (Abb. 3). Das sind alles Bereiche, die trichterförmig eintreffende Informationen dem Hippocampus schicken. Umgekehrt senden sie Informationen des Hippocampus zurück an die Integrationsregionen der Hirnrinde (Markowitsch, 1992a). Der mediale Temporallappen gilt als wichtigster Bereich für die Informationseinspeicherung (Pritzel et al., 2003).

Abb. 3: Die Lage des Hippocampus und benachbarter Strukturen (Gehirnansicht von unten)
(Pritzel et al., 2003)



4.5. Telencephale Nuclei (Kerne des Großhirns)

Nach dem Cortex existieren im Großhirn viele unterschiedlich große Kerne. Die telencephalen Basalganglien sind die bekanntesten. Sie werden als motorische Kerne angesehen, die grundsätzlich Aufschaltungen vom Cortex bekommen und in tiefere Bereiche schalten. Wichtig ist ebenso eine indirekte Rückschaltung zum Cortex. Diese verläuft über den Thalamus.

Einer dieser Kerne heißt Nucleus Caudatus. Diesem werden zunehmend auch Funktionen im kognitiven Bereich zugeschrieben, wie etwa prozedurale Lernfunktionen (Pritzel et al., 2003).

4.6. Das limbische System

Emotionale und motivationale Funktionen werden durch Strukturen des limbischen Systems am besten repräsentiert. Darüber hinaus sind Teile des limbischen Systems zentral an der Übertragung von Informationen vom Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis beteiligt.

Zwei Schaltkreise sind hier wichtig. Zusammen betrachtet machen sie fast alle wesentlichen limbischen Hirnregionen aus. Der erste Schaltkreis heißt Papez'scher Schaltkreis und geht von der hippocampalen Formation aus. Dieser Kreislauf scheint für die Übertragung von Information in das Langzeitgedächtnis essentiell.

Der zweite Schaltkreis nennt sich basolateral limbischer Kreis (Sarter und Markowitsch, 1985) und liefert eine emotionale Bewertung aufgenommener Information. Er entscheidet weiters die Wertigkeit für eine Übertragung ins Langzeitgedächtnis. Dieser Schaltkreis enthält die Amygdala, den mediodorsalen Thalamuskern und mediale Anteile des Stirnhirns (Pritzel et al., 2003).

4.7. Die Brücke und das Kleinhirn (Metencephalon)

Der metencephale Hirnbereich wird in den Pons (ventrale Brückenregion) und das dorsal mit ihm verbundene Kleinhirn (Cerebellum) unterteilt. Das Cerebellum gehört mit der Medulla oblongata (verlängertes Rückenmark) zum Nachhirn.

Das Kleinhirn wird häufig mit Gleichgewichts- und Motorikfunktionen in Verbindung gebracht, wie etwa Muskeltonus oder Koordination. Es steuert aber noch eine Reihe anderer Verhaltensäußerungen bis hin zu Lern- und Gedächtnisvorgängen (Pritzel et al., 2003).

1. Methoden der Erforschung des Arbeitsgedächtnisses

1.1. Funktion des menschlichen präfrontalen Cortex während Arbeitsgedächtnisaufgaben

Das Arbeitsgedächtnis ist ein System für die flüchtige Speicherung und Verarbeitung von Information (Baddeley, 1992). Der funktionelle Aufbau des Arbeitsgedächtnisses wurde in physiologischen Studien an nicht-menschlichen Primaten erforscht und es stellte sich heraus, dass der dorsolaterale präfrontale Cortex (dPFC) an der Kurzzeit-Gedächtnisaufschlüsselung beteiligt ist (Fuster, 1973; Funahashi et al., 1989). Goldman-Rakic (1987) erstellte eine Theorie der Struktur des Arbeitsgedächtnisses, indem verschiedene Unterregionen des dPFC Darstellungen unterschiedlicher Informationsbereiche (etwa Form und Objektmerkmale) beinhalten. Diese Regionen sind durch wechselseitig ineinander geschaltete Hirnareale oder Netzwerke miteinander verbunden. Dieses Modell unterteilter Bereiche des Arbeitsgedächtnisses kam durch 1989 erhaltene Daten von Affen, die mit einer „zeitversetzten Antwortmeldungs“-Aufgabe beschäftigt wurden, zu Stande. Die Tests beanspruchten das Lagegedächtnis (Funahashi et al., 1989), Merkmale von Objekten und Gesichtern (Wilson et al., 1993). Weiters ergaben die Untersuchungen, dass sich Neuronen im PFC, die während der Leistung des nichträumlichen Arbeitsgedächtnisses aktiv sind, weiter vorne befinden als Neuronen, die sich an der Ausführung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses beteiligen (Wilson et al., 1993).

Die neurale Grundlage des menschlichen Arbeitsgedächtnisses wurde in bildgebenden Studien mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) erforscht. Eine Überarbeitung der Ergebnisse (McCarthy, 1995) ergab eine beständige Aktivierung des PFC in Aufgaben, in denen der Speicher des Kurzzeitgedächtnisses beeinflusst worden ist.

In der Studie von McCarthy et al. (1996), bei der die Lage-, Form- und Punkt – Aufgabe (Beschreibung siehe Seite 24) verwendet wurde, trat beim räumlichen Test (Lage) im rechten mittleren frontalen Gyrus (MFG) eine wesentlich

stärkere Aktivität auf als im linken MFG. Bei der nicht-räumlichen Aufgabe (Form) war die Aktivität im linken MFG stärker ausgeprägt. Bei der Punkt – Aufgabe trat eine bilaterale Aktivierung des MFG auf, obwohl auch hier die Aktivität im rechten MFG etwas größer war (McCarthy et al., 1996).

In einer Studie von McCarthy et al. (1994) wurde fMRI verwendet, um eine Aktivierung des rechten mittleren frontalen Gyrus (MFG) in einem Test zu zeigen, der die Kurzzeit-Speicherkapazität räumlicher Positionen beansprucht. Ebenso wurde über eine Aktivierung des rechten MFG in einer Aufgabe berichtet, die das Lagegedächtnis sichtbarer Objekte fordert. Jedoch führte eine räumliche Stimulierung des Arbeitsgedächtnisses nicht zwangsläufig zu einer MFG Aktivierung (Jonides et al., 1993; Courtney et al., 1996). Des Weiteren unterscheiden sich das Aktivierungsmuster des PFC und das Ausmaß der ventralen Aktivierung innerhalb der Studien (Jonides et al., 1993; Paulesu et al., 1993; Smith et al., 1995, 1996).

Eine Aktivität des anterioren Cingulum wird oft im Zusammenhang mit einer vermehrten Anstrengung, Schwierigkeit oder Aufmerksamkeit beschrieben (Callicott et al., 1999; Duncan und Owen, 2000). Dieser Bereich scheint daher eine Rolle in der Fehlererkennung und in der Antwortkorrektur zu spielen (z. B. Rama et al., 2001).

1.2. Forschungsmethoden des Arbeitsgedächtnisses

1.2.1 Tests, die an Probanden das Arbeitsgedächtnis überprüfen

Das Arbeitsgedächtnis beschreibt die Fähigkeit vorübergehend Informationen zu speichern und zu verarbeiten, die für die Wahrnehmung wichtig sind (Baddeley, 1986; Goldman-Rakic, 1996). Der Schlüsselaspekt des Arbeitsgedächtnisses ist seine limitierte Speicherkapazität, der sich gewöhnlich in kognitiven Tests als verminderte Leistung auf Grund einer erhöhten Auslastung des Arbeitsgedächtnisses widerspiegelt (Fuster, 1980; Shallice, 1988; Carpenter, et al., 1992). Zahlreiche bildgebende Studien versuchten

dieses kognitive Phänomen genauer zu untersuchen (Cohen et al., 1997; Braver et al., 1997; Courtney et al., 1998).

Arbeitsgedächtnis-Tests – besonders der bekannte „n-back“-Test (Gevins et al., 1990) – sind ideal um die Dynamik zu erforschen, seit die Leistung des Arbeitsgedächtnisses schrittweise im gleichen Experiment verbessert werden kann. Früher zeigten n-back-Tests an, dass eine verbesserte Leistung des Arbeitsgedächtnisses besonders im präfrontalen Cortex eine erhöhte Hirnaktivität zur Folge hat (Braver et al., 1997; Cohen et al., 1997; Kammer et al., 1997). Diese Tests haben besonders den Zusammenhang zwischen Arbeitsgedächtniskapazität und der präfrontalen corticalen Aktivierung aufgezeigt (Smith et al., 1998).

Aufgrund dieser Tests könnte man erwarten, dass eine leistungsbegrenzende physiologische Reaktion innerhalb des Arbeitsgedächtnisses existiert. Diese würde durch einen Abfall der Ansprechbarkeit gekennzeichnet sein. Das Verhalten des Arbeitsgedächtnisses (d. h. Leistung) würde somit anzeigen, dass die Kapazität erreicht ist (Callicott et al., 1999).

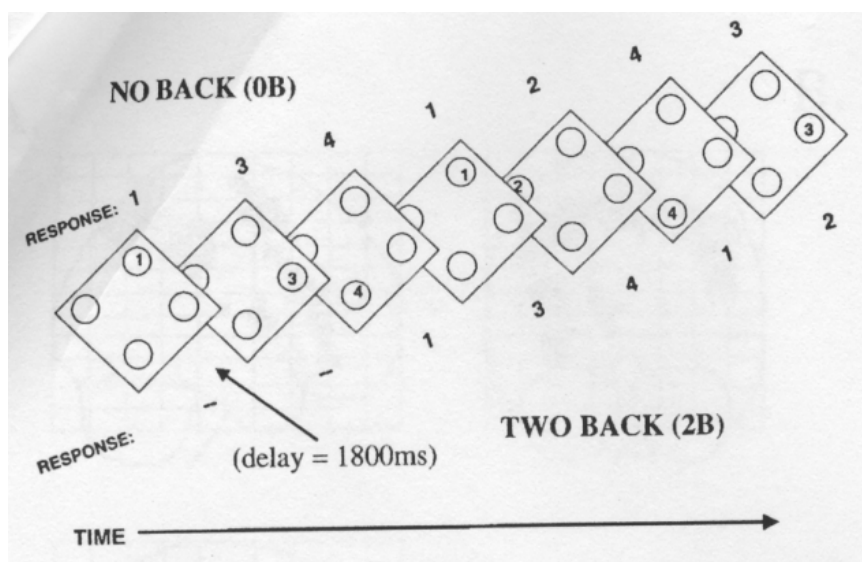
n-back-Aufgabe

In der am meisten verwendeten Variante dieser Aufgabe wird der Teilnehmer gebeten, eine Reihe von Impulsen zu beobachten und zu antworten, wann immer ein Reiz auftaucht, der schon n Versuche vorher erschienen ist. „n“ ist eine vorgegebene Zahl, für gewöhnlich 1, 2 oder 3. Diese Aufgabe beansprucht die Beobachtung, Aktualisierung und die Veränderung der gespeicherten Information. Es wird vermutet, dass starke Anforderungen in einer Reihe von Schlüsselprozessen innerhalb des Arbeitsgedächtnisses eingebracht werden. Die Beanspruchung beträgt oft bis zu 3 Zahlen, obwohl einige Autoren die Aussagekraft der Ergebnisse in Frage stellten, wenn das erfolgreiche Lösen der Aufgabe abnimmt (Callicott et al., 1999). Parametrische Anordnungen, wie n=1, n=2 und n=3 Versuche werden oft verwendet, obwohl in manchen Studien eine

„0-back“ Kontrolle vorhanden ist, bei der die Teilnehmer antworten sollen, wann immer ein vorgegebener Anreiz gezeigt wird. Dieser Test beansprucht die Veränderung einer Information innerhalb des Arbeitsgedächtnisses nicht (Callicott et al., 1999).

Auf Grund der weit verbreiteten Anwendung bei einer großen Anzahl an Arbeitsgebieten ist die n-back Aufgabe ideal für Untersuchungen und existiert bereits eine Menge an aussagekräftigen Daten in veröffentlichten Berichten (Callicott et al., 1999). Somit ist eine gute Möglichkeit zum Vergleichen der Daten gegeben und man kann die Versuche gut nachvollziehen.

Abb. 4: Beispiel für eine 'n'-Back- Arbeitsgedächtnisaufgabe (Callicott et al., 1999)



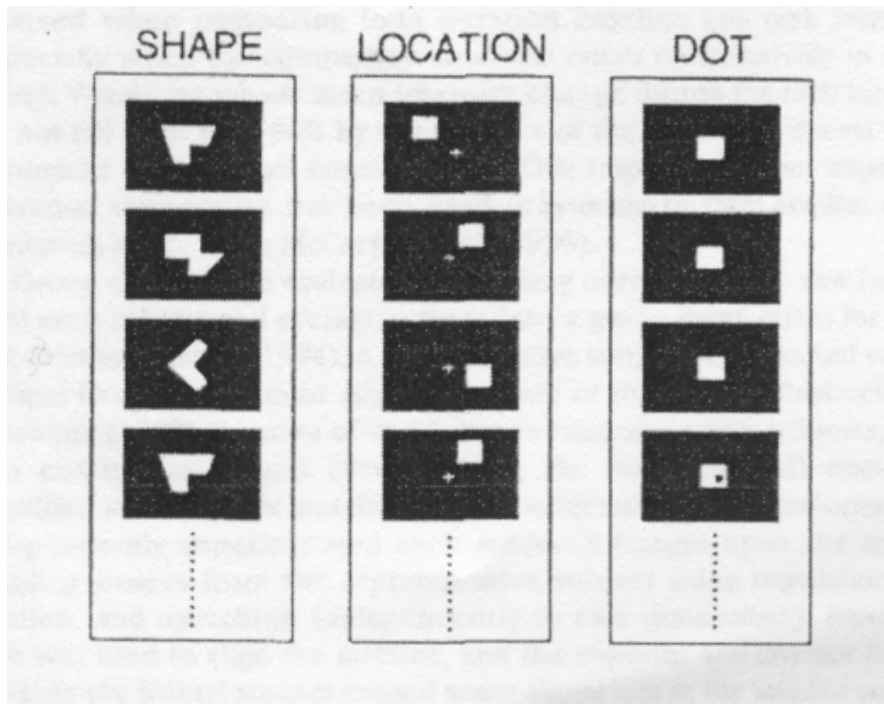
Obere Abbildung: 0-Back-task; untere Abbildung: 2-Back-task

Lage, Form und Punkt - Aufgabe

In dieser Methode gibt es drei experimentelle Aufgaben: Lage, Form und Rasterpunkt. Die Lage- und Form-Aufgaben sind durch das Gedächtnis gesteuert, da man sich bei den Objekten an die Position oder die Form erinnern muss. Die Rasterpunkt-Aufgabe ist im Gegensatz dazu eine wahrnehmende Zielerkennung und eine Aufgabe, die die Wachsamkeit überprüft und keinen Einfluss auf vorangegangene Gedächtnisstimulationen hat. Bei allen drei Aufgaben ist es jedoch erforderlich, die abgebildeten Objekte anzuschauen, sich mit der sichtbaren Anregung zu befassen, und 2 bis 3 Knopfdrücke pro

Durchgang zu machen. Die Objekte werden bei allen drei Aufgaben vorher besprochen. Die zentrale Augenfixierung wird während dieser Übung und den Bild-Sitzungen beansprucht (McCarthy et al., 1996). Die einzelnen Aufgaben werden nun anschließend erklärt.

Abb. 5: Schematische Darstellung der Lage-, Form- und Punkt-Aufgabe (McCarthy et al., 1996)



Jeder Durchgang beinhaltet 18 oder 19 Anreize und beinhaltet zwei oder drei Zielpositionen. Die Impulse werden jeweils für eine Dauer von 1,25 Sekunden gezeigt.

In der Positions-Aufgabe erscheint ein einzelnes Quadrat in einer räumlichen Lage, die zufällig unter 20 verschiedenen Positionen ausgewählt wird. Die Einstellungen werden gewählt um ersichtlich benennbare Strukturen wie etwa „Ziffernblatt“ zu vermeiden. Nach der Darstellung für 1.25 s verschwindet das Quadrat für 0.25 s und wird dann durch ein anderes Quadrat an einer anderen zufällig gewählten Position ersetzt. Der Teilnehmer wird angewiesen, den Knopf zu drücken wann immer ein Quadrat an einer Position erscheint, die während des Durchgangs schon einmal erschienen ist (Zielobjekt). Ein Durchgang beinhaltet 18 bis 19 Anreize, welche 2 bis 3 Zielobjekte beinhalten. Die Anzahl der Zielobjekte und ihre Position innerhalb des Durchgangs werden zufällig bestimmt (McCarthy et al., 1996).

Die Form- und Rasterpunkt-Aufgaben verwenden die gleichen Zeitintervalle wie die Positions-Aufgabe und zeigen ein Objekt mit derselben Impuls- und Zielobjekt-Anzahl. In der Form-Aufgabe wird eine einzelne unregelmäßige Form im Mittelpunkt des Bildschirms gezeigt. Diese Abbildung wird zufällig aus 20 verschiedenen Formen ausgewählt. Nach 1.25 s verschwindet die Form und wird nach 0.25 s durch ein anderes zufällig ausgewähltes Gebilde ersetzt. Der Teilnehmer wird ersucht, durch einen Knopfdruck bekannt zu geben, wann immer während des Durchgangs eine Abbildung ein zweites Mal erscheint. Die Gebilde sind die gleichen, die auch McCarthy et al. (1994) verwendet hat und wurden gewählt, da sie keinen herkömmlichen Abbildungen wie etwa Kreisen oder Quadraten ähneln (McCarthy et al., 1996).

In der Rasterpunktaufgabe erscheint ein einzelnes Quadrat in der Mitte des Bildschirms. Nach 1,25 s verschwindet das Quadrat und erscheint nach 0.25 s wieder. Während des Erscheinens von 2 bis 3 zufällig gewählten Quadraten taucht ein Bildschirmpunkt in einem 100s-Intervall auf. Die Position des Punktes innerhalb des Quadrates und die Erscheinungsdauer waren zufällig ausgewählt. Die Testpersonen wurden gebeten, beim Auftauchen dieses Punktes einen bestimmten Knopf zu drücken. Jedes Quadrat war in der Größe identisch zu den Quadraten, die in der Positions-Aufgabe verwendet wurden (McCarthy et al., 1996).

RVIP-Task

Die Rapid Visual Information Processing Aufgabe (RVIP-Task; rasche visuelle Informationsverarbeitungs-Aufgabe) ist ein weiterer Test, bei dem den Versuchsteilnehmern Zahlen in einer raschen Abfolge gezeigt werden. Die Zielsequenz soll mit einem Knopfdruck ermittelt werden. Es handelt sich um einen Test, bei dem man eine dauerhafte visuelle Aufmerksamkeit benötigt, um ihn erfolgreich ausführen zu können. Ebenso werden hierbei das Arbeitsgedächtnis und die selektive Aufmerksamkeit beansprucht. Ursprünglich wurde die RVIP-Task genutzt, um die Auswirkungen cholinergischer Arzneimittel (z. B. Pilocarpin oder Physostigmin) auf die Aufmerksamkeit zu testen (Jones et

al., 1992; Sahakian et al., 1989). Dieser Test wurde auch herangezogen um schädliche Wirkungen des $\alpha 1/\alpha 2$ Adrenorezeptor Agonisten Clonidin im Vergleich mit dem Benzodiazepin Diazepam an gesunden Teilnehmern zu zeigen (Coull et al., 1995). Des Weiteren wurden vermeintliche therapeutische Auswirkungen des $\alpha 2$ -Antagonisten Idazoxan an Patienten mit Demenz gezeigt. Idazoxan zeigte eine dosisabhängige Verbesserung der Leistung, besonders wenn es sich zum Beispiel um Tests handelte, bei denen eine anhaltende Konzentration notwendig war. Es wurde jedoch ein Leistungsabfall im räumlichen Arbeitsgedächtnis festgestellt (Coull et al., 1996).

Objekt-versetzte und räumlich verzögerte Wiedererkennungsaufgabe

Es gibt noch weitere Arbeitsgedächtnistests, wie etwa die Objekt-versetzte oder die räumlich verzögerte Wiedererkennungsaufgabe. Jeder Versuch beinhaltet bei allen Bedingungen:

- 1) eine Arbeitsanleitung, die für 3000 ms gezeigt wird,
- 2) eine Aufgabenverzögerung von 3000 ms bestehend aus einem leeren Bildschirm mit einem Kreuz in der Mitte,
- 3) das Zeigen von drei Beispielimpulsen, welche für 1000 ms gezeigt werden und in verschiedenen der 24 möglichen Positionen am Bildschirm erscheinen,
- 4) eine weitere Arbeitsgedächtnisverzögerung von 9000 ms, bei der auf dem Bildschirm nur ein Kreuz erscheint,
- 5) eine Präsentation eines Test-Impulses für 3000 ms in einer der möglichen 24 Positionen,
- 6) und ein Intertrial Intervall (ITI) von 3000 ms mit einem Kreuz in der Mitte eines leeren Bildschirms (Abb. 6).

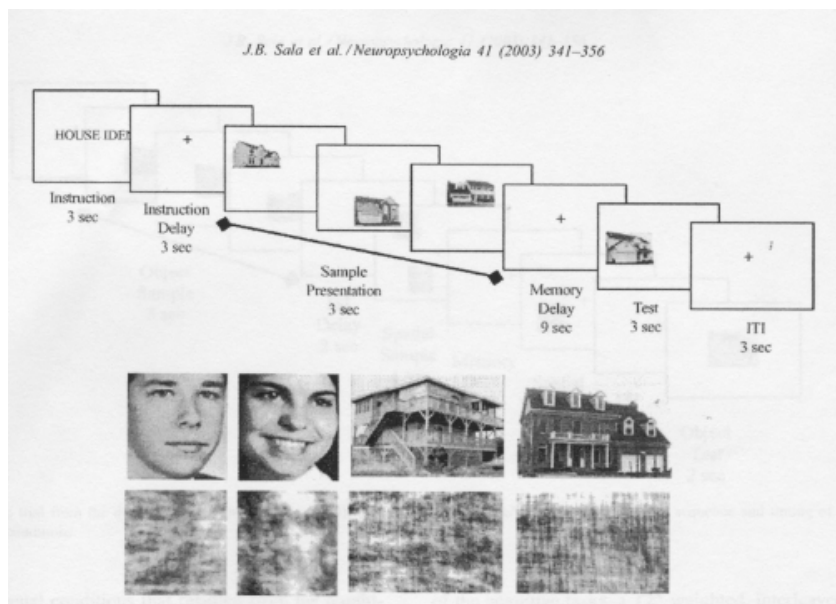
Der Versuchsperson wurde mitgeteilt welche Abbildung sich im Beispiel während der Verzögerungszeit gemerkt werden musste (Gesicht, Haus Position oder gar nichts) (Sala et al., 2003).

Bei jedem Durchgang, bei dem sich Gesichter gemerkt werden mussten, waren die drei Beispielgesichter entweder männlich oder weiblich mit einem

dazugehörigen Testgesicht des gleichen Geschlechts. Bei jedem Durchgang, bei dem sich verschiedene Häuser gemerkt werden mussten, waren die drei Beispielhäuser in einem alltäglichen Architekturstil mit einem Testhaus im gleichen Architekturstil zu sehen. Bei dem Durchgang des räumlichen Tests wurde kein Objekt wiederholt (Beispiel oder Test) (Sala et al., 2003).

Die Testpersonen wurden angewiesen, entweder den rechten oder linken Knopf (ja oder nein) zu drücken, wenn das Testbild erschien. Eine positive Antwort auf ein Bild bedeutete, dass eines der Beispielbilder dem Testbild glich (Sala et al., 2003).

Abb. 6: Beispiel für eine Objekt-versetzte und räumlich verzögerte Wiedererkennungsaufgabe (Sala et al., 2003)



Hier wird ein Versuch gezeigt, in dem man die Identität eines Hauses wieder erkennen soll. Die Abfolge und die Zeitwahl sind bei der Hausidentitäts-, Hauspositions-, Gesichtsidentitäts- und Gesichtspositions-Aufgabe gleich. Die untere Abbildung zeigt Beispielbilder, die als Impulsbilder für die Experimente dienen.

Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit

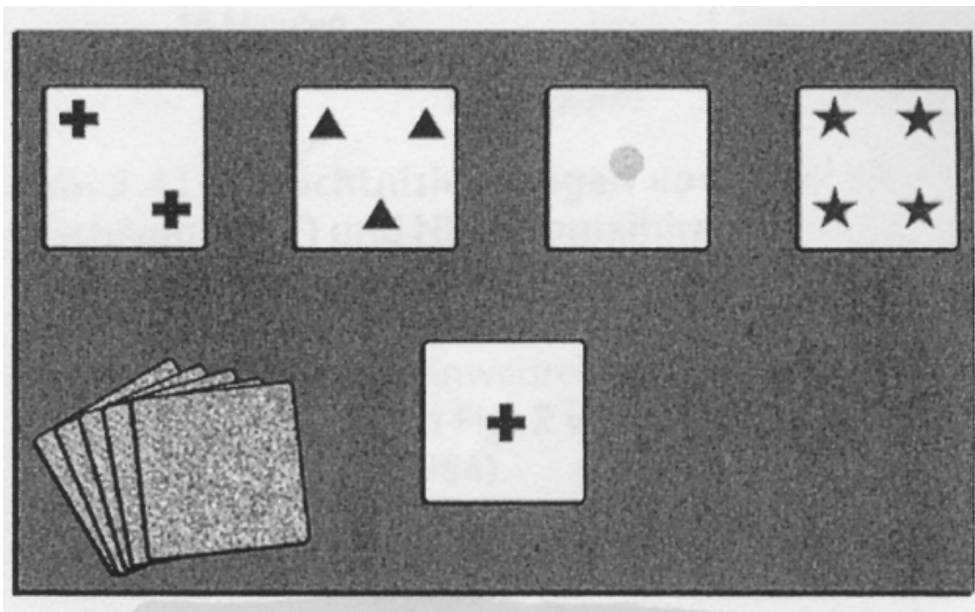
Die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit sind für eine Bewertung und Einordnung anderer intellektueller Leistungen wichtig. Zu den einfachen Tests zählen zum Beispiel das Alphabet rückwärts aufsagen, oder der so genannte

„Serial 7 Test“, bei dem ausgehend von der Zahl 100 in 7-er Schritten rückwärts gezählt wird (Pritzel et al., 2003).

Ein gängiges Verfahren im deutschsprachigen Raum ist etwa der Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2 (neue Version, Birchenkamp, 2002), bei dem alle ‚d’s‘ durchgestrichen werden müssen (aber keine ‚b’s‘ oder ‚p’s‘) über oder unter denen zwei Striche sind (nicht einer oder keiner). Im angloamerikanischen Raum existiert ein ähnlicher Test, der als Trail Marking Test bekannt ist (Pritzel et al., 2003).

Der Wisconsin Card Sorting Test

Abb.7: Wisconsin Card Sorting Test (Pritzel et al., 2003)



Dem Versuchsteilnehmer werden die vier oben abgebildeten Karten gezeigt. Diese unterscheiden sich hinsichtlich dreier Kriterien: Form, Farbe und Anzahl der Symbole. Nacheinanderfolgend wird jeweils eine Karte von dem Stapel aufgedeckt und die Versuchsperson soll sie einem der vier oberen Stapel zuordnen. Dabei muss er immer eines der Kriterien berücksichtigen.

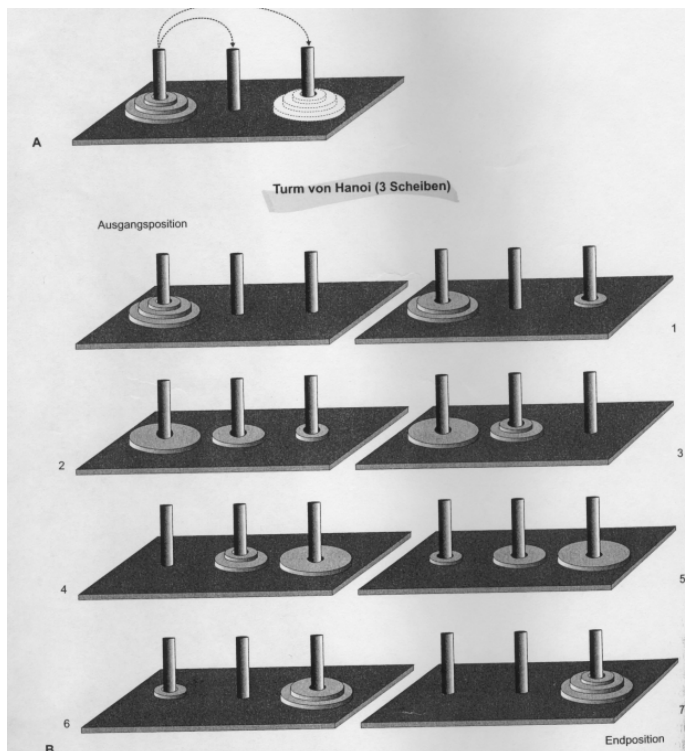
Dem Versuchsteilnehmer werden die vier Karten in der obigen Abbildung gezeigt. Sie unterscheiden sich bezüglich dreier Kriterien, nämlich der Form, Farbe und der Anzahl der Symbole. Vom Stapel wird nacheinander jeweils eine

Karte aufgedeckt, die die Versuchsperson einem der vier oberen Kartenstapel nach einem aktuellen Kriterium (wie Farbe, Form oder Anzahl) zuordnen soll. Welches Merkmal gerade gültig ist, wird dem Teilnehmer nicht mitgeteilt. Er muss es durch negative oder positive Rückmeldung seiner Sortierversuche herausfinden. Werden sechs Karten hintereinander auf den richtigen Stapel gelegt, ändert sich das Sortierkriterium und der Proband muss von neuem versuchen, das richtige Merkmal herauszufinden. Dieses Verfahren dient zur Untersuchung verschiedener exekutiver Funktionen, wie etwa Kategorienbildung, Regelbefolgung, Regeln generieren, kognitive Flexibilität sowie eine etwaige Perseverationstendenz (ein Patient geht nach der vorherigen Regel vor, obwohl ihm eine Änderung der Regel mitgeteilt wurde). Diesen Test gibt es auch als Computerversion (Pritzel et al., 2003).

Turm von Hanoi

Dieser Test ist auch als „Turm von London“ bekannt. Die Aufgabenstellung beim Turm von Hanoi ist es, mehrere (zwischen drei und fünf) konzentrisch auf einen Stab aufgereihte Scheiben mit einer möglichst geringen Anzahl an Zügen und in möglichst kurzer Zeit von einer Seite auf den Stab der Gegenseite zu versetzen. Es darf aber nie eine größere Scheibe über einer kleineren liegen und pro Zug darf nur eine Scheibe bewegt werden. Die bestmögliche Lösung wäre $2^n - 1$ (n = Anzahl der Scheiben) (Pritzel et al., 2003).

Abb. 8: Turm von Hanoi alias Turm von London (Pritzel et al., 2003)



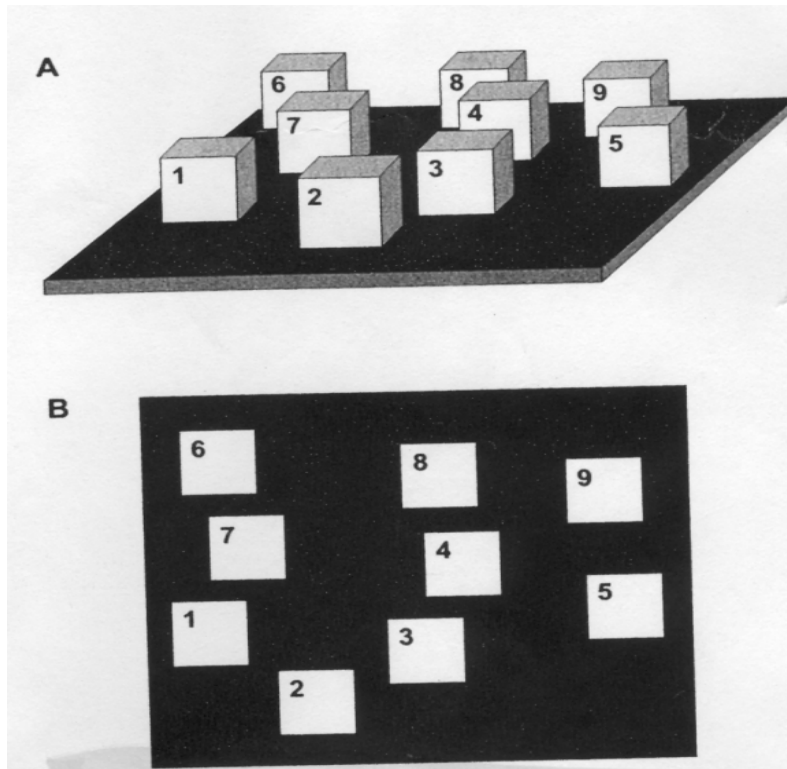
A zeigt die Startposition und die Lösung. B zeigt den bestmöglichen Lösungsweg.

Besonders frontallhirngeschädigte Patienten (aber auch Patienten mit zum Beispiel einem Korsakow-Syndrom) erzielen in Tests, die exekutive Funktionen beanspruchen, keine gute Leistung (Pritzel et al., 2003).

Corsibrett

Das Gedächtnis wird in Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis unterteilt. Daher ist eine getrennte Erfassung notwendig. Zur Überprüfung des Kurzzeitgedächtnisses kann ein simples Wiederholen vorgesprochener Zahlen, die entweder vorwärts oder rückwärts wiederholt werden sollen, erfolgen. Das nennt sich verbale Kurzzeitgedächtnisspanne. Die visuell-räumliche Gedächtnisspanne kann über ein so genanntes Corsi-Brett (siehe Abbildung 7) getestet werden. Der/die VersuchsleiterIn zeigt auf mehrere der insgesamt neun auf einem Brett befestigten Würfel und der Versuchsteilnehmer wiederholt den Vorgang. Gelingt es der Testperson zweimal hintereinander nicht, die vorgezeigte Sequenz zu wiederholen, wird der Versuch abgebrochen (Pritzel et al., 2003).

Abb. 9: Corsibrett (Pritzel et al., 2003)



Das Corsibrett in perspektivischer Ansicht (A) und in Aufsicht (B). Der Patient soll die Würfel, die zuvor der Versuchsleiter mit dem Finger berührt hat, in der gleichen Reihenfolge - wie vorgezeigt - berühren.

Go/NoGo-Test

Dieser Test soll die Fähigkeit der Unterdrückung einer Reaktion bei unbedeutenden Reizimpulsen überprüfen. Fimm (1989) bewies, dass ein bestimmter Faktor für die Parameter des Go/NoGo-Tests existiert. Er nannte ihn Reaktions-Selektionsleistung.

Als Beispiel dienen etwa fünf Quadrate mit unterschiedlichen Mustern (siehe Abb. 8), von denen zwei als kritisch definiert werden. Das heißt, es soll eine Reaktion auf einen Reiz erfolgen (Daumann, J., 2002).

Abb. 10 :



Auszug der Instruktion des Go/No-Go Tests (Zimmermann und Fimm, 1993)

1.2.2 Funktionelle bildgebende Verfahren

PET

Die Positronen-Emissions-Tomographie erlaubt eine Darstellung des gesamten Gehirns. Sie basiert auf den Gesetzmäßigkeiten des Protonenzerfalls. Dabei treten instabile neutronenarme Atomkerne durch radioaktiven β -Zerfall in einen stabileren Energiezustand über. Hierbei wandelt sich ein Proton in ein Neutron um. Durch diesen Vorgang werden ein Positron und ein Neutrino freigesetzt. Das Neutrino fliegt als masseloses, elektrisches Teilchen ungehindert davon, während das elektrisch positiv geladene Positron mit der umgebenden Materie in Wechselwirkung tritt. Es kommt daher zum Zusammenstoß mit einem der Elektronen, die die Atomhülle umgeben. Dabei wandeln sich beide Teilchen in elektromagnetische Strahlung um. Diese zerfallen und es entstehen zwei Photonen die in entgegengesetzte Richtung, also mit dem Winkel von 180° zueinander, ausgesandt werden.

PET-Verfahren besitzen ein sehr gutes räumliches Auflösungsvermögen, das mit den modernsten Geräten der funktionellen Kernspintomographie mithalten kann. Besonders bei Patienten mit degenerativen Erkrankungen wie etwa

Morbus Alzheimer werden mit Hilfe von FDG-PET Veränderungen des Hirns gut untersucht. Die Fluoro-Deoxy-Glucose-PET (FDG-PET) stellt Hirnschäden schon in einem sehr frühen Stadium fest. Man kann bei dieser Methode eine mögliche Besserung etwa auf Grund von Pharmaka oder einer Verhaltenstherapie feststellen (Pritzel et al., 2003).

SPECT

Im Gegensatz zu PET benötigt die Single-Photon-Emission-Computed Tomography keinen großen technischen und finanziellen Aufwand eines Zyklotrons zur Herstellung von radioaktiven Substanzen mit einer kurzen Halbwertszeit. Sie basiert auf einfacheren, dafür aber auch ungenaueren, weniger empfindlichen Verfahren. Es werden γ -Strahlen emittiert, welche dann mit speziellen Kameras aus unterschiedlicher Richtung gemessen werden. Dieses Verfahren dient primär dazu, einen verminderten Glukosestoffwechsel im Gehirn, welcher bei degenerativen Erkrankungen vorkommt, zu messen (Pritzel et al., 2003).

fMRI

Die funktionelle Kernspintomographie (auf Englisch: functional magnetic resonance imaging, fMRI) ist eine auf der Magnetresonanztomographie basierende Methode. Hier werden sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins der roten Blutkörperchen, die sich in den Hirngefäßen befinden, zu Nutze gemacht. Eine Aktivierung von Kortexarealen hat eine Erhöhung des Stoffwechsels zur Folge. Das aktivierte Areal reagiert daraufhin mit einer deutlichen Erhöhung des Blutflusses. Demzufolge wird die Konzentration von oxygeniertem im Vergleich zu desoxygeniertem Hämoglobin gesteigert. Das hat eine Signaländerung zur Folge. Dadurch erhält man ein indirektes Maß der neuronalen Aktivität.

Diese Methode hat für Patienten den Vorteil, dass sie frei von radioaktiven Belastungen ist. Ein weiterer Nutzen beruht in der erhöhten Geschwindigkeit der Messung im Vergleich zu PET. Ein Nachteil ist bei diesem Verfahren allerdings die stärkere Empfindlichkeit des fMRIs gegenüber dem PET.

Knochen- und Hohlraumbereiche im Kopf beeinträchtigen das Erscheinungsbild des Gehirns. Ebenso stellen Kopfbewegungen des Probanden ein Problem dar, was zu störenden Mustern führen kann (Pritzel et al., 2003).

Exkurs: Neuronaler Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeit und Wachzustand

Aufmerksamkeit

Obwohl eine genaue Definition der Aufmerksamkeit und des Wachzustandes unvollständig ist, wird generell angenommen, dass beide unterschiedliche Vorgänge sind. Die Aufmerksamkeit ist jedoch die einfachste Bezeichnung als entsprechende Speicherverteilung und Verarbeitung diverser Reize. Vor über 100 Jahren gab William James (1890) an, dass „jeder weiß, was Aufmerksamkeit ist. Es beherrscht den Verstand in einer klaren und lebendigen Art...“. Dieses Zitat verursachte viele Nachforschungen bezüglich der Aufmerksamkeit, am wahrscheinlichsten wegen der Erfassung des Wesentlichen der Aufmerksamkeit ohne wissenschaftliche Fachbegriffe. Es wird jedoch angenommen, dass Aufmerksamkeit einige Teilprozesse beinhaltet, bei denen jeder einzelne an einem Anreiz in unterschiedlichen Arten teilnehmen kann. Der Begriff „Anreiz-Impuls“ steht hier in Verbindung mit Objekten, Positionen und sogar Augenblicken, die sich auf die Zeit beziehen. Der Begriff Aufmerksamkeit kann ziemlich umfassend in 4 Teilbereiche gegliedert werden:

- a) Aufmerksamkeitsbezogene Orientierung (die einfache Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf einen bestimmten Anreiz),
- b) Gezielte (selektive oder gebündelte) Aufmerksamkeit (bevorzugen eines Anreizes gegenüber eines anderen)
- c) Geteilte Aufmerksamkeit (geteilte Aufmerksamkeit zwischen 2 oder mehreren unterschiedlichen Anreizen)

- d) und ununterbrochene Aufmerksamkeit (sich auf einen Reiz über eine längere Zeitdauer hinweg zu konzentrieren).

Viele Forscher würden auch die räumliche Aufmerksamkeit als einen der wichtigsten Teilprozesse anführen. Die räumliche Aufmerksamkeit kann jedoch auch als Unterkategorie eines jeden vorher genannten Teilbereiches angesehen werden. Ein weiterer erwähnenswerter Punkt wäre, dass die Aufmerksamkeit verteilt durch Raum *und* Zeit ist. Während die räumliche Verteilung der Aufmerksamkeit ziemlich gut erforscht ist, trifft das auf die zeitliche Verteilung leider noch nicht zu (Coull, 1998).

Wachzustand

Der Wachzustand kann als Zustand der physiologischen Reaktivität der Versuchsperson festgelegt werden (Eysenck, 1982; Cohen, 1993; Robbins und Everitt, 1995), die sich von Schlaf bis hin zu Erregung oder Panik erstreckt. Jedoch sollte der Wachzustand nicht als ein allumfassendes einheitliches Konstrukt betrachtet werden. Broadbent (1971) und Eysenck (1982) haben verschiedene Theorien vorgeschlagen, die einen Mechanismus befürworten, der aus zwei Ebenen besteht. Im Wesentlichen kann ein passiver, physiologischer Wachzustand auf niedrigem Level produktiv durch einen kognitiven, sich auf einem höheren Level befindenden, Wachzustand verändert werden. Je größer die Schwankungen im Wachzustandslevel des ersten Systems (z. B. durch Lärm oder Schlafmangel) sind, desto stärker versucht das zweite System im Bestreben nach einer Aufrechterhaltung des optimalen Wachzustandes diese Schwankungen auszugleichen. Robbins (1984) hat experimentelle Beweise behandelt, die vermuten lassen, dass diese zwei Mechanismen durch entsprechende dopaminerge und noradrenerge Wirkungsmechanismen gesteuert werden (Coull, 1998).

Neuronale Substrate des Psychostimulantien-induzierten Wachzustandes

Psychostimulantien beeinflussen eine Vielfalt an kognitiven, emotionalen und motorischen Vorgängen. Ausgiebige Nachforschungen innerhalb der letzten 30 Jahre haben einen beachtlichen Einblick in die neurobiologischen Mechanismen geliefert, welche den verstärkenden, bewegungsaktivierenden und Stereotyp-induzierenden Handlungen dieser Mittel zu Grunde liegen. Die den Wachzustand verbessernden Eigenschaften der Psychostimulantien sind ein bedeutender Grund der verbreiteten Anwendung und des Missbrauchs. Außerdem besteht ein enger Zusammenhang zwischen Wachzustand und emotionalen Vorgängen (Bindra, 1968; Pribram und McGuinness, 1975). Angesichts der bekannten Eigenschaft der Verbesserung des Wachzustandes überrascht es, dass bezüglich der neuralen Vorgänge, die dem künstlich verursachten Wachzustand zu Grunde liegen, wenig bekannt ist (Berridge, 2006).

Neurobiologie des Wachzustandes

Der Begriff „Wachzustand“ bezieht sich typischerweise auf den Umfang in dem ein Organismus sensibel ist und/oder auf Information aus der Umgebung reagiert (Pribram und McGuinness, 1975). Innerhalb des Schlaf-Wach-Zyklus wurden große Schwankungen in der Empfindsamkeit der sensorischen Information beobachtet (Pfungst et al., 1977; Bushnell et al., 1981). Weiters ist während des Wachseins die Empfindlichkeit gegenüber Umgebungseinflüssen ebenfalls sehr unterschiedlich. Das reicht von jeweiliger Unaufmerksamkeit/Unempfindlichkeit mit Schläfrigkeit bis hin zur Überempfindlichkeit (Hypersensibilität) mit starkem Wachzustand (Davis, 1997; Aston-Jones et al., 1998).

Verhaltensänderungen im Wachzustand werden von Änderungen in neuronalen Aktivitäten im basalen Vorderhirn, die via elektroenzephalographischer Signale (EEG) dargestellt werden können, begleitet (Makeig und Inlow, 1993; McCormick und Bal, 1997).

Zahlreiche Anordnungen wurden entdeckt, die sich an der Anordnung des EEG und/oder der Verhaltensaktivität, einschließlich des Gehirnstamms (d. h.

noradrenerg, serotonerg, cholinerg, usw.) und des basalen Vorderhirns beteiligen (O'Donnell, 2003; Berridge und O'Neill, 2001; Sutcliffe und de Lecea, 2002).

Noradrenerge und serotonerge Modulation des Verhaltensstatus

Die Stimulantien erhöhen den extrazellulären Level von Noradrenalin, Dopamin und in unterschiedlichem Ausmaß auch Serotonin. Der qualitative und quantitative neurochemische Einfluss dieser Arzneien ist abhängig von der Dosis und der Identität des Mittels (Kuczenski und Segal, 1994). Kokain zum Beispiel beeinflusst die serotonerge Erregungsübertragung zwischen den Nervenzellen stark, wohingegen Amphetamin den extrazellulären Serotonin-Level nur in ziemlich hohen Dosen beeinflusst und Methylphenidat - unabhängig der Höhe der Dosis - kaum Einfluss auf den Serotoninpegel nimmt (Kuczenski und Segal, 1997). Zusammengefasst zeigen diese Beobachtungen, dass eine erhöhte serotonerge Erregungsübertragung zwischen den Nervenzellen nicht der wesentlichste Vorgang ist, der den Wachzustand verbessernden Wirkungen von Psychostimulantien zu Grunde liegt. Aber sie trägt bestimmt zu einer Verbesserung des Wachzustandes bei (Berridge, 2006). Vorausgesetzt, dass alle Psychostimulantien die noradrenerge und dopaminerge Erregungsübertragung zwischen den Nervenzellen zum Ziel haben, stellt sich die Frage, ob nun Noradrenalin oder Dopamin Einfluss auf den Wachzustand nehmen. Angesichts der Beteiligung des Neurotransmittersystems im Verhalten (oder einem anderen Vorgang) gibt es zwei mögliche Ansätze. Der erste behandelt die Auswirkungen der Aktivitätserhöhung der Neurotransmitter, wohingegen der zweite die Auswirkungen einer Hemmung dieses Neurotransmitters untersucht. Jeder Denkansatz befasst sich mit wesentlichen Fragestellungen. An erster Stelle wird das Ausmaß erforscht, in dem ein Neurotransmitter eine ausreichende Veränderung im Verhalten verursacht. Zweitens wird untersucht, inwiefern ein Neurotransmitter notwendig für die Aufrechterhaltung des Verhaltensstatus ist. Oft hat eine Inaktivierung eines beliebigen einzelnen Systems kaum Auswirkungen auf den Schlaf-Wach-Status. Das lässt annehmen, dass negative

Auswirkungen neurotransmitter-selektiver Antagonisten und/oder Läsionen im Schlaf so wie im Wachzustand vorsichtig gedeutet werden sollten (Berridge, 2006).

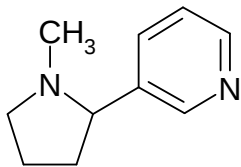
Trotz der gut dokumentierten den Wachzustand verbessernden Wirkungen ist überraschenderweise hinsichtlich der mitwirkenden neuralen Mechanismen nur wenig bekannt. Verfügbare Beweise zeigen bedeutende den Wachzustand fördernde Einwirkungen von Noradrenalin und Dopamin, die Einfluss innerhalb verschiedener sich unter der Hirnrinde befindlichen (subkortikaler) Bereiche haben, wie etwa der mediale septale Bereich oder der mediale präoptische Bereich. Auf Grund von Stimulantien, die den Noradrenalin- und Dopamin-Efflux erhöhen, zeigen diese Beobachtungen eine wichtige Rolle Dopamins und Noradrenalins in den subkortikalen Bereichen im durch Stimulantieninduzierten Wachzustand. Passend zu dieser Hypothese scheint dieser künstlich erzeugte Wachzustand in engem Zusammenhang mit durch Arzneimittelinduzierten Schwankungen im Noradrenalin- und Dopamin-Efflux innerhalb dieser subkortikalen Bereiche zu stehen. Des Weiteren besitzt Amphetamin starke den Wachzustand fördernde Auswirkungen, wenn es direkt in die subkortikalen Bereiche infundiert wird. Zusammengefasst deuten die verfügbaren Beweise an, dass ein durch Psychostimulantieninduzierter Wachzustand den Auswirkungen des Noradrenalins und des Dopamins innerhalb eines weit verbreiteten Netzwerkes subkortikaler Bereiche unterliegt (Berridge, 2006).

2. Phytopharmaka, ätherische Öle und ihre Auswirkung auf das Arbeitsgedächtnis

2.1. Auswirkungen von Nikotin auf das Arbeitsgedächtnis

Nikotin ist ein cholinerges Agonist mit stimulierenden Eigenschaften. Die Verabreichung von Nikotin bewirkt eine Steigerung der kognitiven Funktionen in Versuchstieren und auch in Menschen (Levin et al., 2006). Die Auswirkungen von Nikotin machen sich vor allem in den psychomotorischen Funktionen, in der visuellen Aufmerksamkeit und im Bereich des Gedächtnisses bemerkbar (Heishman, 1998; Newhouse et al., 2004).

Abb. 11: Nikotin



Nikotin

Die Studie von Grobe et al. (1998) betrachtet etwa den umgebungsbedingten Zusammenhang, in dem sich der Nikotinkonsum auf die Leistung des Kurzzeitgedächtnisses auswirkt (auch Arbeitsgedächtnis-Leistung genannt). Männlichen und weiblichen Rauchern (n=12, über Nacht ohne Tabak-Konsum) und Nichtrauchern (n=11) wurde Nikotin (20µg/kg) und Placebo (0µg/kg) in einer einheitlichen Dosis durch einen Nasenspray an unterschiedlichen Tagen verabreicht. Die Teilnehmer wurden nach einer Variante des Sternberg's (1966) „memory search task“ getestet. Jeder Durchgang beginnt in diesem Test mit der Präsentation eines vierteiligen Wortsets, das sich der Versuchsteilnehmer merken soll. Anschließend wird ein Testwort gezeigt. Der Versuchsteilnehmer muss nun angeben, ob das gezeigte Wort zu der vorhin gezeigten Wortgruppe passt oder nicht. In der Studie von Grobe et al. (1998) wurden bei dieser

Gedächtnisaufgabe akustische Umgebungsgeräusche abgespielt. Verbesserungen in der Arbeits-Gedächtnisleistung bei Nikotinkonsum wurden in erster Linie bei Rauchern bei ablenkenden Reizen entdeckt. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass Umgebungsbedingungen, wie die Anwesenheit von ablenkenden Geräuschen, eine wichtige Rolle bei den Auswirkungen von Nikotinkonsum spielen könnten (Grobe et al., 1998).

Nikotincholinerge Systeme im Gehirn wurden sehr oft bei bedeutenden psychischen Krankheiten wie etwa der Alzheimer'schen Krankheit (AD), Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitäts-Krankheit (ADHD), oder Schizophrenie miteinbezogen. Klinische Versuche und Tierstudien unterstützen die Theorie, dass das zentrale nikotinerge System eine wichtige Rolle in Lernprozessen, Gedächtnis- und Wahrnehmungsvorgängen spielt. Nikotin ist der Prototyp eines Nikotin-Acetylcholin Rezeptoragonists (nAChR), der unter Umständen direkt auf die Aufmerksamkeit einwirkt. Er interagiert auch mit dem präsynaptischen nAChR um die Freisetzung von ACh, Glutamat, Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, und γ -Aminobuttersäure zu ermöglichen. Diese eben genannten Neurotransmitter werden mit Lernvorgängen und Gedächtnisleistungen in Verbindung gebracht (Samuels, 1998; Wonnacott, 1997). In verschiedenen Versuchen wurde erwiesen, dass Nikotin die Eigenschaft besitzt, die Aufmerksamkeit zu erhöhen und so effektiver zu lernen (Levin und Simon, 1998). Nikotin und nikotinähnliche Stoffe scheinen neuroprotektive Eigenschaften zu besitzen, welche möglicherweise durch eine Stimulation des 7α -Nikotinrezeptors herbeigeführt werden. Salomon und seine Kollegen (1996) erbrachten den Beweis, dass Nikotin die Anlagerung von β -Amyloid-Plaques in vitro verhindert. Nikotin kann Personen mit psychischen Krankheiten als Skinpatch oder als Injektion verabreicht werden. Auf diesem Weg entfaltet es seine Wirksamkeit und würde als mögliche Behandlungsstrategie für eine Verbesserung der Wahrnehmung in Frage kommen. Dabei soll die Wirksamkeit einer Nikotinbehandlung an unterschiedlichen Teilnehmergruppen gezeigt werden, wie etwa erwachsenen Nichtrauchern, Alzheimer-Patienten, Patienten, die an Schizophrenie leiden,

und Erwachsenen mit ADHD. Auch Tiermodelle können verwendet werden, um die Auswirkung einer Nikotinbehandlung an der Wahrnehmung zu demonstrieren. Dass Mechanismen von nikotinerger Einfluss an Tiermodellen mit Hilfe von selektiven Nikotinliganden, lokaler Infusion und Läsionen untersucht werden können, ist von wesentlicher Bedeutung. Experimentelle Tierstudien sind für die anfängliche Einschätzung der Wirkung neuer nikotinerger Arzneimittel sehr wichtig. Parallel durchgeführte klinische und experimentelle Tiermodelle erbringen gegenseitig wichtige Informationen für die Entwicklung einer nikotinerger Therapie zur Behandlung einer kognitiven Fehlfunktion (Rezvani et al., 2000).

Gesunde erwachsene Nichtraucher

Die Auswirkungen von Nikotin auf die Aufmerksamkeit können an gewöhnlichen Nichtrauchern untersucht werden. Diese Art der Untersuchung umgeht das Problem, dass Raucher Entzugsserscheinungen durch Nikotin erleiden. Daraus würde sich bei Rauchern sonst eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit ergeben (Hatsukami et al., 1989), die unter Umständen die Auswirkungen von Nikotin auf die Aufmerksamkeit verfälschen könnte. Warburton und seine Arbeitsgruppe entdeckten bei Rauchern durch Nikotinzufuhr eine kognitive Verbesserung (Warburton, 1992). Es stellt sich jedoch die Frage, ob Nikotin die Aufmerksamkeit bei gewöhnlichen Nichtrauchern, die kein vorangegangenes Aufmerksamkeitsdefizit aufweisen, verbessern würde. Folglich scheint es am effektivsten, die Auswirkungen von Nikotin ohne die möglichen Folgen von Entzugsserscheinungen in Studien an gewöhnlichen Nichtrauchern zu untersuchen (Rezvani et al., 2000).

Im Bestreben, die Auswirkungen einer transdermalen Nikotingabe auf die Aufmerksamkeit zu erforschen, wurden erwachsenen Nichtrauchern ohne ADHD Symptomen entweder Placebo oder 7 mg/Tag Nikotinpatches (NicoDerm, SmithKline Beechham, Philadelphia) während einer Dauer von 4.5 Stunden in einer morgendlichen Session verabreicht (Levin, 1998). Diese Dosis wurde gewählt, um die Nebenwirkungen von Übelkeit und Schwindel bei den

Nichtrauchern zu minimieren. Methoden der Untersuchung beinhalten das Profil des Stimmungsstatus, Conners computerisierten Performance Test der Aufmerksamkeit (CPT) (Conners et al., 1996) und eine computerisierte Zeitrasterungsaufgabe. In Conners CPT zeigen die Fehler durch Unterlassen (nicht antworten), dass Schwankungen der Antwortdauer empfindlich in Bezug auf die permanente Aufmerksamkeit sind. Es tritt somit eine erhöhte Fehlerquote in der Aufmerksamkeit auf. Fehler (antworten wenn man sich zurückhalten soll) entstehen leicht durch Impulsivität (z. B. das Ausmaß der Reaktionshemmung). Die Ergebnisse zeigten, dass die Gabe von 7 mg/Tag durch einen transdermalen Nikotinpatch die Anzahl der Fehler durch Unterlassen in der CPT Aufgabe wesentlich herabsetzt. In dieser Studie war kein nikotin-verursachter Anstieg an Fehlern durch Impulsivität zu erkennen. Das erbringt den Beweis, dass eine durch Nikotininduzierte Verminderung von Fehlern durch Unterlassen nicht die Folge einer Veränderung der Antwortstrategie war, um eine erhöhte Antwortrate zu erzielen (Levin et al., 1998b). Ebenso wurde herausgefunden, dass eine Nikotinpatch-Behandlung die Schwankungen in der Dauer der Antwort erheblich verkürzt und die gesamte Aufmerksamkeit verbessert. Es war jedoch keine bedeutende Auswirkung des Nikotinpatches auf die Reaktionszeit beim CPT zu erkennen (Rezvani et al., 2000).

Generell soll diese Studie zeigen, dass eine Nikotinzufuhr über einen transdermalen Patch die Aufmerksamkeit in Nichtrauchern deutlich verbessert, die kein vorhergehendes Aufmerksamkeitsdefizit aufweisen. Diese Ergebnisse stimmen mit jenen anderer klinischer Studien überein, welche bei unterschiedlichen Krankheiten wie etwa bei Alzheimer (AD) (Sahakian und Jones, 1991), ADHD (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom) (Conners et al., 1996) und Schizophrenie (Levin et al., 1996e) eine Nikotininduzierte Verbesserung der Aufmerksamkeit aufwiesen. Nikotinbedingte Gedächtnissteigerungen traten auch bei unbeeinflussten Erwachsenen auf. Diese Auswirkung wurde bei Aufgaben, die das Gedächtnis stärker beanspruchten, deutlich gezeigt (Rusted et al., 1998). Besonders eine

Steigerung der Gedächtnisleistung wurde durch eine Nikotingabe erzielt (Colrain et al., 1992).

Experimentelle Tierstudien

Tierstudien haben sich nicht nur für die Überprüfung von neuen Nikotinpräparaten als nützlich erwiesen, sondern sie tragen auch einen wesentlichen Teil zum Verständnis des Mechanismus der nikotininduzierten kognitiven Leistungssteigerung bei.

Sowohl eine plötzliche als auch eine chronische Nikotinverabreichung zeigen eine Steigerung der Gedächtnisfunktion in Ratten im „Radial arm“-Labyrinth. Dieser Test besteht meistens aus einem 8-armigen Brett. An manchen Enden befindet sich Futter für die Tiere. Die Testtiere – in dem Fall Ratten – werden darauf trainiert, dass sich immer im gleichen Arm des Bretts Futter befindet. Durch die Schnelligkeit des „Lernens“ der Position des Futters können Rückschlüsse auf das Lernverhalten der Tiere gezogen werden.

Der Test ist ein Standard-Test und eine empfindliche Methode um die Arbeitsgedächtnisleistung herauszufinden. Das Arbeitsgedächtnis ist als Gedächtnis mit wechselnden Inhalten definiert, im Gegensatz zum *Kontroll*-Gedächtnis, das als Gedächtnis mit unveränderlichen Inhalten bezeichnet wird (Levin et al., 1996c). Das Arbeitsgedächtnis kann vom *Kontroll*-Gedächtnis im „Radial arm“-Labyrinth insofern unterschieden werden, als man immer in die gleichen „Arme“ Futter am Anfang jedes Durchgangs legt. Wählt das Versuchstier einen mit Futter gefüllten Arm, wird das dem Arbeitsgedächtnis zugeschrieben. Wählt es jedoch einen Arm ohne Köder, wird das dem *Kontroll*-Gedächtnis zugeschrieben. Neben einem „8-arm Radial“-Labyrinth ist auch ein „16-arm-Radial arm“-Labyrinth üblich, um Arbeits- und *Kontroll*-Gedächtnis abzuschätzen. Dieses Verfahren wird verwendet, um die Wirksamkeit einer durch Nikotinverursachten Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses ohne jegliche Auswirkungen auf das *Kontroll*-Gedächtnis zu zeigen (Levin et al., 1997b). Die Befüllung von 12 der 16 Arme stellt eine schwierige Arbeitsgedächtnis-Aufgabe für die Tiere dar. Die vier unbefüllten Arme dienen zur Einschätzung des *Kontroll*-Gedächtnisses (Rezvani et al., 2000).

Akute Nikotingabe und Gedächtnis

Nach einem Standard 18-er Durchgang-Training im „16-arm radial“-Labyrinth wurde den Ratten subkutan entweder eine Salzlösung oder eine Dosis von 0.2 mg/kg Nikotin injiziert. 20 Minuten später wurde dann ihre Leistung untersucht. In sechs getrennten Studien wurde herausgefunden, dass eine einzelne Dosis von 0.2 mg/kg Nikotin 20 Minuten vor Testbeginn subkutan verabreicht die Leistung des Arbeitsgedächtnisses deutlich verbesserte (Levin et al., 1997b).

Ebenso wurde herausgefunden, dass eine plötzliche Gabe mit anderen selektiven Nikotinagonisten, wie etwa Isonikotin, Norisonikotin (Levin et al., 1999b), Dimethylaminoethanol (Levin et al., 1995), AR-R 17779 (Spiro(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin-2'-on) (Levin et al., 1998a), oder Epibatidin (Levin et al., 1996d) zu einer deutlichen Steigerung der Gedächtnisleistung führt (Levin und Simon, 1998).

Chronischer Gebrauch von Nikotin und Gedächtnis

Nach einem Standard 18-er-Durchgangstraining im „radial arm maze“ wurde den Ratten subkutan eine osmotische kleine Pumpe implantiert. Diese setzte 5 mg/kg/Tag Nikotin oder das gleiche Volumen einer Salzlösung für 28 aufeinander folgende Tage frei. Einer anderen Versuchsgruppe von Ratten wurde eine Nikotindepotform verabreicht, das 12 mg/kg/Tag in 21 aufeinander folgenden Tagen freisetzte. In sieben unterschiedlichen Studien wurde herausgefunden, dass eine chronische Verabreichung von 5 und 12 mg/kg/Tag Nikotin zu einer deutlichen Gedächtnisleistung in erwachsenen weiblichen Ratten im „8-arm radial“-Labyrinth führte (Levin und Levin 1997a). Jedoch bewirkte nur die höhere Dosis von 12 mg/kg/Tag sogar noch 2 Wochen nach der Beendigung der Nikotinfreisetzung einen anhaltenden Effekt (Rezvani et al., 2001).

Des Weiteren wurde erwiesen, dass Gedächtnisfortschritte, die durch eine chronische Nikotinbehandlung hervorgerufen wurden, durch zusätzliche chronische Gabe vom Nikotinantagonist Mecamylamin (Levin et al., 1993a)

verhindert werden können. Dieser Effekt wird jedoch nicht bei einer einmaligen Verabreichung erzielt (Levin und Rose, 1990).

Eine chronische Nikotingabe kann ebenso Arbeitsgedächtnisfehlfunktionen beheben, die in der Folge von Läsionen der Fimbria und der medialen basalocortikalen Projektion entstanden sind (Levin et al., 1993b). Jedoch scheint es, dass eine chronische Nikotinzufuhr die Leistung des Arbeitsgedächtnisses in älteren Ratten nicht unterstützt. Die Ursache dafür könnte die Reduzierung funktionaler Nikotinrezeptoren in Folge des Alters der Tiere sein (Arendash et al., 1995).

Einerseits wurde entdeckt, dass Nikotin in einigen Studien die Leistung des Arbeitsgedächtnisses verbessert. Andererseits fand man jedoch heraus, dass Nikotin das räumliche Arbeitsgedächtnis beeinträchtigt, aber keine Auswirkungen auf die räumliche Aufmerksamkeit zeigt. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Nikotin möglicherweise die dorsolaterale präfrontale Funktion beeinträchtigen könnte, so wie es schon bei der räumlichen Arbeitsgedächtnis-Aufgabe in jungen Rauchern herausgefunden wurde. In der Studie von Park et al. (2000) wurden nun die Auswirkungen von Nikotin auf das räumliche Arbeitsgedächtnis und die räumliche selektive Aufmerksamkeit in gesunden jungen Rauchern untersucht.

Derzeit gibt es noch keine übereinstimmenden Ergebnisse der Nikotinwirkungen auf cognitive Funktionen.

Eine chronische Nikotinverabreichung verursacht eine deutliche Leistungssteigerung des Arbeitsgedächtnisses in Ratten (Levin et al., 1996), aber bei Affen zeigen cholinerge Agonisten keine positiven Auswirkungen auf das Arbeitsgedächtnis (Rupniak, 1992). Bei Menschen könnte es sein, dass Nikotin das Arbeitsgedächtnis auch nicht beeinflusst (Jones et al., 1992). Demzufolge scheint es, dass die Wirkung cholinерger Agonisten unter den Spezies variieren (Rupniak et al., 1991, Bartus und Johnson, 1976).

Es könnte sein, dass Nikotin auf die kognitiven Funktionen über eine Aktivierung der nikotinergen cholinergen Rezeptoren wirkt, aber ebenso besteht eine Interaktion mit anderen Neurotransmittersystemen. Zusätzlich zu den Auswirkungen an den cholinergen Synapsen verursacht Nikotin eine Freisetzung von Dopamin in der Basal Ganglia und im Nucleus accumbens (z. B. Pidoplichko et al., 1997). Demzufolge wirkt Nikotin in zahlreichen Gehirnbereichen synergistisch mit Dopamin (Brazell et al., 1990; Court et al., 1998). Nikotin interagiert ebenso mit dem serotonergen System (Steckler und Sahgal, 1995).

Es ist jedoch sehr schwierig, die Auswirkungen von Nikotin auf das Kurzzeitgedächtnis mittels verschiedener Studien auf Grund unterschiedlicher Studienmethoden zu vergleichen. Die Problematik wird zusätzlich dadurch erschwert, dass sich die Definition des Arbeitsgedächtnisses innerhalb dieser Studien unterscheidet (Park et al., 2000).

Aufbau der Studie von Park et al., (2000)

Teilnehmer

21 Raucher (11 Männer) und 19 Nichtraucher (7 Frauen) wurden für eine Studie von Park et al. (2000) ausgewählt. Es gab weder einen Unterschied im Durchschnittsalter zwischen Raucher und Nichtraucher, noch einen Unterschied in den Ausbildungsjahren zwischen den beiden Versuchsgruppen. Die Teilnehmer wiesen kein Auftreten geistiger Krankheiten, Kopfverletzungen oder illegalem Drogenkonsum in ihrer Familiengeschichte auf. Kein Teilnehmer nahm zu diesem Zeitpunkt Medikamente. Die Raucher konsumierten im Durchschnitt seit 2.9 Jahren Zigaretten. Der Durchschnitt der täglich gerauchten Zigaretten betrug 15.6 Stück. Allen Teilnehmern wurde ein Informationsblatt ausgehändigt und sie wurden für ihren Zeitaufwand entlohnt (Park et al., 2000).

Forschungsdesign

Die Raucher wurden gebeten, 24 Stunden vor den Testdurchgängen keine Zigaretten zu konsumieren. Raucher und Nichtraucher wurden um 9 Uhr vormittags getestet. Der Versuchsleiter überprüfte die ausgewählten Teilnehmer

auf morgendlichen Nikotinkonsum. Diejenigen, die konsumiert hatten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Teilnehmer kamen pünktlich zum Labor und füllten ein Informationsblatt aus. Anschließend wurden die Tests durchgeführt. Die Raucher betraten das Labor in einem nikotinarmen Zustand (OFF1 condition). Alle Teilnehmer führten innerhalb von 1.5 Stunden 3 Testsequenzen aus (Park et al., 2000).

Nach der ersten Testsequenz (Block A) sollten die Raucher eine Zigarette konsumieren (8mg Nikotin). Unmittelbar nach der Nikotineinnahme wurden die Raucher im zweiten Block (B) im erhöhten Nikotinzustand getestet (ON condition). Nach Abschluss der zweiten Testsequenz warteten die Teilnehmer 15 Minuten, damit sich der Nikotinspiegel etwas abbauen konnte (Block C-OFF2 condition). Diese Testsequenz ist als Richtwert für die Leistung mit einem niedrigen Nikotingehalt wichtig, da die Halbwertszeit von Nikotin im Blut ungefähr 30 Minuten beträgt (McKim, 1991). Block C wurde mehr als 30 Minuten nach der Nikotineinnahme durchgeführt. Während der 15-minütigen Wartepause vor der nächsten Testsequenz (Block C-OFF2 condition) füllten alle Teilnehmer einen persönlichen Fragebogen aus, damit sie alle mit der gleichen Aktivität beschäftigt waren.

Die Nichtraucher gingen nach dem gleichen Schema vor mit der Ausnahme, dass sie zwischen der ersten und zweiten Testsequenz nicht rauchten. In diesem Versuch wurde das räumliche Arbeitsgedächtnis folgendermaßen getestet:

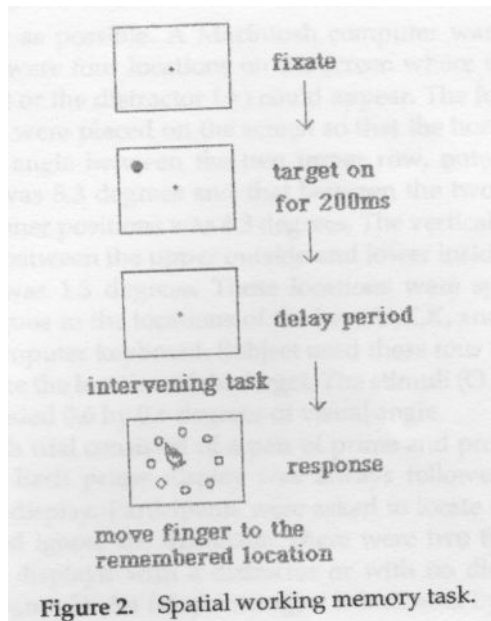
Spatial working memory task

Methoden und Ablauf

Die Teilnehmer saßen 45 cm von einem Computer Bildschirm entfernt und eine Kinnstütze stabilisierte den Kopf, um unwillkürliche Bewegungen zu vermeiden. Der Impuls-Anzeige-Monitor war mit einem Touchscreen ausgestattet (Troltouch, Valencia, CA). Die Kalibrierung beinhaltete das Berühren vier unterschiedlicher Referenzpunkte auf dem Touchscreen und wurde vor den eigentlichen Tests durchgeführt.

Abb. 12.: Räumliche Arbeitsgedächtnisaufgabe: (Park et al., 2000)

Spatial working-memory-task:



Die Teilnehmer fixierten den Mittelpunkt des Bildschirms. Wenn sie bereit waren, klickte der Versuchsleiter auf die Maus um den Versuch zu starten. Ein Zielobjekt (schwarzer Kreis) erschien dann für 200 Millisekunden auf dem Bildschirm. Unmittelbar nach der Objektpräsentation kam eine Verzögerung von 30 Sekunden, während dieser der Teilnehmer eine Subtraktionsaufgabe lösen sollte, um eine mündliche Einstudierung zu verhindern und um sicher zu stellen, dass der Blick weiterhin auf die Mitte des Bildschirms gerichtet ist. In den ersten 2 Sekunden der Zeitverzögerung wurde eine mathematische Subtraktion auf dem Bildschirm aufgezeigt (z. B. 834-7). Die Teilnehmer wurden gebeten, die Subtraktion während der Verzögerungszeit immer wieder zu wiederholen (z. B. 820, 813, 806, 799...). Die Antworten der Versuchspersonen wurden mit einem Kassettenrekorder aufgenommen.

Diese unterbrechende Aufgabe beeinflusst die Leistung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses nicht (Park, 1991). Nach der Verzögerungszeit erschienen 8 leere Kontroll-Kreise auf dem Bildschirm. Die Teilnehmer wurden angewiesen, die im Gedächtnis behaltene Position des Zielobjekts auf dem Bildschirm zu zeigen (s. Abbildung 10).

Ein Versuchsblock bestand aus 32 Versuchen. Den Versuchspersonen wurden praktische Übungen vor dem ersten Versuchsblock gestattet um sicher zu gehen, dass die Aufgabe verstanden wurde (Park et al., 2000).

Ergebnisse

Räumliches Arbeitsgedächtnis

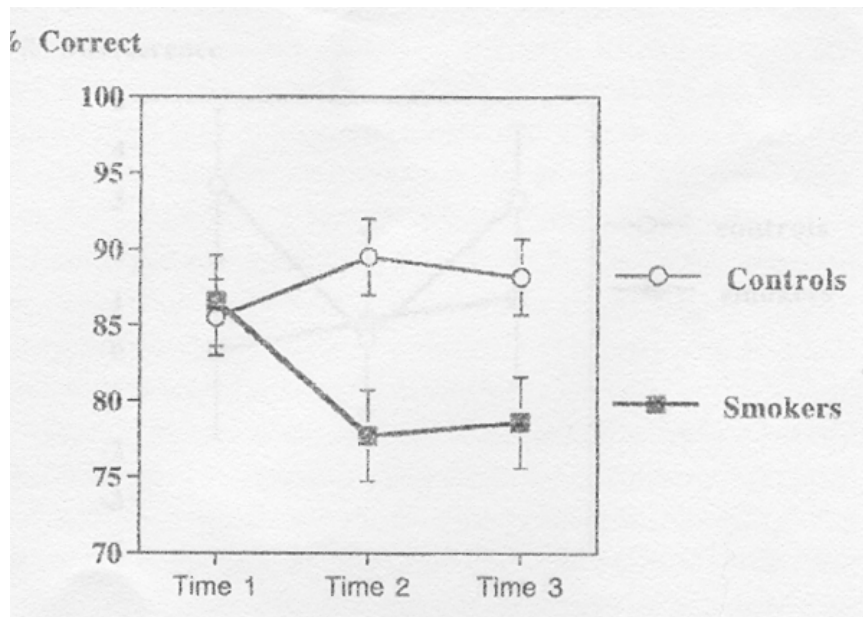
Die Genauigkeit (in Prozent gemessen) des Arbeitsgedächtnisses und der Reaktionszeit (ms) wurde untersucht. Eine Reaktion wurde nur dann als richtig bewertet, wenn der Teilnehmer innerhalb von 1.5 Grad vom Zentrum der Zielposition entfernt den Bildschirm berührte und wenn sich der Finger direkt dort hin bewegte. Wenn der Finger zuerst zu einer falschen Stelle zeigte und erst später zur korrekten Zielposition ging, wurde das als Fehler gewertet (Park et al., 2000).

Fehlerfreiheit:

Generell wiesen die Raucher eine schlechtere Leistung in der räumlichen Gedächtnisaufgabe auf als die Nichtraucher. Es trat kein besonderer Effekt auf, aber es gab eine deutliche Ähnlichkeit in der Leistung beider Gruppen. Die Raucher und Nichtraucher wiesen annähernd die gleiche Leistung im Block A (OFF1) auf; 86.6% der Raucher zu 85.5% der Nichtraucher. Die Leistung der Nichtraucher verbesserte sich leicht. Die Leistung der Raucher verschlechterte sich jedoch nach der Nikotineinnahme auf 77.7% im Versuchsblock B (ON) und blieb im Block C (OFF2) beeinträchtigt auf 78.6%. (Abb. 11)

Kontrastanalysen zeigten demnach, dass sich im Block A die zwei Gruppen kaum in ihrer Leistung unterschieden. Aber im Block B waren die Raucher im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich beeinträchtigt. Dieser Gruppenunterschied war auch im Block C noch deutlich ersichtlich (Park et al., 2000).

Abb. 13: Auswirkung von Nikotin auf das räumliche Arbeitsgedächtnis (Park et al., 2000)



Reaktionszeit:

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Reaktionszeit der richtigen Versuche zwischen den beiden Versuchsgruppen. Die Raucher schienen nur etwas langsamer zu sein als die Nichtraucher (1413 ms zu 1183 ms). Es gab auch einen Haupteffekt in den Testsequenzen. Beide Versuchsgruppen wurden von Block zu Block schneller (1348 ms bei Block A, 1290 ms bei Block B, 1273 ms bei Block C), (Park et al., 2000).

In der Theorie würde Nikotin als ein cholinerg Agonist und indirekter Dopaminantagonist (Wonnacott, 1989) das Arbeitsgedächtnis unterstützen. Im Gegensatz zu dieser Hypothese verursacht eine akute Nikotinzufuhr eine zeitweilige Beeinträchtigung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses. Die Raucher, die 24 Stunden lang keine Zigarette konsumiert hatten und die Nichtraucher wiesen keine Fehlfunktionen im räumlichen Arbeitsgedächtnis auf. Aber nach einer plötzlichen Nikotingabe (block B (ON)) erbrachten die Raucher eine deutlich schlechtere Leistung als die Kontrollgruppe. Diese Beeinträchtigung dauerte mehr als 30 Minuten an, wie man aus den Ergebnissen von Block C (OFF2) schließen kann. Die Resultate lassen somit

vermuten, dass eine akute Nikotinzufuhr in Rauchern möglicherweise das räumliche Arbeitsgedächtnis beeinträchtigen könnte.

Obwohl es noch nicht geklärt ist, warum eine plötzliche Nikotinzufuhr das Arbeitsgedächtnis beeinträchtigt, besagt eine Hypothese, dass Nikotin möglicherweise eine bereits bestehende Beeinträchtigung verstärkt (Dunnett und Martel, 1990). Nachteile im räumlichen Arbeitsgedächtnis könnten demnach durch vorangegangene Zielpositionen entstehen, die die Speicherkapazität darauffolgender Zielorte beeinträchtigen. Dabei wird die Anzahl an perseverativen Fehlern erhöht (Park et al., 2000). Unter perseverativ versteht man ein Verharren oder eine Wiederkehr von Gedanken und Gefühlen. Dieses Phänomen tritt oft bei geistig Kranken auf.

Frühere Studien zeigten demnach, dass Nikotin entweder die kognitive Funktion der aufgabenbezogenen neuronalen Aktivität verbessert (Lawrence et al., 2002; Kumari et al., 2003; Jacobson et al., 2004), oder verschlechtert (Thiel et al., 2005). Es können aber auch Deaktivierungen hervorgerufen werden (Hahn et al., 2007).

Eine verblüffende Entdeckung früherer Studien ist ein von Mensch zu Mensch unterschiedliches Verhaltensansprechen auf Nikotin. Die genauen Ursachen für dieses Phänomen sind noch unklar, könnten jedoch sehr vielfältig sein. Mögliche Gründe dafür könnten Geschlecht, Anzahl der Rezeptoren, genetische Faktoren oder Absorption sein (Berrettini und Lerman, 2005; Giessing et al., 2007; de Jongh et al., 2008). Bis jetzt ist jedoch die unterschiedliche Reaktion auf Nikotin im neuralen Bereich noch ungeklärt (Ettinger et al., 2008).

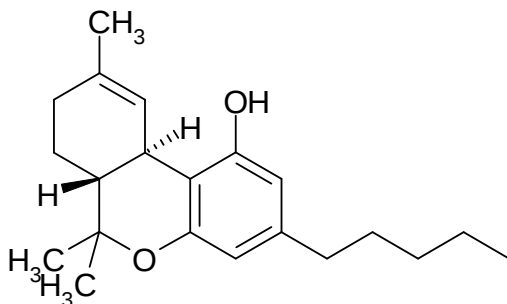
Nach Levin und Simon (1998) wirkt sich Nikotin positiv auf die Aufmerksamkeit aus. Daraus resultierte somit ein effektiveres Lernen. Salomon und seine Kollegen (1996) berichteten, dass Nikotin die Anlagerung von β -Amyloid-Plaques in vitro verhindern würde. Das wäre bei der Alzheimer'schen Krankheit sehr von Vorteil.

Die Studie von Park et al. (2000) ergibt eine Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses bei Rauchern. Es scheint jedoch noch nicht eindeutig

geklärt zu sein, inwiefern nun eine Beeinträchtigung durch Nikotinkonsum auftritt. Es existieren etliche Studien über Nikotineinfluss, jedoch gibt es auch Widersprüche. Die Ursache dafür könnte etwa sein, dass immer wieder unbekannte Variablen auftreten, wie etwa mehrfacher Drogenkonsum oder Medikamenteneinfluss. Jedoch ist es sicherlich eine Herausforderung Studienteilnehmer zu finden, die nur Nikotin konsumieren und keine Medikamente oder anderes zu sich nehmen.

2.2. Auswirkungen von pränatalem Marijuanakonsum auf das Arbeitsgedächtnis

Abb. 14: Tetrahydrocannabinol (THC)



Tetrahydrocannabinol

Die dauerhaften neurophysiologischen Auswirkungen einer vorgeburtlichen Marijuanaexposition auf das visuoräumliche Arbeitsgedächtnis wurden in 18 bis 22-Jährigen mit Hilfe funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT = fMRI) untersucht. Die Teilnehmer waren Mitglieder in der Ottawa Prenatal Prospective Study (OPPS). Hierbei handelte es sich um eine Langzeitstudie, die auffällige Informationen über jeden Teilnehmer, der älter als 20 Jahre war, sammelte. Das beinhaltete die vorgeburtliche Drogengeschichte, eine genaue Analyse der Wahrnehmung und des Verhaltens von der Kindheit bis hin zum Erwachsenenalter und Daten über gegenwärtigen oder vergangenen

Drogenkonsum. 31 Nachkommen der OPPS (16 aus vorgeburtlicher Marijuanaexposition und 15, die keiner Marijuanaexposition ausgesetzt wurden) führten eine visuoräumliche 2-back Aufgabe durch (Erklärung siehe Seite 23), währenddessen die neuronale Aktivität durch fMRI erfasst wurde. Daten über die kognitive Leistung wurden ebenfalls erfasst. Die Arbeitsgruppe entdeckte jedoch keine deutlichen Leistungsunterschiede zwischen der Kontrollgruppe und Versuchsteilnehmern, die pränatal Marijuana ausgesetzt waren. Eine mehrfache Regressionsanalyse (inklusive der Kontrollgruppe ohne Marijuanaexposition) zeigte, abhängig von der pränatalen Marijuanaexposition, eine deutlich verstärkte neuronale Aktivität im linken inferioren (tiefergestellten) und im mittleren frontalen Gyrus, im linken hippocampalen Gyrus, im linken mittleren Hinterhauptsgyrus und im linken Bereich des Kleinhirns. Es war eine deutlich verminderte Aktivität im rechten tiefergestellten und im mittleren frontalen Gyrus ersichtlich. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine vorgeburtliche Marijuanaexposition eine Veränderung in den neuronalen Funktionen während visuoräumlichen Vorgängen im Arbeitsgedächtnis an jungen Erwachsenen verursacht (Smith et al., 2006).

Relativ wenige Studien berücksichtigen die kognitive Leistung bei Kindern von Marijuana-Rauchern. Jedoch wurden regelmäßige Beobachtungen in verschiedenen Studien besonders im Zusammenhang mit visuellen perceptuellen Vorgängen und dem IQ dokumentiert. In der OPPS Studie wurden bei Personen im Alter von zwei Jahren (Fried und Watkinson, 1988; 1990) durch mütterlichen Marijuanakonsum keine kognitiven Folgen nach diversen Tests entdeckt. Jedoch wurde bei den Studienteilnehmern, als sie vier Jahre alt waren (Fried und Watkinson, 1990), bei Gedächtnis, den verbalen und den perceptualen Verhältnissen eine negative Beeinträchtigung durch die vorgeburtliche Marijuanaexposition entdeckt.

In der genannten Studie wurde eine negative Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses (durch eine Einstellskala des Stanford-Binet Intelligenz Tests festgestellt) entdeckt. Ebenso scheinen die verbalen und

abstrakten/visuellen Schlussfolgerungsfähigkeiten (durch die Leistung an einer „fromboard puzzle“-Aufgabe und unterschiedlichen Holzklotzanordnungen) der Nachkommen von Marijuanakonsumenten benachteiligt zu sein. Eine ergänzende Studie in Chicago (Griffith et al., 1994) offenbarte ebenso eine negative Beeinträchtigung durch mütterlichen Marijuanakonsum und der Leistung auf abstrakter/visueller Ebene bei Dreijährigen. Bei Vorschülern, die in Ottawa, Pittsburg und Chicago lebten, wurde kein Einfluss einer pränatalen Marijuanaexposition entdeckt.

Bei 10-Jährigen verursachte eine pränatale Marijuana-Exposition in der OPPS (Fried und Watkinson, 2000) und in der Pittsburgh Kohorte (Richardson et al., 2002) Probleme mit visuellen Problemlösungsstrategien, die Anforderungen an die visuoperzeptuelle Integration und das Arbeitsgedächtnis stellten (Smith et al., 2006).

In der OPPS Studie wurden 5-6-Jährige (Fried et al., 1992), 9-12-Jährige (Fried et al., 1998) und 13-16-Jährige (Fried et al., 2003) untersucht. Auf Grund einer vorgeburtlichen Marijuanaexposition stellte man auch hier Störungen im visuellen Arbeitsgedächtnis fest (Smith et al., 2006).

Somit scheint sich Marijuanakonsum nicht auf die Intelligenz auszuwirken. Es liegt aber möglicherweise eine Beeinträchtigung des visuo-räumlichen Arbeitens vor. Auch das Arbeitsgedächtnis und andere Teilbereiche des Gedächtnisses scheinen von einer Schädigung betroffen zu sein.

Die Gedächtnisdefizite, die in jeder Gruppe beobachtet wurden, setzte man primär mit dem visuellen Arbeitsgedächtnis in Verbindung. Daher kann man sagen, dass das Arbeitsgedächtnis jene Art Gedächtnis ist, das bei pränataler Marijuanaexposition beeinträchtigt wird. Gemeinsam unterstützen diese Ergebnisse die Hypothese, dass pränatale Marijuanaexposition einzelne Bereiche der kognitiven Funktion beeinflusst (Fried, 2002a; Fried, 2002b; Fried und Smith, 2001), zum Beispiel etliche mentale Vorgänge, die verantwortlich für ein zielgerichtetes Verhalten sind - wie etwa die Fähigkeit, Probleme zu lösen, zu planen, kognitive Flexibilität und Arbeitsgedächtnis. Die Integrität des präfrontalen Cortex (PFC) und die Verbindung zum Rest des Gehirns sind

wichtig für diese Funktionen (Fuster, 1997). Die Grundlagen des neuronalen Schaltbildes beginnen schon im Uterus (Creutzfeldt, 1995), bis hin ins Erwachsenenalter (Giedd et al., 1999). Die Entwicklung des PFC könnte bei pränataler Marijuanaexposition ebenso betroffen sein (Smith et al., 2006).

Smith et al. (2004) haben den Beweis mittels „functional magnetic resonance imaging“ (fMRI) erbracht, dass pränatale Marianazufuhr den neuronalen Schaltkreislauf in jungen Erwachsenen beeinflusst. OPPS Teilnehmer im Alter von 18 bis 22 Jahren (dieselben, die auch an der anderen Studie teilgenommen haben), absolvierten einen Go/No-Go Test, während sie mit fMRI untersucht wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass auf Grund einer pränatalen Marijuanaexposition eine stark abweichende Gehirnaktivität im neuronalen Kreislauf entstand. Besonders als die Menge der pränatalen Marijuanaexposition anstieg, entdeckte man ein Ungleichgewicht in der Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC). Ebenso war die Co-Aktivierung des PFC mit mehr nachfolgenden Gehirnregionen sehr abweichend. Diese Resultate lassen vermuten, dass hier dauerhafte neurophysiologische Effekte, die die Bereiche der ausführenden Funktionalitäten im Nachwuchs beeinträchtigen, entstehen. Ebenso unterstrichen die Ergebnisse, dass fMRI eine geeignete Technik zur Untersuchung von pränataler Drogenexposition auf die neurophysiologische Entwicklung ist (Smith et al., 2006).

fMRI wurde verwendet, um die Folgen des pränatalen Marianakonsums auf exekutive Funktionen, besonders auf das visuoäumliche Arbeitsgedächtnis, aufzuzeigen. Diese sind jedoch für das Alltagsleben wichtig (Desmond et al., 2003; Fried et al., 2003; Willford et al., 2004). Bisherige bildgebende Studien haben gezeigt, dass der präfrontale Cortex wie auch der posterior liegende parietale Cortex, der visuelle Cortex und das Kleinhirn (Cerebellum) am visuoäumlichen Arbeitsgedächtnis beteiligt sind (Fried, 2002; Klingberg et al., 2002). Die Rolle des Hippocampus ist ebenfalls in die Aufrechterhaltung der räumlichen (spatialen) Information miteinbezogen worden (O’Keere und Nadel, 1978). Das ist von Interesse, da der PFC, das Kleinhirn und der Hippocampus

die höchste Dichte an Cannabinoidrezeptoren im Hirn eines Erwachsenen enthalten (Glass et al., 1997). Glass et al. (1997) und Biegon und Kerman (2001) haben ebenfalls die Anwesenheit von Cannabinoidrezeptoren im menschlichen fötalen und frühkindlichen Gehirngewebe nachgewiesen (Smith et al., 2006).

Diese Studie erbringt den neurophysiologischen Beweis, dass mit dauerhaften Konsequenzen bei pränataler Marijuanaexposition in jungen Erwachsenen zu rechnen ist. Bedeutende Folgeerscheinungen wurden im PFC, im parahyppocampalen Gyrus, im Putamen, im Cuneus und im Kleinhirn beobachtet, besonders als die Teilnehmer eine n-Back Aufgabe verrichteten (Smith et al., 2006).

Es ist nicht möglich, die Folgen der pränatalen Marijuanaexposition auf die Entwicklung der Cannabinoidrezeptoren in der Gebärmutter vorherzusagen. Jedoch lassen die Ergebnisse darauf schließen, dass pränatale Marijuanaexposition die zukünftige Kommunikation und Funktion der vorhin erwähnten Hirnregionen beeinträchtigt. Diese Ergebnisse sind ähnlich denen, die in der vorangegangenen fMRI Studie der OPPS Auswahl erfasst wurden (Smith et al., 2004). Sie erbringen einen weiteren Beweis, dass pränatale Marijuanazufuhr zu langfristigen Folgeerscheinungen im Arbeitsgedächtnis führt (Smith et al., 2006).

2.3. Auswirkungen von *Salvia lavandulifolia* und *Salvia officinalis* auf das Arbeitsgedächtnis

Phytochemische Stoffe werden in der chinesischen, aber auch in der Ayurveda-Kultur schon seit vielen Jahren verwendet, um einen Abbau kognitiver Funktionen zu verbessern (Mantle et al., 2000). Erst kürzlich wurde die Wirksamkeit von aktiven Bestandteilen von europäischen und orientalischen Pflanzen, die in der Medizin verwendet werden, bewiesen und als mögliche

Behandlung für Demenz, insbesondere Alzheimer, in Betracht gezogen (Wake et al., 2000; Mantle et al., 2000). Einige, die genannt werden sollten: *Ginkgo biloba* (Ginkgolide) (Le Bars et al., 1997), *Panax Ginseng* (Ginsenoside) (Caso Marasco et al., 1996), Nicotin von *Nicotiana tobaccum* (White und Levin, 1999), *Huperzia serrata* (Hyperzin) und *Galanthus nivalis* (Galanthamin) (Raskind et al., 2000).

Schon in der Geschichte wurden einige europäische Pflanzen verwendet, um das Gedächtnis zu verbessern (Gerard, 1597; in Jackson 1876). Obwohl die meisten Pflanzen nicht pharmakologisch untersucht wurden, beinhalteten viele Beschreibungen, besonders in der chinesischen Medizin, *Salvia* Arten für die Behandlung von Krankheiten wie etwa Depressionen, Epilepsie oder altersbedingte Demenz (Dhawan, 1994; Okugawa et al., 1996, Su et al., 1994).

Acetylcholin hat eine funktionelle Rolle in kognitiven Funktionen wie etwa in Lern- und Gedächtnisprozessen, Aufmerksamkeitsabläufen und dem Wachsein (Rusted et al., 2000). Die Anticholinesteraseaktivität von ätherischen Ölen und Extrakten von *Salvia officinalis* und *S. lavandulifolia* wurde im Vorfeld an Versuchstieren demonstriert (Perry et al., 1997, 2002), ebenso wie in totem menschlichen Gehirngewebe (Perry et al., 1996). Orale Gabe von ätherischem Öl von *Salvia lavandulifolia* hat bei jungen Ratten gezeigt, dass AChE (=Acetylcholinesterase) in bestimmten Hirnbereichen gehemmt wurde. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war bei einer niedrigeren Dosis ein deutlicher Abfall der AChE Aktivität im Striatum aber nicht im Hippocampus zu erkennen. Bei einer höheren Dosis war eine deutliche Senkung der AChE Aktivität im Striatum und im Hippocampus zu sehen (Perry et al., 1997, 2002). Salbei besitzt somit auch eine wichtige Bedeutung in der Behandlung von Alzheimer. Ebenso wurde über antioxidative (Mantle et al., 2000), östrogene (Reynolds, 1996; Birge, 1997; Silva et al., 2001) und antiinflammatorische Eigenschaften (Tyler, 1993) der Pflanze berichtet.

Salvia lavandulifolia und *S. officinalis* besitzen eine sehr ähnliche Zusammensetzung. Der einzige Unterschied besteht in der Thujonkonzentration. *Salvia officinalis* besitzt eine viel höhere Thujon-

Konzentration, welche sich in größeren Dosen als toxisch erweist (Leung und Foster, 1996). Daher wird die Möglichkeit in Betracht gezogen, *Salvia lavandulifolia* als passendere Behandlungsmethode in Erwägung zu ziehen (Mantle et al., 2000).

Salvia lavandulifolia

Ergebnisse vorangegangener Untersuchungen lassen vermuten, dass die Aufnahme von einzelnen Dosen von *Salvia lavandulifolia* das Gedächtnis in einer dosisabhängigen Weise in gesunden jungen Erwachsenen steigern kann. Eine einfache Wortwiederholung wurde für die kognitiven Maßnahmen genutzt (Moss et al., 1998; Scholey et al., 1999). Der auffälligste Effekt war die unmittelbare Worterinnerung. In Versuch 1 war die Gedächtnisleistung bei der 50 µl Dosis bei 1 und 2.5 h verbessert. Dieser Effekt war auch bei der anschließenden Verabreichung von einer 100 µl Dosis bei 2.5 h post-Dosis Verabreichung sichtbar. Eine dosisspezifische Verbesserung bei verzögerter Worterinnerung wurde auch bei der Gabe von 50 µl Dosen bei 1 und 2.5 h nach der Verabreichung beobachtet. In Versuch 2 wurde der unmittelbare Worterinnerungseffekt nach 1 h erwartet und dieser wurde 4 h nach Verabreichung der Testdosis mit einer verbesserten Gedächtnisleistung erreicht. Es wurde keine deutliche Verbesserung weder bei beschleunigter noch verzögerter Worterinnerung gefunden, weder für die niedrigste (25 µl) noch die höchste (150 µl) Dosis Salbeis.

Diese zwei Studien handeln von doppelblinden, Placebo-kontrollierten Methoden, die als effektivstes Beispiel zur Untersuchung der Pflanzenextrakte gelten. Es könnte die Möglichkeit bestehen, dass Versuchsteilnehmer Salbei in den aktuellen Behandlungen entdecken und ihr Verhalten dementsprechend anpassen. Kein Teilnehmer kommentierte jedoch Vorkommnisse von Geschmack oder Geruch. Es scheint auch sehr unwahrscheinlich, da in beiden Studien die effektivste Dosis 50 µl war. Es handelte sich hierbei um die höchste Dosis in Versuch 2 und die niedrigste Dosis in Versuch 1 (Tildesley et al., 2003).

Es ist möglich, dass diese Dosis auf Grund einer schwächeren Leistung der Probanden an manchen Tagen deswegen wirkungsvoller war. Aufgrund der ausgewogenen Art der Studie ist das aber fraglich. Jedoch könnten weitere Untersuchungen die interessante Möglichkeit ins Auge fassen, dass Salbei die Gedächtnisleistung am effektivsten steigert, wenn die Grundleistung niedrig ist (Tildesley et al., 2003).

Zusammenfassend unterstützen diese Ergebnisse die These, dass Salbei die Gedächtnisleistung steigert (Gerard, 1597, in Jackson, 1876; Hill, 1755). Der Beweis einer solchen Aktivität des ätherischen Öls von *Salvia lavandulifolia* im menschlichen Hirngewebe wurde ebenfalls künstlich und an Versuchstieren gezeigt (Perry et al., 1996; 1997). In vivo hemmt die orale Applikation des Öls von Salbei AChE in bestimmten Gehirnnarealen bei Ratten (Perry et al., 1997). Die in vitro Anti-Cholinesterase-Aktivität des ätherischen Öls aus *S. lavandulifolia* wurde auch an Hand der Auswirkung der Kontraktionsantwort des isolierten Meerschweinchen-Ileums bestätigt (Perry et al., 2001). Des Weiteren ergab die orale Gabe von *S. lavandulifolia* in älteren Ratten in vivo eine Hemmung von AChE in bestimmten Gehirnnarealen (Perry et al., 2002). Eine Hemmung von AChE im Striatum wurde mit der niedrigsten Dosis (20 µl) gefunden, jedoch nicht im Hippocampus oder im Cortex. Bei der höheren Dosis (50 µl) wurde eine Verminderung der AChE Aktivität im Striatum und im Hippocampus, aber nicht im Cortex gefunden (Perry et al., 2002).

Auch andere klinische (Eagger et al., 1991; Jones et al., 1992) und experimentelle (Eidi et al., 2003; Dunnett et al., 1985; Eidi et al., 2006) Studien veranschaulichten die bedeutende Funktion des cholinergen Systems bei Lernprozessen, Gedächtnis und Aufmerksamkeit. In der Studie von Eidi et al. (2003) ging es um die Bedeutung des Histamins im Gehirn. Nach z. B. Flood et al. (1998) spielt Histamin eine wichtige Rolle in Lern- und Gedächtnisvorgängen. Histamin scheint nach den Ergebnissen von Eidi et al. (2003) mit dem cholinergen System zu interagieren und die Freisetzung von Acetylcholin zu steuern.

Da Acetylcholin ebenfalls wichtig für kognitive Funktionen inklusive Lernen und Gedächtnis ist, ist es durchaus möglich, dass die Gedächtnissteigerung in dieser Studie die Folge der AChE-Eigenschaften des Salbeis ist.

Es erschienen auch Berichte über östrogenartige Eigenschaften des ätherischen Öls von *S. lavandulifolia* (Perry et al., 2001), welche über die Möglichkeit weitreichender ZNS Auswirkungen, die zu einem positiven Einfluss auf Gedächtnis und Stimmung führen, berichten. Östrogen verbessert den cerebralen Blutstrom und erhöht die Aktivität der neuronalen Synapsen (Shepherd, 2001).

Somit könnte einer dieser Bestandteile sogar verschiedene geschlechtsspezifische Behandlungseffekte erzielen. Zukünftige Studien könnten nützlich sein, wenn sie auf dieses Ergebnis gerichtet werden und die Auswertung von Wirkungen des Salbeis in Populationen, wie etwa postmenopausalen Frauen, beinhalten (Tildesley et al., 2005).

Auf Grund der weitreichenden Eigenschaften von *Salvia lavandulifolia* wird daher angenommen, dass die Pflanze vielleicht eine neuartige Behandlung gegen die Alzheimer Erkrankung sein könnte (Perry et al., 2002; Mantle et al., 2000b).

Für diese Theorie werden aber noch weitere Studien benötigt.

Salvia officinalis

Salvia officinalis wurde schon im Europa des Mittelalters verwendet und war seit dem 16. Jahrhundert Bestandteil in britischen Kräuterapotheken (Crellin und Philpott, 1990). Salbei wurde für eine allgemeine Behandlung zur Verbesserung der Kopf- und Hirnfunktionen, zur Steigerung der Gedächtnisleistung, Sinnesanregung und zur Verzögerung von altersbedingtem kognitiven Leistungsrückgang verwendet (Perry et al., 1999). Die vielen Anwendungen für *S. officinalis* beinhalten sehr oft eine Verbesserung der Gedächtnisleistung (Tildesley et al., 2003, 2005), mentaler Verwirrung,

Depression und Schwindel. Die Mehrheit der möglichen bioaktiven Kohlenwasserstoffe in ätherischen Ölen aus Pflanzen sind Terpene.

Sowohl *Salvia officinalis* als auch *S. lavandulifolia* beinhalten 1.0-2.8% ätherisches Öl (Leung und Foster, 1996). Es wird vermutet, dass die Monoterpenverbindungen im Salbei, nämlich α -Pinen, β -Pinen, 1,8- Cineol, Thujon, Campher und Geraniol in der Aktivität der gesamten Pflanze mitwirken. Sie sind jedoch nicht alleine für das Ergebnis verantwortlich (Perry et al., 2001). Auch über *Salvia officinalis* wurden zahlreiche Eigenschaften berichtet, die sich positiv auf das menschliche Verhalten auswirken. Das beinhaltet die dosisabhängige Hemmung von AChE, die auch im menschlichen Gehirn vorkommt. Diese Auswirkung wurde bei ätherischen Ölen und alkoholischen Extrakten von frischen und getrockneten Blättern beobachtet (Perry et al., 1996). Dieses Ergebnis scheint die Folge von synergistischen Interaktionen zwischen den Bestandteilen zu sein. Die Höhe der dosisabhängigen Hemmung der Erythrocyten-AChE durch das ätherische Öl beruht nicht auf der Wirkung einzelner Bestandteile (Perry et al., 2000).

Ebenso wurde berichtet, dass die Blätter des offizinellen Salbeis ein nennenswertes Niveau antioxidativer Aktivität im Vergleich zu bekannten pflanzlichen Antioxidantien wie *Ginkgo biloba* und *Panax Ginseng* (Mantle et al., 2000) ausweisen. Auch in vitro Untersuchungen zeigen Beweise für die antiinflammatorischen und östrogenen Eigenschaften, die dem Salbei schon in der Geschichte zugeschrieben wurden (Bartram, 1998).

Zusätzliche antiinflammatorische und antioxidative Eigenschaften können einen weiteren Nutzen mit sich bringen, während sich die Interaktion mit dem Östrogenrezeptor positiv auf den cerebralen Blutstrom und neuroprotektiv auf das Gehirngewebe auswirkt (Shepherd, 2001).

Obwohl die Zusammensetzung des ätherischen Öls sehr aufwendig ist, sind einige Effekte Merkmal eines einzelnen isolierten Mechanismus. Es zeigt, dass die zusätzlichen und synergistischen Auswirkungen eine Reihe von verschiedenen Zusammensetzungen und/oder Mechanismen wiedergeben. Besonders einschlägig in diesem Punkt ist das auffallende Schema der

Stimmungsverbesserung, da die höhere Dosis Salbei in der Studie von Tildesley et al. (2005) in einer verbesserten Leistung der Aufmerksamkeit, mehr Ruhe und gesteigerter Zufriedenheit resultierte. Die Salbeiarten besitzen neben den genannten aber auch blutdrucksenkende Eigenschaften, ZNS-dämpfende Auswirkungen und antispasmodische Aktivitäten (Keller, 1978). Es ist jedoch schwierig zu sagen, welche Komponente genau für die Wirkung verantwortlich ist.

Gleichermaßen finden die stimmungsaufhellenden Inhaltsstoffe vielleicht eine Anwendung in der Behandlung der fortgeschrittenen Demenz, in der eine traurige Grundstimmung und Unruhe als Hauptproblem erscheinen (Tildesley et al., 2005).

Diese Möglichkeit der positiven Verhaltensauswirkungen, die ebenso bei Patienten mit Demenz angewandt werden kann, verdient daher eine ernsthafte Erforschung.

2.4. Auswirkungen von *Melissa officinalis* (Zitronenmelisse) auf das Arbeitsgedächtnis

Melissa officinalis ist eine nach Zitrone riechende Pflanze. Aufzeichnungen zufolge reicht die Anwendung mit Eintragungen in die *Historia Plantarum* (circa um 300 v. Chr.) und in die *Materia Medica* (circa 50-80 v. Chr.) über 2000 Jahre zurück. Durch die Mauren im 7. Jahrhundert nach Spanien eingeführt, verbreiteten sich anschließend die Kultivierung und der Gebrauch im Mittelalter durch ganz Europa (Koch-Heitzmann und Schultze, 1988). Sogar Paracelsus (1493 – 1541) befürwortete die Melisse und meinte, dass sie einen Menschen komplett wieder beleben würde und ein Mittel gegen „Beschwerden sei, die vermutlich durch ein angegriffenes Nervensystem fortschreiten“ (zitiert in Grieve, 1980). Heutige Berichte heben die beruhigende, spasmolytische und antibakterielle Wirkung der *Melissa officinalis* hervor, deren Anwendung auch Nervenbeschwerden wie etwa der Abschwächung der Reizbarkeit, Angst und Stress, gastrointestinale Beschwerden und Schlafstörungen einschließen

(Kommission E Monograph, 1984; Bisset und Wichtl, 1994). In Einklang mit ihrer langen Geschichte der sicheren Verwendungsart wurden bis jetzt keine Nebenwirkungen berichtet (Wong et al. 1998).

M. officinalis tritt überwiegend in Kombination mit anderen Kräutern auf, wie etwa 49 Produkte, die Zitronenmelisse beinhalten, und im Arzneikatalog „rote Liste“ (2001) der deutschen pharmazeutischen Industrie aufgelistet werden (Kennedy et al., 2002).

Während noch keine Studien die Wirkung reiner Melisse auf den Menschen untersucht haben, liegen viele Studien vor, die die Auswirkungen von Melisse/Baldrian Kombinationen auf die Schlafqualität erforschen, welche eine ähnliche Verbesserung aufweist wie etwa die Gabe von 0.125 mg Triazolam bei mangelhaftem Schlaf (Dressing et al., 1992). Eine deutliche Verbesserung der Schlafqualität tritt im Vergleich zur Placebogabe während einer 30 Tage andauernden Behandlung in den Vordergrund. Verwendet wurden 600 mg pro Tag in einer Zusammensetzung, die den Melissenextrakt, der in der Studie verwertet wurde, wiedergibt (Cerny und Schmid, 1999).

Die geschilderten Verhaltensveränderungen kann man einer Anzahl an möglicherweise aktiven Inhaltsstoffen des getrockneten Blatts oder dem ätherischen Öl der Pflanze zuordnen. Die identifizierten Bestandteile beinhalten eine Reihe monoterpenoider Aldehyde, wie etwa Citronellal, Neral oder Geranial (Carnat et al., 1998), Flavonoide, polyphenolartige Bestandteile (insbesondere Rosmarinsäure) (Carnat et al., 1998; Hohmann et al., 1999) und monoterpene Glycoside (Mulkens et al., 1985).

Es wird auf Grund einer rückblickenden Ansicht der geschichtlichen Bestimmung etlicher europäischer Pflanzenarten, die für die Verbesserung der Gedächtnisleistung verwendet wurden, angenommen, dass Melisse und Salbei möglicherweise neuartige natürliche Behandlungsmethoden gegen die Alzheimer'sche Krankheit unterstützen könnten (Perry et al., 1999).

Im verstärkten Maße deuten die Beweisführungen der antioxidativen Aktivität (Hohmann et al., 1999; Mantle et al., 2000) darauf hin, dass Melisse auch den

Schutz vor angenommenen Schaden durch freie Radikale bei Demenz bieten könnte (Kennedy et al., 2002).

Es gab mehrere gute Gründe die kognitiven Auswirkungen der *Melissa officinalis* auf den Menschen zu erforschen. Einerseits galt die Pflanze schon lange als Mittel zur Gedächtnissteigerung und wird heutzutage als mildes Sedativum angewandt. Andererseits gibt es zwar wenige, aber dafür beweisliefernde Tierstudien und die Darstellung möglicher gezielter Auswirkungen durch Neurotransmitter, die die Erforschung der kognitiven Auswirkungen auf den Menschen interessant machten (Kennedy et al., 2002).

Die kognitive Arzneimittelerforschung (Cognitive Drug Research, CDR) beinhaltet eine computergesteuerte „Test-Batterie“. Diese hat bisher Empfindlichkeit gegenüber kognitiven Auswirkungen durch intensive und chronische Gabe von *Ginkgo biloba* (Kennedy et al., 2000; Wesnes et al., 1987) gezeigt. Auch auf eine plötzliche Gabe von *Ginseng* (Kennedy et al., 2001a) und eine akute Dose einer *Ginkgo biloba*/*Panax ginseng* Mischung, die gesunden jungen Studienteilnehmern verabreicht wurde (Kennedy et al., 2001b), zeigte die Testbatterie eine Reaktion. Es trat eine Empfindlichkeit bei gesunden Teilnehmern mittleren Alters auf, ebenso bei Teilnehmern, die unter einer Nervenschwäche litten und denen die Mischung chronisch verabreicht wurde (Wesnes et al., 1997, 2000).

Die Studie von Kennedy und seiner Arbeitsgruppe (2002) untersuchte die Dosis-Wirkungs-Beziehung und den Zeitablauf möglicher Veränderungen in Stimmung und kognitiven Leistungen bei gesunden jungen Teilnehmern. Ihnen wurden einzelne Dosen der *Melissa officinalis*, unter primärer Bezugnahme auf die umfassenden Wahrnehmungsbereichskriterien (Aufmerksamkeitsgeschwindigkeit, Präzision der Aufmerksamkeit, Beschaffenheit des Gedächtnisses und die Denkgeschwindigkeit) und Gedächtnisunterkriterien („zweites“ und „Arbeits“-Gedächtnis) verabreicht. Diese Kriterien können von der CDR-Batterie abgeleitet werden (Wesnes et al., 1999, 2000). Andere Maßnahmen beinhalten Ergebnisse einzelner Aufgaben der CDR-Batterie, computerbasierte geistige arithmetische Aufgaben wie serielle Subtraktionen

(Scholey et al., 2001; Scholey und Kennedy, 2002) und „Bond-Lader“ visuell-analoge Stimmungsskalen (Bond und Lader, 1974). Nikotinerge und muskarinerge Bindungseigenschaften des *M. officinalis* Extrakt wurden mit in vitro Methoden von Wake et al. (2000) erforscht. Auch bei dieser Studie stellte sich eine Affinität zu ACh-Rezeptoren heraus.

Die Ergebnisse der Studie von Kennedy et al. (2002) deuten an, dass die Aufnahme einzelner Dosen Melisse die Stimmung und die kognitive Leistung gesunder junger Teilnehmer in einer dosis- und zeitabhängigen Weise verändern kann.

Eine Verbesserung der kognitiven Ausmaße durch die Genauigkeit des Faktors der Aufmerksamkeit war begrenzt. Der Nutzen lag über alle Zeitpunkte verteilt bei der mittleren Dosis (600 mg) *Melissa officinalis*. Dennoch war die Gedächtnisleistung bei allen Dosen dieses Extrakts mit ziemlich deutlicher dosisbezogener Verminderung an der umfassenden Qualität des Gedächtnisses und dem Faktor des „zweiten Gedächtnis“ 2.5 und 4 h nach Verabreichung in der Test-Session weniger gut. Leistungsabfälle bei allen Dosen wurden auch beim Faktor des „Arbeitsgedächtnis“ festgestellt, am bemerkenswertesten bei der früheren Test-Session (1 und 2.5 h) und bei der höchsten Dosis Melisse (900 mg), welche eine verminderte Leistung bei allen außer der vorletzten Test-Session erkennen lässt (Kennedy et al., 2002).

Die Stimmungslage verschob sich in Richtung einer erhöhten Gemütsruhe im Vergleich zur Placebogabe bei der höchsten Dosis (900 mg) in der ersten Test-Session (1 h) und bei der niedrigsten Dosis (300 mg) in den beiden ersten Test-Sessions (1 und 2.5 h). Die selbst beurteilte Aufmerksamkeit war mit der höchsten Dosis (900 mg) ebenso beeinträchtigt im Vergleich zur Placebogruppe über alle Test-Sessions hinweg. Die mittlere Dosis (600 mg) wirkte sich nicht nennenswert auf den Gemütszustand aus (Kennedy et al., 2002).

Die Ergebnisse kann man als größtenteils beständig betrachten mit der zeitgemäßen Anwendung von Melissa als einen beruhigenden Wirkstoff und als mildes Sedativum (Kommission E Monograph, 1984; Bisset und Wichtl, 1994). Es gibt Beweise ähnlicher Auswirkungen bei Nagetieren (Wagner und Sprinkmeyer, 1973; Soulimani et al., 1991) und Menschen, die an schwerer

Demenz leiden (Ballard et al., im Druck). Interessanterweise scheint jene Dosis, die mit der stärksten positiven Auswirkung der Gemütsverfassung (300 mg) und mit deutlich gesteigerter Punkteanzahl auf dem „Bond-Lader“-Ruhe-Faktor bei den ersten zwei Zeitpunkten in Verbindung gebracht wird, größtenteils unbeeinflusst von Gedächtniseinbußen die zugehörig zu den anderen zwei Dosen sind. Das zeigt ziemlich deutlich die Übereinstimmung mit der Lebensregel eines Kräuterkenners, dass weniger mehr ist und das möglicherweise therapeutische Dosen unterhalb oder im unteren Bereich jener Dosen, die in der Studie benutzt wurden, liegen. Es könnten somit einige kleinere Dosen *Melissa officinalis* über den ganzen Tag verteilt in ihrer zugeordneten Rolle zur Verbesserung der demenzbezogenen Rastlosigkeit durchaus wirksam sein (Perry et al., 1999).

In Übereinstimmung mit dem Gedanken, dass die niedrigste Dosis die wirkungsvollste war, wurde die mittlere Dosis mit kognitiver Leistungsverbesserung im Faktor der „Genauigkeit der Aufmerksamkeit“, mit einer Leistungsabnahme im Gedächtnisfaktor, aber mit keiner Veränderung des Gemütszustandes in Verbindung gebracht. Die höchste Dosis beeinflusste den Gedächtnisvorgang durchwegs nachteilig. Die Testpersonen verfügten möglicherweise jenseits der 6 h, die der Test umfasste, über eine durchgehend verminderte Wachsamkeit (Kennedy et al., 2002).

Die Ergebnisse vermitteln den Eindruck, dass niedrige Dosen in der vorteilhaften Anpassung des Gemütszustandes nützlich sein können und höhere Dosen möglicherweise eine milde sedative Auswirkung haben. Es liegt jedoch kein Beweis vor, der die historische Rolle der *Melissa officinalis* als gedächtnissteigerndes Mittel, oder die cholinergen Eigenschaften der Pflanze unterstützt (Perry et al., 1996; Wake et al., 2000). Die kognitiven Auswirkungen, die festgestellt wurden, ungeachtet der unterschiedlichen Dosen, beinhalten positive Auswirkungen auf die Aufmerksamkeit und negative Effekte auf das Gedächtnis. Von diesen Bereichen wurde jedoch angenommen, dass sie ähnlich reagieren, wie unter cholinergem Einfluss (Feldman et al., 1997). Es ist möglich, dass von allen Pflanzenextrakten eine jedwede Auswirkung die Folge

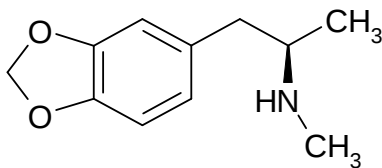
von mehreren unterschiedlichen Mechanismen ist. Zur Unterstützung dieser Annahme lässt die Bezugnahme zu cholinergen Bindungsfähigkeiten erkennen, dass dieser Extrakt andeutet, dass die Nikotinrezeptorbindung mit einer IC_{50} Konzentration (mittlere inhibitorische Konzentration) von 11 mg/ml wesentlich geringer vorhanden ist, als in Batches aus frischen Blättern, die vorher bewertet wurden und deren IC_{50} Wert zwischen 0.08 und 3mg/ml betrug (Wake et al., 2000). Ähnlich verhielten sich die Muskarinrezeptorbindungen mit einer IC_{50} Konzentration von 4 mg/ml am unteren Ende des Bereiches der vorherigen Studie, welche über IC_{50} Werte von 0.5 bis 5 mg/ml berichtete (Wake et al., 2000). Es ist möglich, dass diese schwachen cholinergen Bindungsfähigkeiten das Ergebnis der Freisetzung flüchtiger Bestandteile sind. Anderenfalls könnten sie einfach eine breite Auswahl an Rezeptorbindungsfähigkeiten in verschiedenen Teilen der Pflanze bedeuten (Kennedy et al., 2002).

Auf Grund der Beweisführung am Menschen über die Veränderung kognitiver Leistung und Gemütslage als eine Folge der Verabreichung von *Melissa officinalis*, besteht die Möglichkeit, dass die Anwendung einer cholinergisch aktiven Melisse ein günstigeres Profil der kognitiven Anpassung in gesunden jungen Teilnehmern verursacht (Kennedy et al., 2002).

3. Auswirkungen von Psychopharmaka auf das Arbeitsgedächtnis

3.1. Auswirkungen von Ecstasy auf das Arbeitsgedächtnis

Abb. 15: MDMA



3, 4- Methylenedioxy-N-methylamphetamin

3,4-Methylenedioxymethamphetamin (MDMA, Ecstasy) wurde zu einer weit verbreiteten Freizeitdroge unter Jugendlichen. Gemäß einer deutschen Studie haben 5.1% der 14 bis 15-jährigen und 7.1% der jungen Erwachsenen Ecstasy zumindest einmal konsumiert (Speck und Reimers, 1999).

Etliche Studien, die in anderen westeuropäischen Ländern und den USA durchgeführt wurden, bezeugen eine ähnliche Häufigkeit und lassen auf die Zunahme der Beliebtheit der Droge schließen (Johnston et al., 2000; Tasker et al., 1999). Das ist sehr besorgniserregend, da bekannt ist, dass bei Versuchstieren umfassende neurotoxische Schäden nach wiederholter Gabe von Ecstasy nachgewiesen werden konnten (O'Hearn et al., 1988; Ricaurte et al., 1988; Ricaurte et al., 1992). Es gibt vermehrte Anhaltspunkte, dass bei Versuchstieren toxische Schäden langwierig sind oder sogar irreversibel (Fischer et. al., 1985; Hatzidimitriou et al., 1999) und ebenso im Menschen auftreten können (McCann et al., 2000; McCann et al., 1998).

Bislang wurde der überzeugendste und beständigste Beweis für die neurotoxikologischen Ausfälle in neurokognitiven Studien erbracht, die dosisabhängiges Lernen und Gedächtnisprobleme in Menschen, die Ecstasy konsumieren, aufzeigen (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Morgan et al., 2002;

Parrott et al., 2000). Des Weiteren wurden erhöhte Reizbarkeit (Morgan, 1998), Beeinträchtigungen der selektiven Aufmerksamkeit (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000), der Planungsvorgänge (Schifano et al., 1998) sowie bei Problemlösungsstrategien (McCann et al., 1999) in abstinenten Ecstasy-Konsumenten nachgewiesen. Diese Ergebnisse sind aber wenig übereinstimmend. In einigen Studien wurde eine schwächere kognitive Leistung mit starkem Ecstasykonsum in Verbindung gebracht (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Reneman et al., 2000; Verkes et al., 2001). Diese Ergebnisse deuten sehr stark an, dass ein dosisabhängiger neurotoxischer Effekt für einen kognitiven Niedergang bei Ecstasykonsumenten verantwortlich sein könnte. Jedoch sind experimentelle Studien mit Teilnehmern, die Ecstasy konsumieren, oft betroffen von unbekannten Variablen wie etwa mehrfachem Drogenkonsum oder prämorbidem neuropsychologischer Leistung (Daumann et al., 2003).

Wenn einige der kognitiven Schwächen, die bei Ecstasykonsumenten beobachtet wurden, tatsächlich neurotoxikologischer Ursache sind, dann stellt sich die Frage, ob bestimmte Gehirnareale daran besonders beteiligt sind. Es wurde daher untersucht, ob eine kognitive Entwicklung in abstinenten Ecstasyverbrauchern mit anderen kortikalen Aktivierungsmustern in Verbindung steht. Dazu wurde functional magnetic resonance imaging (fMRI) verwendet. Des Weiteren wurde eine Arbeitsgedächtnis-Aufgabe für die kognitive Stimulierung verwendet, da es hierfür viele Vergleichsmöglichkeiten anderer Tests gibt, und etliche Studien über Defizite im Arbeitsgedächtnis von Ecstasykonsumenten berichten (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Parrott, 2000; Wareing et al., 2001)

Teilnehmer und Methoden

Teilnehmer

22 Ecstasykonsumenten schrieben sich für eine Studie, die die Auswirkungen von MDMA auf das Gedächtnis untersuchte, ein. Es wurde eine Gruppe mit exzessivem Ecstasykonsum und eine mit moderatem Ecstasykonsum gebildet (n = 11, über 80 Tabletten, unter 80 Tabletten bisher genommen). Diese zwei

Gruppen verglich man mit 11 Teilnehmern, die kein Ecstasy nahmen. Alle Teilnehmer waren Rechtshänder, besaßen das gleiche Geschlecht, hatten einen ähnlichen Bildungsstand und waren ungefähr gleichen Alters (Daumann et al., 2003).

Wahrnehmungsaufgabe

Die Teilnehmer absolvierten 3 n-back Aufgaben (näheres auf Seite 23), die aus einer fortlaufenden Präsentation einzelner Buchstaben (B, C, D, G, P, T, F, N, L; während der Präsentation 1500 ms) zusammengesetzt waren. Die Versuchspersonen mussten jedes Mal einen Knopf drücken, wenn ein bestimmter Buchstabe, der als Vorgabe diente, erschien. Die Zieldefinition wich hinsichtlich der experimentellen Bedingung ab. In der 0-back Aufgabe mussten die Teilnehmer den Knopf drücken, wenn die Sequenz mit der Zielsequenz übereinstimmte (z. B.: Buchstabe D). In der 1-back Aufgabe war die Vorgabe, dass die angegebene Sequenz identisch mit der vorhergehenden sein musste. In der 2-back Aufgabe mussten die Teilnehmer antworten, wenn der gezeigte Buchstabe ident war zu jenem, der zwei Schritte vorher gezeigt wurde. Die 0-, 1-, und 2-back Aufgabe unterscheiden sich in der Auslastung des Gedächtnisses und fordern die Oberhand für das Verarbeiten von Information innerhalb des Arbeitsgedächtnisses (Daumann et al., 2003).

Ergebnisse

Verhalten

Starke Ecstasykonsumenten neigten dazu, die 2-back Aufgabe langsamer auszuführen, aber die statistischen Ergebnisse zeigten keinen relevanten Unterschied in der Gedächtnisauslastung der beiden Gruppen (Daumann et al., 2003).

fMRI-Ergebnisse

Alle Teilnehmer haben sich einem herkömmlichen MRI Scan unterzogen, in dem keine fokalen Hirnläsionen ersichtlich waren. In beiden Gruppen der MDMA-Konsumenten, ebenso wie in der Kontrollgruppe, zeigte der fMRI Scan bei allen drei Aufgaben eine deutliche und lokalisierte hämodynamische Veränderung im präfrontalen, parietalen, okzipitalen und im cingularen Gehirnbereich, von denen bekannt ist, dass sie an n-back Aufgaben beteiligt sind (Cabeza und Nyberg, 2000).

1-back Aufgabe

Bei dieser Aufgabe zeigten beide Konsumentengruppen eine deutlich längere Aktivierung im rechten parietalen Cortex als die Nicht-Konsumenten. Allerdings waren keine Unterschiede zwischen starken und moderaten Ecstasyverbrauchern zu erkennen. Diese Unterschiede der Aktivität breiteten sich im rechten Gyrus aus und wurden auch im supramarginalen Gyrus lokalisiert (Brodmann area (BA) 40). Dieser Effekt trat im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlicher bei der moderaten Ecstasykonsumenten-Gruppe auf als bei der Gruppe der starken Ecstasyverbraucher. Für den gebräuchlichen Grenzwert ist nur der Unterschied zwischen den moderaten Konsumenten und der Kontrollgruppe von statistischem Wert (Daumann et al., 2003).

2-back Aufgabe

Auch hier zeigten die MDMA-Konsumenten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine verstärkte Aktivierung des rechten parietalen Cortex. In moderaten Verbrauchern wurde das Maximum superior lokalisiert (BA 7). In einem kleineren Ausmaß wurde diese Aktivierung auch in der linken Hemisphäre gefunden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten starke MDMA-Konsumenten eine stärkere Aktivierung in der rechten BA 40. Ein Bereich im rechten oberen Temporallappen (BA 38) zeigte weniger Aktivität bei den starken Ecstasykonsumenten verglichen mit der Kontrollgruppe. Des weiteren wurden Bereiche mit einem etwas niedrigeren Ausmaß an BOLD-Kontrast (Blood oxygenation level-dependent) bei starken Konsumenten im linken oberen

frontalen Gyrus (BA 6) und im Gyrus cinguli entdeckt. Im Vergleich zu den moderaten Ecstasy-Konsumenten zeigten die starken Verbraucher geringere Signalveränderungen in einigen linksseitig ausbreitenden frontalen Bereichen. Diese Unterschiede sind besonders auffallend im superioren und inferioren frontalen Gyrus (Daumann et al., 2003).

Zusammenfassend kann man sagen, dass moderate und starke Ecstasy-Konsumenten nicht in den Arbeitsgedächtnisfunktionen beeinträchtigt sind. Unter vorsichtiger Aussage unterscheiden sie sich kaum von gesunden Nicht-Konsumenten in der Dauer der corticalen Aktivierungsmuster bei der fMRI Arbeitsgedächtnis-Studie. Bei genauerer Betrachtung zeigten jedoch beide Konsumenten-Gruppen eine stärkere Aktivierung im rechten parietalen Cortex, wobei starke MDMA-Konsumenten in frontalen und temporalen Bereichen eine schwächere BOLD-Reaktion aufwiesen. Diese Unterschiede könnten veränderte Gehirnfunktionen, die mit vorangegangenem Ecstasykonsum in Verbindung gebracht werden, anzeigen. Jedoch sind Gruppenunterschiede ebenso von anderen Faktoren abhängig wie etwa Motivation oder unterschiedliche kognitive Strategien. Die Studienteilnehmer konsumierten weiters auch Cannabis und andere Amphetamine. Da diese Frage daher nicht in Querschnitt-Studien beantwortet werden kann, sollte man in Zukunft eher Langzeitbeobachtungen machen (Daumann et al., 2003).

In tierexperimentellen Studien gelten die langfristigen neurotoxischen Effekte jedoch als erwiesen. Allerdings ist der neurotoxische Mechanismus noch nicht vollständig geklärt. Momentan werden von vielen Autoren als Erklärung für die verursachten Schäden sekundäre oxidative Vorgänge durch MDMA-Metaboliten mit einer erhöhten Bildung freier Radikale bevorzugt (Seiden und Sabol, 1996; Colado et al., 1997; Sprague et al., 1998; Aguirre et al., 1999). Hierbei scheint neben der plötzlichen Freisetzung von Serotonin auch Dopamin eine wichtige Rolle bei diesem neurotoxischen Vorgang zu spielen (Sprague et al., 1998). Die neurotoxische Wirkung wird zusätzlich durch eine erhöhte Körperbeziehungsweise Umgebungstemperatur verstärkt. Es konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass eine künstliche Erniedrigung der Körpertemperatur die

neurotoxischen Effekte von MDMA deutlich vermindern oder vollständig hemmen kann (Sprague et al., 1998; Daumann, 2002).

3.2. Aripiprazol und seine Auswirkung auf das Arbeitsgedächtnis

Kranzler und seine Arbeitsgruppe (Kranzler et al., 2008) untersuchten die Auswirkungen von Aripiprazol – ein atypisches Neuroleptikum unter anderem zur Behandlung von Schizophrenie – besonders in alkoholabhängigen Patienten. Jedoch waren die Ergebnisse nicht eindeutig. In einigen klinischen Studien entdeckte man eine Milderung des Alkoholkonsums und dessen Auswirkungen. Eine plötzliche Aripiprazolgabe veränderte die euphorischen und sedativen Auswirkungen des Alkohols in gesunden Teilnehmern (Kranzler et al., 2008). Eine chronische Verabreichung jedoch verminderte den Zwang Alkohol zu konsumieren (Martinotti et al., 2007), und erhöhte die Alkoholabstinenz (Janiri et al., 2007; Warsi et al., 2005). Jedoch entdeckte man in der Multi-center- Doppelblind-Studie von Anton und seiner Arbeitsgruppe (Anton et al., 2008), dass Alkoholiker, die mit Aripiprazol behandelt wurden, eher aus dem Versuch ausschieden als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden.

In der Studie von Yu Liu und Kollegen (Liu et al., 2008) wurde herausgefunden, dass 5 mg Aripiprazol in chinesischen, starken Rauchern im Vergleich zur Kontrollgruppe das Arbeitsgedächtnis stark beeinträchtigte. Bei 10 mg Aripiprazol blieb dieser Effekt bei den starken Rauchern jedoch aus. Es blieb bis jetzt ungeklärt, warum hier so eine Diskrepanz auftrat. Jedoch könnte es mit der Behandlungsdauer zu tun haben, denn wie andere Antipsychotika wird auch Aripiprazol normalerweise dauerhaft mit ansteigender Dosis verabreicht (Mallikaarjun et al., 2004; McGavin und Goa, 2002).

3.3. Antidepressiva und Arbeitsgedächtnis

Depressionen

Es gibt keine generelle Festlegung für die Definitionen der lang anhaltenden, längerfristigen (long-term Depression, LTD), einer beständigen und einer chronischen Depression (Mameros und Deister, 1990). Das diagnostische und statistische Handbuch für geistige Krankheiten (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM-IV) beinhaltet zum Beispiel eine Anzahl von Klassen und Unterklassen für chronische Depression. Diese enthält wiederum den chronischen Hauptdepressionsabschnitt (major depression episodes, MDE), dysthymische Fehlsteuerungen, Hauptdepressionsepisoden mit vorangegangener Dysthymie (=chronische Form einer Depression, die jedoch nicht alle Kriterien erfüllt um dem Vollbild der Depression zu entsprechen), Hauptdepressionsepisoden mit teilweiseem Rückgang und akute Hauptdepressionsabschnitte mit unvollständiger zwischenepisodischer Besserung (American Psychiatric Association, 2000). Die Definitionen der Depressionen ändern sich mit der Dauer der Krankheit (Van Os et al., 2006; Benazzi, 1999; Mameros und Deister, 1990).

Die Definitionen von chronischer Depression weichen ebenso in Hinsicht auf den Schweregrad (z. B. chronische Hauptdepression verglichen mit Dysthymie) und das Erscheinungsbild ab (z. B. Doppel-Depression, Hauptdepression mit teilweiser Besserung) (Klein, im Druck).

Verglichen zu nicht-chronischen Depressionen werden chronische Depressionen mit einem früheren Ausbruch (Mondimore et al., 2006; Gilmer et al., 2005), einer höheren Anzahl an Episoden (Mameros und Deister, 1990; Benazzi, 1998), und einem häufigeren gemeinsamen Auftreten mit Axis 1 (z. B. Depression, Angststörungen, bipolare Krankheiten, ADHD, Schizophrenie) (Mondimore et al., 2006; Gilmer et al., 2005; Holm-Denoma et al., 2006) und Axis 2 Krankheiten (z. B. Borderline-Persönlichkeit, schizoide Persönlichkeitsstörungen, milde geistige Zurückgebliebenheit) (Garyfallos et al., 1999; Markowitz et al., 1992; Pepper et al., 1995; Spalleta et al., 1996) in

Verbindung gebracht. Ebenso treten Symptome von Neurotizismus (Hirschfeld, 1990; Klein et al., 1988b), Introversion (Hirschfeld, 1990; Klein et al., 1988b), eine höhere Selbstmordrate (Garvey et al., 1986; Mondimore et al., 2006; Gilmer et al., 2005; Holm-Denoma et al., 2006; Klein et al., 1988b; Klein et al., 2000), funktionsstörende Auswirkungen (Gilmer et al., 2005; Evans et al., 1995; Hays et al., 1995), ein früherer Schaden, fehlangepasste Kindererziehung (Brown und Moran, 1994; Brown et al., 1994; Lizardi et al., 1995) und vergleichsweise vermehrte Gemütsfehlsteuerungen bei Verwandten auf (Klein et al., 1988a; Klein et al., 1995; Klein et al., 2004; Vocisano et al., 1996). Interessanterweise scheinen sich unipolare und bipolare Depression nicht im chronischen Vorkommen zu unterscheiden (Angst, 1989; American Psychiatric Association, 1987; Benazzi, 1999).

Psychiatrische Co-Morbidität

Verglichen mit episodischen Depressionen leiden LTD-Patienten deutlich häufiger an sozialer Phobie, Benzodiazepinmissbrauch, ebenso wie an Panikattacken, Agoraphobie, Zwangsstörungen, Essstörungen und an Nervenschwächen: Die Behandlungsdauer bei Panikattacken, Sozialphobien und Benzodiazepinmissbrauch ist bei Langzeit-Depressiven deutlich langwieriger. Die Behandlungsraten bei den meisten co-morbiden Störungen sind bei allen depressiven Gruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen, besonders bei den LTD-Patienten, deutlich erhöht (Angst und Gamma et al., 2008).

Antidepressiva und ihre Auswirkung auf das Arbeitsgedächtnis

Unbegründete negative Stimmung, abnormale neurovegetative Aktivitäten und kognitive Beeinträchtigung sind die drei Hauptsymptome der Hauptdepression. Bei depressiven Patienten und einer Kontrollgruppe im Vergleich wurden bedeutende Mängel etwa bei der Sprachfunktion, in der Gedächtnisleistung (Wiederholung und Erinnerung), in der Aufmerksamkeit und im Verhalten gefunden (Brown et al., 1994). Viele klinische Studien beweisen, dass depressive Menschen an einer schwachen Gedächtnisleistung leiden und dass

ihr Gedächtnis nach einer Behandlung mit Antidepressiva eine deutliche Verbesserung zeigt (Elliot et al., 1996; Landro et al., 1997). Eine beeinträchtigte Gedächtnisentwicklung in verbalen und nonverbalen Aufgaben wurde wiederholt bei Patienten mit einer Hauptdepressionsstörung bewiesen (Horan et al., 1997; Radziwillowicz, 1998; Richardson et al., 1994). Meta-analytische Methoden wurden verwendet, um Daten von 99 Studien darzustellen. In 48 Studien erkannte man bei klinisch depressiven und nicht-depressiven Patienten einen bedeutenden Zusammenhang zwischen Depressionen und einer Gedächtnisbeeinträchtigung (Niederehe et al., 1995).

Die gebräuchlichste neurochemische Hypothese, um Depressionen zu erklären, ist die Monoamin-Hypothese. Diese Hypothese bringt Depressionen mit einer niedrigeren Monoamin-Neurotransmitter Konzentration an den Gehirnsynapsen in Verbindung. Daher muss die Behandlung von Depressionen mit dem Aufbau des verminderten Monoamin-Levels beginnen. Eine Unterstützung dieser Hypothese kommt vom Wirkungsmechanismus der tricyclischen Antidepressiva. Das ist eine große Gruppe, die in der Behandlung einer großen Auswahl an Depressionen genauso wie zur Verhinderung von Rückfällen nützlich ist. Die tricyclischen Antidepressiva sind Wiederaufnahme-Hemmer hauptsächlich für Noradrenalin (NA) und Serotonin (5-Hydroxytryptamine, 5-HT) (Levkovitz et al., 2002).

Eine neue Generation von Antidepressiva wurde entwickelt, die eine Selektivität für eine Wiederaufnahme-Hemmung für eines der Monoamine zeigt. Unter diesen neuen Arzneien haben die selektiven Serotonin Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) einen deutlichen Wirkungsmechanismus, und wurden daher zu den wahrscheinlich am meisten verschriebenen Antidepressiva (Kasper et al., 1994/5; Montgomery und Kasper, 1995).

Wenn man jedoch die Wirkung der SSRIs und die der tricyclischen Antidepressiva miteinander vergleicht, zeigten verschiedene Studien bei

Patienten mit einer Hauptdepression eine ähnliche klinische Verbesserung für beide Substanzklassen (Levkovitz et al. 2002).

Bezüglich der Gedächtnisleistung haben Patienten, die in einer Studie Amitriptylin (ein tricyclisches Antidepressivum) erhielten, jedoch eine schwächere Gedächtnisleistung in verbalen Lern-Aufgaben erbracht, als die Fluoxetin-Gruppe (Keegan et al., 1991; Richardson et al., 1994). Des Weiteren berichteten in der Studie von Keegan et al. (1991) viele Teilnehmer, die Amitriptylin einnahmen, über unerträgliche Nebenwirkungen. Ähnlich wurde das räumliche Leistungsvermögen, das Kurzzeit- und das gesamte Gedächtnis jener Patienten, die Fluoxetin (SSRI) erhielten, verbessert, wohingegen Patienten mit Amitriptylingabe keine gesteigerte Leistung in diesen Bereichen aufwiesen. Die Ursache für diesen Effekt könnte eine Blockade der muscarinergen Rezeptoren sein. Die Folge davon wäre dann eine Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses. Daher wäre es sinnvoll, den Patienten Antidepressiva ohne anticholinergen Eigenschaften, wie etwa Fluoxetine, zu verabreichen (Richardson et al., 1994).

Henry und seine Arbeitsgruppe (1973) fanden heraus, dass eine Vorbehandlung mit Vorstufen biogener Amine mit einer Verbesserung der Gedächtnisleistung in Hauptdepressionen einhergeht. Ebenso liegt ein Beweis vor, dass eine serotonerge Übertragung wichtig für die kognitive Leistung ist (Levkovitz et al., 2002).

Der Hippocampus, von dem bekannt ist, dass er an Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt ist, besitzt die meisten Serotoninrezeptoren (Azmitia und Segal, 1978; Azmitia und Segal, 1978). Es gibt Anzeichen dafür, dass Arzneimittel, die auf das serotonerge System wirken, das Gedächtnis von Mensch und Tier beeinflussen. Ebenso steht die Modifikation der serotonergen Übertragung mit den geistigen Funktionen in Zusammenhang (Riedel, et al., 1999; Steckler und Shagal, 1995). Vieles weist auf eine funktionelle Interaktion zwischen dem zentralen cholinergen und serotonergen neuronalen System hin. Ebenso liegt der Beweis vor, dass diese Interaktionen eine wichtige Rolle in der

Vermittlung der kognitiven Leistung spielen (Geroldi et al., 1997; Richter-Levin und Segal, 1996).

Es wurde erwiesen, dass serotonerge und noradrenerge Arzneimittel gleichermaßen wirkungsvoll in der Verminderung der Depressionssymptome bei Patienten sind. Jedoch könnte es der Fall sein, dass die serotonergen Arzneimittel einen Vorteil gegenüber den noradrenergen Medikamenten in Bezug auf die Auswirkung auf den depressionsbedingten Gedächtnisabbau besitzen. Dieser gedächtnisbezogene Vorteil einer serotonergen Behandlung wäre in der Behandlung von depressiven Menschen von klinischer Bedeutung. Der Sinn dieser Arbeit von Levkovitz und seinen Kollegen (2002) war ein Vergleich einer Steigerung der Gedächtnisleistung zwischen Patienten mit Hauptdepressionen, die mit dem selektiven serotonergen Arzneimittel Fluoxetin (Prozac) oder mit dem selektiven noradrenergen tricyclischen Antidepressivum Desipramine (Deprexan) behandelt wurden.

Zwei Bewertungstests wurden verwendet:

HAMD: Hamilton Depression Rating Scale; beurteilt die Gewichtigkeit von 17 Depressionssymptomen

CGI: Clinical Global Impression; eine allgemeine Bewertung der Ernsthaftigkeit der Krankheit gemäß der klinischen Erfahrungen von Psychiatern (Levkovitz, et al., 2002).

Die „Test-Batterie“ bestand aus:

Rivermead Behavioral Gedächtnis-Test (RBMT) (Wilson et al., 1989):

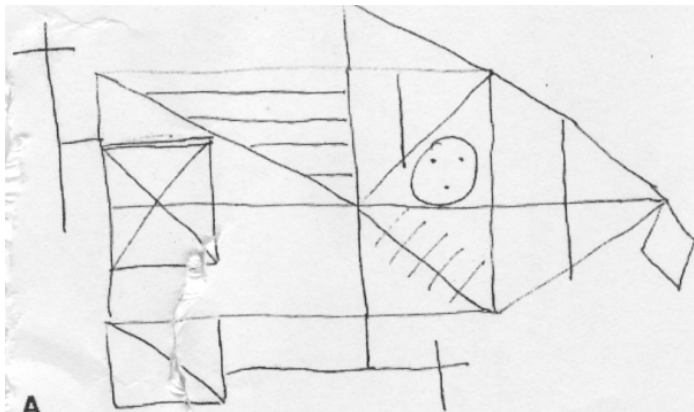
Dieser Test wurde entwickelt, um alltägliche Aspekte der Gedächtnisfunktion zu erfassen. Er besteht aus 12 Subtests wie etwa eine Wiedererkennung von Bildern und Gesichtern, Logik (freie Erzählung einer Geschichte), Orientierung, vorausschauende Fähigkeiten (sich an ein Objekt erinnern und diesbezüglich eine Frage stellen), räumliches Gedächtnis (einen Weg beschreiben), Kurzzeit-Gedächtnis und zeitversetztes Gedächtnis (sich an einen Namen und andere

Details erinnern) (Ilsley, et al., 1995; Tarbuck und Paykel, 1995; Wilson et al., 1989).

Rey-Osterrieth Complex Figure Test (CFT):

Dieser Test beinhaltet visuelles und räumliches Gedächtnis und wahrnehmende Organisation. Zuerst wird die Versuchsperson angewiesen eine schwierige Figur abzuzeichnen. Nachdem die Abbildung und die erste Zeichnung der Testperson entfernt werden, soll der Patient die Figur aus dem Gedächtnis heraus nochmals malen. Das Punktesystem basiert auf der Genauigkeit und der Position innerhalb der ganzen Abbildung (Lezak, 1983; Tupler, et al. 1995).

Abb. 16: Rey-Osterrieth Complex Figure Test (CFT) (Pritzel et al., 2003)



Dieser Test dient zur Überprüfung der visuo-konstruktiven Fähigkeiten (Abzeichnen) und des figuralen Gedächtnisses (freies Zeichnen der Figur ohne Vorlage nach einer Pause). Dies hier ist eine nahezu perfekte Kopie der Figur von einem Patienten mit alkoholbedingtem Korsakow-Syndrom.

Zusammengehörige Objekte:

Dieser Test erfasst Gedächtnisfähigkeiten während des Lernprozesses. Nachdem die Versuchsperson 10 zusammengehörige Wörter auf Karten laut vorgelesen hat, wird ihm/ihr ein Wort vorgelegt und er/sie soll das dazugehörige Wort wiederholen. Wenn er/sie das passende Wort nicht weiß, wird es ihm/ihr verraten. Das Ganze wird 5 Mal oder so lange wiederholt, bis der Versuchsteilnehmer alle 10 Pärchen wiederholen kann (Squire, 1987).

Digit Span forward:

Dieser Subtest der Wechsler-Erwachsenen-Intelligenzskala (WAIS-R; Wechsler, 1981) wurde für die Erfassung des Kurzzeitgedächtnisses entwickelt (Ilsley et al., 1995). Der Test besteht aus 14 Abfolgen beliebiger Zahlen. Der Teilnehmer wird gebeten, jede Zahlenabfolge zu wiederholen, nachdem sie ihm laut vorgelesen wurde (Levkovitz et al., 2002).

Zahlensymbol:

Dieser Subtest des WAIS-R Tests (Wechsler, 1981) ist eine verschlüsselte Aufgabe, bei der man Papier und Stift benötigt. Sie wurde entwickelt, um die vielschichtige psychomotorische Geschwindigkeit, Konzentration und Aufmerksamkeit zu erfassen (Levkovitz et al., 2002).

In der Studie von Levkovitz et al. (2002) gab es drei Varianten der oben genannten Gedächtnisaufgaben. Diese wurden in jeder Phase des Experiments verwendet, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Trainingseffekte zu verhindern (Levkovitz et al., 2002).

Diese Ergebnisse unterstützen vorangegangene Beweisführungen eines serotonergen Systems in der Gedächtnisleistung (Richter-Levin und Segal, 1996; Steckler und Shagal, 1995). Die Resultate stimmen mit früheren Ergebnissen insofern überein, als z. B. eine Tryptophan-Verarmung, die den Serotonin-Level im Gehirn reduziert, eine Gedächtnisschädigung (Park et al., 1994; Richter-Levin und Segal, 1996;) nach sich zieht. Im Besonderen deutet es darauf hin, dass ein Mangel an Serotonin bei einem depressionsbedingten Abfall der Gedächtnisleistung mitwirkt (Levkovitz et al., 2002).

Schlussendlich lassen die Ergebnisse vermuten, dass in Fällen, in denen ein Abfall in der Gedächtnisleistung in Zusammenhang mit einer Depression steht, ein Serotonin-spezifisches Antidepressivum zur Therapie Mittel erster Wahl wäre. Im Fall, dass aus verschiedenen Gründen doch ein noradrenerges Antidepressivum verabreicht wird, wäre es die Überlegung wert, Serotonin zu

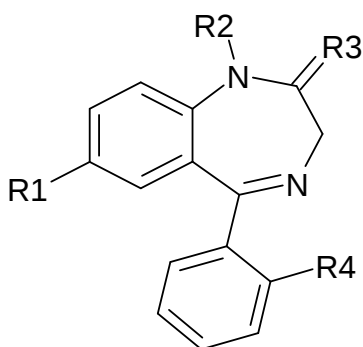
supplementieren, um Gedächtnisdefizite aufzubessern. Natürlich würden intensivere Studien mit einer größeren Teilnehmerzahl benötigt, um diese Möglichkeit zu bestätigen, aber vergleichbare Ergebnisse vorangegangener Studien (Keegan et al., 1991; La-Pia et al., 1992; Richardson et al., 1994) unterstützen diese Schlussfolgerungen sehr.

Allerdings wurden nur Patienten in die Studie miteinbezogen, die gerade an einer akuten Phase der Depression litten. Es ist daher gut möglich, dass eine Verbesserung der Gedächtnisleistung mit einem noradrenergen Antidepressivum mehr Zeit in Anspruch nehmen würde. Es stellt sich nun die Frage, ob dieser Unterschied in den Behandlungsmethoden vorübergehend oder dauerhaft ist (Levkovitz et al., 2002).

Selbst wenn der Vorteil einer Serotonin-Behandlung nur auf die ersten paar Wochen der Behandlung beschränkt wäre, wäre es die Überlegung einer Therapie wert. Eine Steigerung der Gedächtnisleistung würde das Wohlbefinden dieser Patienten während der ersten empfindlichen Behandlungsphase zweifellos deutlich verbessern (Levkovitz et al., 2002).

3.4. Benzodiazepine und Arbeitsgedächtnis

Abb. 17: Benzodiazepingrundgerüst



Benzodiazepingrundgerüst

Das Aminosäure-Derivat Gamma-amino-Buttersäure (GABA) ist der wichtigste hemmende Neurotransmitter des zentralen Nervensystems. Es wirkt hauptsächlich via GABA_A Rezeptoren als Gegengewicht zu den anregenden Neurotransmittern. Es wird dabei ein Rezeptor-eigener Chloridkanal geöffnet und somit die Zelle depolarisiert (Schlösser et al., 2007).

Die Rolle der GABAergen Mechanismen in der Auswirkung auf Alkohol wird durch die Beobachtung einer verminderten Alkoholzufuhr nach Gabe von GABA_A Antagonisten unterstützt. Des Weiteren wurden auch abgeschwächte Entzugserscheinungen durch GABA_A Agonisten entdeckt (Rassnick et al., 1992; Rassnick et al., 1993a). Es wurde gezeigt, dass die Auswirkungen von Ethanol den positiven Modulatoren der GABA_A Rezeptoren ähneln (Stolerman und Olufsen, 2001). Einige der Verhaltensauswirkungen durch Alkoholkonsum werden durch GABA_A-Rezeptorstellen vermittelt (June et al., 2001; Mihalek et al., 2001). Es liegen Beweise biochemischer Studien vor, dass eine chronische Ethanolzufuhr den GABA_A-Benzodiazepin Ionophor-Rezeptorkomplex durch eine Veränderung der Expression verschiedener molekularer Bestandteile umwandelt. Das hemmt die Aktivität des Rezeptorkomplexes (Rassnick et al., 1993b).

Eine Benzodiazepin verursachte Verminderung im cerebralen Blutstrom wurde als Maßeinheit für eine GABA/Benzodiazepin-Rezeptor bezogene Erregungsübertragung zwischen den Nervenzellen vorgeschlagen (Matthew et al., 1995). Ergebnisse von PET-Studien weisen darauf hin, dass die Gabe von Alkohol den cerebralen Glucosestoffwechsel in Bereichen, in denen viele Benzodiazepinrezeptoren vorkommen, in gesunden Teilnehmern reduziert (de Wit et al., 1990; Volkow et al., 1990; Wang et al., 2000). Plötzliche Gabe von Benzodiazepinen führte zu einem verminderten Stoffwechsel im gesamten Gehirn, aber es nahm bei gesunden Teilnehmern keinen Einfluss auf besondere Gehirnnareale (de Wit et al., 1991).

Jedoch zeigten PET-Studien, die sich mit akuter Alkohol- oder Benzodiazepingabe bei Patientengruppen beschäftigten, unterschiedliche Ergebnisse. Alkohol-abhängige Teilnehmer zeigten, verglichen mit Nicht-Süchtigen, gegenüber einer Alkoholanregung eine höhere Empfindlichkeit

(Volkow et al., 1990). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen zeigten entgiftete Alkoholiker nach einer plötzlichen Lorazepam-Gabe einen schwachen Rückgang des Glucose Metabolismus im orbitofrontalen Cortex, ebenso wie im Thalamus und in den basalen Ganglien, jedoch nicht im Hinterhauptscortex und im Kleinhirn (Volkow et al., 1993). Zusätzlich wurde auch bei Teilnehmern, die zu Alkoholismus neigten, eine schwache Verminderung im Glucosemetabolismus als Reaktion auf die Lorazepamgabe entdeckt (Volkow et al., 1995). Diese Daten lassen vermuten, dass eine unterdrückende Auswirkung durch Alkohol und Benzodiazepine auf den zentralen Glucosestoffwechsel durch den GABA/Benzodiazepin-Rezeptor geregelt wird (Schlösser et al., 2006).

Eine plötzliche Verabreichung von Benzodiazepinen steht mit einem Leistungsabfall des Arbeitsgedächtnisses in gesunden Probanden in Zusammenhang (Rusted et al., 1991; Coull et al., 1995; Fleishaker et al., 1995). Es wurde erwiesen, dass 2 h nach einer Gabe von 2.5 mg Lorazepam die Leistung in der „verzögerten Abruf“ Arbeitsgedächtnis-Aufgabe im Vergleich zu den Grundbedingungen deutlich beeinträchtigt war (Duka et al., 1995). Kurzzeit-Gedächtnisausfälle die durch Benzodiazepine hervorgerufen wurden, waren bei starken Gesellschaftstrinkern geringer ausgeprägt als in schwachen. Das lässt ein schwaches Ansprechvermögen von Lorazepam in der starken Gruppe vermuten (Nichols et al., 1993).

Es wird vermutet, dass eine Unterbrechung der cortico-ponto-cerebellaren und der cerebello-thalamocorticalen Verbindung die Ursache für die beobachteten neurophysiologischen Mängel bei chronischen Alkoholikern sein könnte. Ebenso könnte die Anwesenheit von Auffälligkeiten in einzelnen Knoten oder eine Durchtrennung durch eine Störung eines bestimmten Kreislaufes die Ursache für die vorhandenen Defizite sein (Sullivan, 2003).

Frühere fMRI-Studien haben den Beweis für veränderte Hirnaktivitäten während Arbeitsgedächtnis-Tests in Alkoholikern erbracht (Pfefferbaum et al., 2001; Tapert et al., 2001; Desmond et al., 2003).

Auf Grund von vorherigen Strategien hat diese fMRI-Studie die Beurteilung zum Ziel, eine veränderte Anpassung der kognitiven Hirnaktivität durch eine plötzliche Gabe einer GABAergen Anregung mittels Lorazepam in Alkoholikern festzustellen. Ein Unterschied in der Reaktion der GABAergen Anregung bei Alkoholikern, mit einer Kontrollgruppe verglichen, würde als Maß für eine veränderte GABA/Benzodiazepin Rezeptorsensibilität dienen. Als prinzipielle Hypothese wurde bei Alkoholikern eine schwächere GABAerge Reaktion angenommen als bei der Nicht-Alkoholiker-Gruppe. Besonders bei einer Lorazepamstimulierung wurde eine geringere Veränderung der aufgabeninduzierten Gehirnaktivität bei Alkoholkranken als bei der gesunden Kontrollgruppe vermutet. Auf Grund von vorangegangenen Studien befanden sich die primären Zielregionen für diesen hypothetischen Unterschied im dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) und im ventrolateralen präfrontalen Cortex (VLPFC), im parietalen Cortex, im linken anterioren Cingulum, im Thalamus und im Kleinhirn.

Die Studie von Schlösser et al. (2006) wurde durchgeführt, um die unterschiedlichen Auswirkungen einer plötzlichen Lorazepamgabe auf die kognitiven Gehirnaktivitätsmuster in einer Kontrollgruppe und einer entgifteten Alkoholikergruppe während eines 2-back Arbeitsgedächtnis-Tests auszuwerten. Die Reaktion auf die Lorazepamgabe wurde als Maß für hypothetische Veränderungen des GABA/Benzodiazepin-Rezeptors bei Alkoholismus angesehen (Schlösser et al., 2006). Beide Gruppen zeigten nach der Lorazepamgabe eine verminderte Leistung, welche mit der berichteten Wirkung über GABA-agonistische Arzneimittel, die sich auf die Leistung des Arbeitsgedächtnisses auswirken, übereinstimmen (Rusted et al., 1991; Coull et al., 1995).

In der fMRI-Untersuchung wurde der Haupteinfluss der 2-back Aufgabe gezeigt. Die Aufgabe zeigte ein Aktivierungsmuster im beidseitigen präfrontalen Cortex, im parietalen Cortex, und im Kleinhirn, ebenso wie im Thalamus und dem anterioren Cingulum. Von diesen Ergebnissen wurde auch in zahlreichen vorangegangenen Studien, die sich mit wahrnehmender Aktivierung beschäftigten, berichtet (Cohen et al., 1994; Owen et al., 1998; Schlösser et

al., 2003a; Schlösser et al., 2003b). Die Untersuchung zeigte eine deutlich niedrigere 2-back Aktivierung durch Lorazepamgabe in der rechten und linken Kleinhirnhemisphäre und eine suppressive Auswirkung auf die kognitiven Aktivierungsmuster im Kleinhirn (Schlösser et al., 2006).

In einer vorangegangenen Studie war bei Alkoholkranken die Unterdrückung des cerebellaren Glucosemetabolismus durch Ethanol wesentlich ausgeprägter (Volkow et al., 1990). Da die Wirkung von Ethanol teilweise mit einer Förderung der Erregungsübertragung der γ -Aminobuttersäure (GABA) mit dem GABA/Benzodiazepinrezeptor-Komplex in Verbindung gebracht wird, stimmen die Ergebnisse mit den Messwerten einer erhöhten Empfindlichkeit des GABA/Benzodiazepinrezeptor-Komplexes im Kleinhirn von Alkoholikern überein. Es muss jedoch hervorgehoben werden, dass ein methodologischer Unterschied zwischen den im Ruhezustand durchgeführten PET-Studien und der Auswertung in der kognitiven Arbeitsaufgabe, die die Arbeitsgedächtnisfunktionen austestet, vorliegt. Die F-FDG-PET Studie (F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie) zeigte während des Scans keine speziellen neurokognitiven Muster. Es ist daher vorstellbar, dass der GABA-Agonist abweichende Ergebnisse nur bei funktionellen Anforderungen, wie etwa bei einer speziellen kognitiven Aufgabe, nachweist (Gur et al., 1992).

Frühere Studien unterstützen die Theorie einer vererbaren Grundlage der Unterschiede einer Alkohol- und Benzodiazepinsensibilität (Hood und Buck, 2000; Buck und Finn, 2001). Eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Benzodiazepinen lässt auch in funktionellen Gehirnbildgebungsstudien des Glucosemetabolismus und des Blutstroms in Teilnehmern, die eine positive und negative Alkoholismus-Familiengeschichte aufweisen, darauf schließen (Volkow et al., 1995; Streeter et al., 1998).

In der Studie von Schlösser et al. (2006) wurden in den beiden Gruppen arzneimittelbezogene Unterschiede in fMRI-Aktivierungsmustern im Cerebellum nachgewiesen. Lernbezogene Anpassungsvorgänge – auch wenn sie nicht mit

einer unterschiedlichen Leistung in Zusammenhang stehen – würden voraussichtlich primär den präfrontalen und parietalen Cortex, der für die Arbeitsgedächtnisfunktionen zuständig ist, beeinflussen (Cohen et al., 1994; Mellers et al., 1995; Schlösser et al., 2003a). Daher ist die unterschiedliche Auswirkung von Lorazepam im Kleinhirn ein zusätzliches Indiz dafür, dass außer nicht-spezifisch lernbezogenen Einflüssen auch noch andere Faktoren beteiligt sind. Das Kleinhirn wird nicht mit speziellen Leistungsunterschieden in Verbindung gebracht (Schlösser et al., 2006).

Die Ergebnisse basieren auf einem Stichprobenumfang von 8 Patienten und 9 Kontrollpersonen. Obwohl dieser Stichprobenumfang in funktionellen bildgebenden Studien des Gehirns üblich ist, muss man bei der Interpretation und den statistischen Rückschlüssen der Stichprobenergebnisse vorsichtig sein. Die Auswahl der am gleichen Tag durchgeführten Tests und Wiederholungstests und die innerhalb der Teilnehmer mehrmalig wiederholte Maßanalyse erhöht allerdings die statistische Aussagekraft. So bekommen Veränderungen der Aktivität, die mit einer Benzodiazepingabe assoziiert werden, eine stärkere Aussagekraft (Schlösser et al., 2006).

Des Weiteren stellen das gewählte Studiendesign und die statistische Analyse eine repräsentative Einheit der zugrunde liegenden Bevölkerungsschicht dar (Schlösser et al., 2006).

Zusammenfassend erbringt die Studie den Beweis einer gesteigerten Empfindlichkeit des GABA-Benzodiazepinrezeptorkomplexes im Kleinhirn bei Alkoholikern. Wenn man diesen Weg weiterhin verfolgt und sich ein detaillierteres Wissen über den GABAergen Mechanismus und sein Verhalten unter Alkoholeinfluss aneignet, fördert das durchaus die Entwicklung einer pharmakologischen Behandlung, die besonders auf das GABAerge System abzielt (Myrick et al., 2001; Stromberg et al., 2001).

3.5. Auswirkung von Alkohol (Ethanol) auf das Arbeitsgedächtnis

In der Studie von Finn et al. (1999) wurde ein Modell getestet, in dessen Theorie die exekutiven Abläufe des Arbeitsgedächtnisses und das abhängige assoziative Lernen (conditional associative learning (CAL)) die Verhaltenshemmung steuern. Die Studienteilnehmer hatten entweder Alkoholiker in der Familie (positive Familiengeschichte, family history positive, FHP), oder eine negative Familiengeschichte (FHN) (keine Alkoholiker). In der Hypothese hieß es, dass Alkohol Go/No-Go Impulsivreaktionen verstärkt, aber nur in Menschen mit einer verminderten Leistung des Arbeitsgedächtnisses, einer niedrigen CAL-Leistungsfähigkeit oder einer FHP für Alkoholismus. Das Modell lässt ebenso vermuten, dass Arbeitsgedächtnis und CAL die hemmenden Reaktionen steuern und CAL auch hemmende Reaktionen und zufällige Änderungen in der Go/No-Go Aufgabe steuert (Finn et al., 1999).

Eine Go/No-Go Lernaufgabe mit der Möglichkeit, auf halbem Wege eine bereits ablaufende Reaktion anzuhalten, wurde von 71 FHP und 78 FHN Versuchsteilnehmern im nüchternen Zustand und nach 1 bis 2 moderaten Alkoholdosen durchgeführt. Das Arbeitsgedächtnis (rückwärts zählen) und das bedingte assoziative Lernen (bedingte räumliche Assoziationsaufgabe) wurden ebenfalls im nüchternen Zustand getestet.

Der Alkoholkonsum verursachte vermehrte Fehlaktionen, allerdings nur bei Teilnehmern mit einer verminderten Arbeitsgedächtnisleistung. Das durch das Arbeitsgedächtnis und das CAL gesteuerte Lernen zum Stoppen einer bereits ablaufenden Reaktion lässt einen eigenen Steuerungsmechanismus für das Arbeitsgedächtnis und das CAL vermuten. Menschen mit einer verminderten Arbeitsgedächtniskapazität und Personen mit einer geschwächten CAL-Leistungsfähigkeit hatten stärkere Probleme damit, eine bereits ablaufende Handlung auf einen Impuls anzuhalten. FHPs und FHNs unterschieden sich in ihrer Reaktion auf Alkohol jedoch nicht.

Die Ergebnisse der Studie von Finn et al. (1999) unterstützen die Theorie der steuernden Aufgabe des Arbeitsgedächtnisses und des CALs in der

dauerhaften Steuerung von Vorgängen, die eine Reaktion hemmen. Ebenso lässt sich die Vermutung aufstellen, dass Personen mit einer beeinträchtigten Leistung des Arbeitsgedächtnisses durch Alkoholeinwirkung zu einem erhöhten impulsiven Verhalten neigen. Die Voraussetzung dafür wäre allerdings, dass Alkohol die Leistung des Arbeitsgedächtnisses beeinträchtigt und man somit seine Reflexe nicht mehr steuern kann (Finn et al., 1999).

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden spezielle Studien über ätherische Öle, Psychopharmaka und deren Auswirkungen auf das Arbeitsgedächtnis zusammengefasst. Da zum Beispiel Nikotin, Alkohol, aber auch Benzodiazepine und Antidepressiva heutzutage aus dem Alltag kaum mehr wegzudenken sind, stellt sich die Frage, inwiefern sich ihr Konsum auf das Arbeitsgedächtnis auswirkt und ob langfristige oder dauerhafte Folgeerscheinungen daraus resultieren können.

Weiters besteht oft die Behauptung, dass es sich negativ auf das Gedächtnis des Kindes auswirkt, wenn werdende Mütter Marijuana konsumieren. Durch die Analyse einiger Studien wurde diesem Argument nachgegangen.

Nach Levin und Simon (1998) scheint es als erwiesen, dass sich eine Nikotinzufuhr positiv auf das Arbeitsgedächtnis auszuwirken scheint. Jedoch gibt es widersprüchliche Ergebnisse.

Bei Alkohol und seinen Auswirkungen lässt sich nach Finn und seiner Arbeitsgruppe (1999) die Vermutung aufstellen, dass Personen mit einer schwächeren Leistung des Arbeitsgedächtnisses stärker durch Alkoholeinwirkung zu einem gesteigerten impulsiven Verhalten neigen. Die Voraussetzung dafür wäre nach Finn et al. (1999) jedoch, dass Alkohol die Leistung des Arbeitsgedächtnisses herabsetzt.

Eine vorgeburtliche Marijuanaexposition ergab nach Finn et al. (1992; 1998; 2003) Störungen bei Aufgaben, die das visuelle Arbeitsgedächtnis forderten. Demnach wirkt sich eine pränatale Exposition zwar nicht auf die Intelligenz, wohl aber auf das Arbeitsgedächtnis aus, welche dann mit langfristigen Folgen einhergeht.

Die Untersuchungen bei *Salvia officinalis* und *S. lavandulifolia* ergaben nach Tildesley et al. (2003; 2005) eine Leistungssteigerung des Gedächtnisses. Ebenso wirkte sich die Pflanze bei Untersuchungen positiv auf den Gemütszustand der Versuchsteilnehmer aus. Somit könnte Salbei möglicherweise eine rein pflanzliche Therapie gegen Gemütsschwankungen

und Demenz darstellen. Vielleicht wäre diese Pflanze auch eine geeignete Unterstützung in der Therapie gegen Alzheimer. Jedoch sollte man in diesem Bereich noch weiter forschen um die erhaltenen Ergebnisse zu verifizieren.

Bei *Melissa officinalis* ist es nicht ganz eindeutig, ob die Pflanze nun eine positive oder negative Auswirkung auf das Arbeitsgedächtnis besitzt. Faktum ist jedoch die beruhigende, spasmolytische und antibakterielle Wirkung der Pflanze (Kommission E Monograph, 1984; Bisset und Wichtl, 1994). Auch hier werden noch Nachforschungen benötigt, da die Untersuchungen kein eindeutiges Ergebnis lieferten.

Ecstasykonsum scheint sich unter vorsichtiger Aussage bei Menschen nicht negativ auf das Arbeitsgedächtnis auszuwirken, jedoch sind veränderte Hirnaktivitätsmuster die Folge. Das lässt darauf schließen, dass Ecstasy auf jeden Fall Folgen für das Gehirn hat. Um dem genauer nachzugehen, benötigt man jedoch Studien, die über Jahre hinweg verlaufen.

Personen, die an Depressionen leiden, verfügen meistens auch über eine verminderte Leistung des Arbeitsgedächtnisses. Sie können sich nur schwer Dinge merken. Antidepressiva scheinen die Leistung des Arbeitsgedächtnisses zu verbessern. Allerdings hängt es davon ab, welches Antidepressivum dem Probanden verabreicht wird. Während sich serotonin-spezifische Antidepressiva positiv auf das Gedächtnis auswirken, nehmen noradrenerge Psychopharmaka keinen Einfluss. Auch wenn die Leistungssteigerung des Gedächtnisses nur für wenige Wochen anhält, scheint es auch sinnvoll zu sein, eine serotonerge Therapie vorzunehmen.

Wenn man gesunden Probanden eine akute Dosis Benzodiazepine verabreicht, scheint das mit einem Leistungsabfall im Arbeitsgedächtnis in Zusammenhang zu stehen (Rusted et al., 1991; Coull et al., 1995; Fleishaker et al., 1995). Die Ursache dieser Auswirkung dürfte im sedativen Effekt bestehen, da Benzodiazepine oft als Einschlafhilfe verwendet werden.

Nicht umstritten ist jedoch, dass noch viel Zeit und Geld benötigt wird, um etwaige Auswirkungen von Nikotin, Alkohol und anderen Substanzen auf das Arbeitsgedächtnis vollständig abzuklären. Es erweist sich heutzutage noch als

sehr schwierig, Tests exakt zu reproduzieren, da es einige unbekannte Faktoren gibt, die man nicht berücksichtigen kann.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1

Schematische Darstellung des Arbeitsgedächtnisses nach
Baddeley (1990).....Seite 14

Abbildung 2

Die Hauptbereiche des Gehirns.....Seite 17

Abbildung 3

Die Lage des Hippocampus und benachbarter Strukturen.....Seite 19

Abbildung 4

Beispiel für eine ´n´-Back-Arbeitsgedächtnisaufgabe.....Seite 24

Abbildung 5

Schematische Darstellung der Lage-, Form- und
Punkt-Aufgabe.....seite 25

Abbildung 6

Beispiel für eine Objekt-versetzte und räumlich verzögerte
Wiedererkennungsaufgabe..... Seite 28

Abbildung 7

Wisconsin Card Sorting Test.....Seite 29

Abbildung 8

Turm von Hanoi alias Turm von London.....Seite 31

Abbildung 9

Corsibrett.....Seite 32

Abbildung 10

Auszug der Instruktion des Go/No-Go Tests.....Seite 33

Abbildung 11

Nikotin.....Seite 41

Abbildung 12

Räumliche Arbeitsgedächtnisaufgabe.....Seite 50

Abbildung 13

Auswirkung von Nikotin auf das räumliche Arbeitsgedächtnis...Seite 52

Abbildung 14	
Tetrahydrocannabinol (THC).....	Seite 55
Abbildung 15	
MDMA.....	Seite 72
Abbildung 16	
Rey-Osterrieth Complex Figure Test (CFT).....	Seite 84
Abbildung 17	
Benzodiazepingrundgerüst.....	Seite 87

Bibliographie

Abraham, M. D., Cohen, P. D. A., Jan van Til, A., Langemeijer, M. P. S., 1998. Licit and illicit drug use in Amsterdam, III. Developments in drug use 1987-1997, CEDRO, Amsterdam

Aguirre, N., Barrionuevo, M., Ramirez, M. J., Del Rio, J., Lasheras, B., 1999. A lipoic acid prevents 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) induced neurotoxicity. *Neuroreport* 10:3675-3680

American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR, American Psychiatric Association, Washington DC

Angst, J., 1989. Der Verlauf schizoaffektiver Psychosen. In: A. Mameros, Editor, *Schizoaffektive Psychosen*, Springer, Tokyo

Angst, J., Gamma, A., Rössler, W., Ajdacic, V., Klein, D. N., 2009. Long-term depression versus episodic major depression: Results from the prospective Zurich study of a community sample. *Journal of Affective Disorders* 115(1-2):112-121

Anton, R. F., Kranzler, H., Breder, C., Marcus, R. N., Carson, W. H., Han, J., 2008. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. *J. Clin. Psychopharmacol* 28:5-12

Arendash, G. W., Sanberg, P. R. and Sengstock, G. J., 1995. Nicotine enhances the learning and memory of aged rats. *Pharmacol Biochem Behav* 52:517-523.

Arendash, G. W., Sengstock, G. J., Sanberg, P. R. and Kern, W. R., 1995. Improved learning and memory in aged rats with chronic administration of the nicotinic receptor agonist GTS-21. *Brain Res* 674:252-259

Aston-Jones, G., Rajkowski, J., Ivanova, S., Usher, M., Cohen, J., 1998. Neuromodulation and cognitive performance: recent studies of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving monkeys. *Adv Pharmacol* 42:755-759

Austin, M. P., Ross, M., Murray, C., O'Carroll, R. E., 1992. Cognitive function in major depression. *J. Affect. Disord.* 25:21-29

Azmitia, E. C., Segal, M., 1978. An autobiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *J. Comp. Neurol.* 179:641-668

Azmitia, E. C., Segal, M., 1978. The efferent connections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 179:703-710

Baddeley, A. D., 1990. *Human Memory: theory and practice*. Hove: Lawrence Erlbaum

Baddeley, A. D., 1986. *Working memory*. Clarendon Press: Oxford

Baddeley, A. D., 1992. Working memory. *Science* 255:556-559

Baddeley, A. D., 1996. Exploring the central executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 49:5-28

Baddeley, A. D., Lewis, V. J., Vallar, G., 1984. Exploring the articulatory loop. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 36:233-252

Baddeley, A. D., Thomson, N., Buchanan, M., 1975. Word length and the structure of short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 14:575-589

Ballard, C., O'Brien, J., Reichelt, K., Perry, E. 2002. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double blind, placebo-controlled trial. *Clin Psychiatry* 63(7):553-8

Bartram, T., 1998. *Bartram's encyclopedia of herbal medicine*. London: Robinson.

Bartus, R. T., Johnson, H. R., 1976. Short-term memory in the rhesus monkey: Disruption from the anticholinergic scopolamine. *Pharmacol Biochem Behav* 5(1):39-46

Battaglia, G., Yeh, S. Y., De Souza, E. B., 1988. MDMA-induced neurotoxicity: Parameters of degeneration and recovery of brain serotonin neurons, *Pharmacol, Biochem. Behav.* 29:269-274

Beatty, W. W., Butters, N., Janowsky, D., 1986. Memory failure after scopolamine treatment: implications for cholinergic hypothesis of dementia. *Behav Neural Biol* 45:196-211

Bech, P., 1993. Acute therapy of depression. *J. Clin. Psychiatry* 54:18-27

Benazzi, F., 1998. Chronic depression: a case series of 203 outpatients treated at a private practice. *J Psychiatry Neurosci* 23:51-55

Benazzi, F., 1999. Bipolar II versus unipolar chronic depression: a 312-case study. *Compr Psychiatry* 40:418-421

Berrettini, W. H., Lerman, C. E., 2005. Pharmacotherapy and pharmacogenetics of nicotine dependence. *Am. J. Psychiatry* 162:1441-1451

Berridge, C. W., 2006. Neural Substrates of Psychostimulant-Induced Arousal. *Neuropsychopharmacology* 31:2332-2340

Berridge, C. W., Bolen, S. J., Manley, M. S., Foote, S. L., 1996. Modulation of forebrain electroencephalographic activity in halothane-anesthetized rat via actions of noradrenergic beta-receptors within the medial septal region. *J Neurosci* 16:7010-7020

Berridge, C. W., O'Neill, J., 2001. Differential sensitivity to the wakepromoting actions of norepinephrine within the medial preoptic area and the substantia innominata. *Behav Neurosci* 115:165-174

Biegon, A., Kerman, I. A., 2001. Autoradiographic study of pre- and postnatal distribution of cannabinoid receptors in human brain. *Neuroimage* 14:1463-1468

Bindra, D., 1968. Neuropsychological interpretation of the effects of drive and incentive-motivation on general activity and instrumental behavior. *Psychol Rev* 75:1-22
Birchenkamp, 2002

Birge, J. D., 1997. The role of estrogen in the treatment and prevention of dementia. *Am J Med* 103:1-50

Bisset, N. G., Wichtl, M., 1994. Herbal drugs. Stuttgart: Medpharm

Bolla, K. I., McCann, U. D., Ricaurte, G. A., 1998. Memory impairment in abstinent MDMA (Ecstasy) users. *Neurology* 51:1532-1537

Bond, A., Lader, M., 1974. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *British journal of Psychology* 47:211-8

- Bornstein, R. A., Baker, G. B., Douglas, A. B., 1991. Depression and memory in major depressive disorder. *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 3:78-80
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. C., Noll, D. C., 1997. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* 5: 49-62
- Brazell, M. P., Mitchell, S. N., Gray, J. A., 1990. Acute administration of nicotine increases the in vivo extracellular levels of DA, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid and ascorbic acid preferentially in the nucleus accumbens of the rat: Comparison with caudate putamen. *Neuropharmacology* 29:1177-1185
- Broadbent, D. E., 1971. *Decision and Stress*. Academic Press, New York
- Brown, G. W., Moran, P., 1994. Clinical and psychosocial origins of chronic depressive episodes I. A community survey. *Br J Psychiatry* 165:447-456
- Brown, G. W., Harris, T. O., Hepworth, C., Robinson, R. G., 1994. Clinical and psychosocial origins of chronic depressive episodes II. A patient enquiry. *Br J Psychiatry* 165:457-465
- Brown, R. G., Scott, L. C., Bench, C. J., Dolan, R. J., 1994. Cognitive function in depression: Its relationship to the presence and severity of intellectual decline. *Psychol. Med.* 24:829-847
- Brunello, N., Langer, S. Z., Perez, J., Samanin, R., 1994/5. Current understanding of the mechanism of action of classic and newer antidepressant drugs. *Depression* 2:119-126
- Buck, K. J., Finn, D. A., 2001. Genetic factors in addiction: QTL mapping and candidate gene studies implicate GABAergic genes in alcohol and barbiturate withdrawal in mice. *Addiction* 96:139-149
- Bushnell, M. C., Goldberg, M. E., Robinson, D. L., 1981. Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. 1. Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention. *J Neurophysiol* 46:755-772
- Buzsaki, G., Bickford, R. G., Ponomareff, G., Thal, L. J., Mandel, R., Gage, F. H., 1988. Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. *J Neurosci* 8:4007-4026

- Cabeza, R., Nyberg, L., 2000. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J. Cognit. Neurosci.* 12:1-47
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Bertolino, A., Finn, K., Coppola, R., Frank, J. A., Goldberg, T. E., Weinberger, D. R., 1999. Physiological Characteristics of Capacity Constraints in Working Memory as Revealed by Functional MRI. *Cerebral Cortex* 9:20-26
- Carli, M., Luschi, R., Garofalo, P., Samanin, R., 1994. 8-OH-DPAT impairs spatial but not visual learning in a water maze by stimulating 5-HT_{1A} receptors in the hippocampus. *Behav. Brain Res.* 67:67-74
- Carnat, A. P., Carnat, A., Fraisse, D., Lamaison, J. L., 1998. The aromatic and polyphenolic composition of lemon balm (*Melissa officinalis* L. subsp. *Officinalis*) tea. *Pharm Acta Helv* 72: 301-5
- Carpenter, P. A., Just, M. A., 1992. A capacity theory of comprehension: individual differences in working memory. *Psychol Rev* 99(1):122- 149
- Caso Marasco, A., Vargas Ruiz, R., Salas Villagomez, A., Begona Infante, C., 1996. Double-blind study of a multivitamin complex supplemented with ginseng extract. *Drugs Exp Clin Res* 22:323-9
- Cerny, A., Schmid, K., 1999. Tolerability and efficacy of valerian/lemon balm in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Fitoterapia* 70(3):221-8
- Chafee, M. V., Goldman-Rakic, P. S., 1998. Matching patterns of activity in primate prefrontal area 8a and parietal area 7ip neurons during a spatial working memory task. *Journal of Neurophysiology* 79:2919-2940
- Cho, H.-M., Song, D.-K., Suh, H.-W., Kim, Y.-H. 1994. Serotonin uptake blocking activity from herb medicine. *Neuropsychopharmacology* 10:137
- Chung, I.-W., Chen, G., Manji, H., Kim, Y.-S., Ahn J.-S., Potter, W. Z., et al., 1994. Binding of natural medicinal products of alpha 2 adrenergic receptors. *Neuropsychopharmacology* 10: 137
- Clarke, P. B. S., Pert, A., 1985. Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic neurons. *Brain Res* 348:355-358
- Cohen, R. A., 1993. *The Neuropsychology of Attention*. Plenum Press, New York

Cohen, J., Forman, S., Braver, T., Casey, B., Servan-Schreiber, D., Noll, D., 1994. Activation of prefrontal cortex in a non-spatial working memory task with functional MRI. *Human Brain Mapping* 1:293-304

Cohen, J., Perlstein, W., Braver, T., Nystrom, L., Noll, D., Jonides, J., Smith, E., 1997. Temporal Dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 386:604-608

Colado, M. I., O'Shea E., Granados, R., Murray, T. K., Green, A. R., 1997. In vivo evidence for free radical involvement in the degeneration of rat brain 5-HT following administration of MDMA (ecstasy) and p-chloroamphetamine but not the degeneration following fenfluramine. *British Journal Pharmacology* 121:889-900

Colrain, I. M., Mangan, G. L., Pellett, O. L. and Bates, T. C., 1992. Effects of post-learning smoking on memory consolidation. *Psychopharmacology* 108:448-451

Conners, C. K., Levin, E. D., Sparrow, E., Hinton, S. C., Erhardt, D., Meck, W. H. et al., 1996. Nicotine and attention in adult ADHD. *Psychopharmacol Bull* 32:67-73

Conrad, R., 1964. Acoustic confusions in immediate memory. *British Journal of Psychology* 55:75-83

Conrad, R., 1970. Short-term memory processes in the deaf. *British Journal of Psychology* 61:179-195

Conrad, R., Hull, A. J., 1964. Information, acoustic confusion and memory span. *British Journal of Psychology* 55:429-432

Coull, J. T., 1998. Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Progress in Neurobiology*, Vol. 55:343-361

Coull, J. T., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J., Grasby, P. M., 1996. A fronto-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia*, Vol. 34, No. 11:1085-1095

Coull, J. T., Middleton, H. C., Robbins, T. W., Sahakian, B. J., 1995. Contrasting effects of clonidine and diazepam on tests of working memory and planning. *Psychopharmacology* 120:311-321

Coull, J. T., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., 1996. The $\alpha 2$ antagonist, idazoxan, remediates certain attentional and executive dysfunction in patients with dementia of frontal type. *Psychopharmacology* 123:239-249

Court, J. A., Lloyd, S., Thomas, N., Piggott, M. A., Marshall, E. F., Morris, C. M., Lamb, H., Perry, P. H., Johnson, M., Perry E. K., 1998. Dopamine and nicotinic receptor binding and the levels of dopamine and homovanillic acid in human brain related to tobacco use. *Neuroscience* 87(1):63-78

Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keel, K., Haxby, J. V., 1996. Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cereb Cortex* 6:39-49

Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., Haxby, J. V., 1997. Transient and sustained activity a distributed neural system for human working memory. *Nature* 386:608-611

Courtney, S. M., Petit, L., Maisog, J. H., Ungerleider, L. G., Haxby, J. V., 1998. An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science* 279:1347-1351

Crellin, J. K., Philpott, J., 1990. *Herbal medicine: past and present*, vol. II. London: Duke Univ. Press

Creutzfeldt, O. D., 1995. *Cortex cerebri: performance. Structural and Functional Organization of the Cortex*, Oxford University Press, New York

Curran, H. V., Travill, R. A., 1997. Mood and cognitive effects of $\pm 3,4$ -methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy): week-end "high" followed by mid-week low. *Addiction* 92:821-831

D'Angelo, L., Grimaldi, R., Caravaggi, M., Marcoli, M., Perucca, E., Lecchini, S., et al., 1986. A double-blind, placebo-controlled clinical study on the effect of a standardized ginseng extract on psychomotor performance in healthy volunteers. *J Ethnopharmacol* 16:15-22

Daumann, J., 2002. *Funktionelle Magnetresonanztomographie bei Ecstasykonsumenten: Kortikale Aktivierungsmuster bei einer Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis*. Inaugural-Dissertation, Universität Bielefeld

Daumann, J., Fimm, B., Willmes, K., Thron, A., Gouzoulis-Mayfrank, E., 2003. Cerebral activation in abstinent ecstasy (MDMA) users during a working memory task: functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Cognitive Brain research* 16:479-487

Davis, M., 1997. Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9:382-402

De Belleruche, J., Lugmini, Y., Bradford, H. F., 1979. Evidence for presynaptic cholinergic receptors on dopaminergic terminals: Degeneration studies with 6-hydroxydopamine. *Neurosci Lett* 11:209-213

de Jongh, R., Bolt, I., Schermer, M., Olivier, B., 2008. Botox for the brain: enhancement for cognition, mood and pro-social behavior and blunting of unwanted memories. *Neurosci, Biobehav. Rev.* 32:760-776

Desmond, J. E., Chen, S. H., DeRosa, E., Pryor, M. P., Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., 2003. Increased frontocerebellar activations in alcoholics during verbal working memory: an fMRI study. *Neuroimage* 19:1510-1520

de Wit, H., Metz, J. Wagner, N., Cooper, M. 1990. Behavioral and subjective effects of ethanol: relationship to cerebral metabolism using PET. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 14:482-489

de Wit, H., Metz, J., Wagner, N., Cooper, M., 1991. Effects of diazepam on cerebral metabolism and mood in normal volunteers. *Neuropsychopharmacology* 5:33-41

Dhawan, B. N., 1994. Development of CNS active agents from plants, *Neuropsychopharmacology* 10:689

Djamati, Z., Jankov, R. M., Djordjevic, A., Ribar, B., Lazar, D., Engel, P., 1992. Carnosic acid 12-methyl ether- α -lactone, a Ferruginol type diterpene from *Salvia officinalis*. *Phytochemistry* 31(4):1307-9

Dorman, H. P. J., Deans, S. G., Noble, R. C., 1995. Evaluation in vitro of plant essential oils as natural antioxidants. *J Essent Oil Res* 7(6):645-51

Dressing, H., Rieman, D., Löw, H., Schredl, M., Reth, C., Laux, P., Müller, W., 1992. Insomnia: Are valerian/balm combinations of equal value to benzodiazepine? *Therapiewoche* 42:726-36
Duka, T., Redemann, B., Voet, B., 1995. Scopolamine and lorazepam exert different patterns of effects in a test battery assessing stages of information processing. *Psychopharmacology* 119:315-324

Duke, J. A. 1985. CRC handbook of medicinal herbs. United States: CRC Press.:420-1

Duncan, J. and Owen, A. M., 2000. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 23(10):475-483

Dunnett, S. B. and Martel, F. L., 1990. Proactive interference effects on short-term memory in rats:1. Basic parameters and drug effects. *Behav Neurosci* 104:655-665

Dunnett, S. B., Toniolo, G., Fine, A., Ryan, C. N., Björklund, A., Iversen, S. D., 1985. Transplantation of embryonic ventral forebrain neurons to the nucleus basalis magnocellularis – II. Sensorimotor and learning impairments. *Neurosci* 16:787-797

Eagger, S. A., Levy, R., Sahakian, B. J., 1991. Tacrine in Alzheimer's disease. *Lancet* 337:989-992

Eaton, W. W., Shao, H., Nestadt, G., Hochang, B., Bienvenu, O. J., Zandi, P., 2008. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 65:513-520

Eidi, M., Eidi, A., Bahar, M., 2006. Effects of *salvia officinalis* L. (sage) leaves on memory retention and its interaction with the cholinergic system in rats. *Nutrition* 22, Issue 3:321-326

Eidi, M., Zarrindast, M. R., Eidi, A., Oryan, S., 2003. Effects of histamine and cholinergic systems on memory retention of passive avoidance learning in rats. *Eur J Pharmacol* 465:91-96

Elliot, R., Sahakian, B. J., McKay, A. P., Herrod, J. J., 1996. Neuropsychological impairments in unipolar depression: The influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychol. Med.* 26:975-989

Ettinger, U., Williams, S. C. R., Patel, D., Michel, T. M., Nwaigwe, A., Caceres, A., Mehta, M. A., Anilkumar, A. P., Kumari, V., 2008. Effects of acute nicotine on brain function in healthy smokers and non-smokers: Estimation of interindividual response heterogeneity. *Neuroimage* 45, Issue 2:549-561

Evans, S., Cloitre, M., Kocsis, J. H., Keitner, G. I., Holzer, C. P., Gniwes, L., 1995. Social-vocational adjustment in unipolar mood disorders: results of the DSM-IV field trial. *J Affect Disord* 38:73-80

Evarts, E. V., 1960. Effects of sleep and waking on spontaneous and evoked discharge of single units in visual cortex. *Fed Proc* 19:828-837

Eysenck, M. W., 1982. Attention and Arousal: Cognition and Performance. Springer, Berlin

Feldman, R. S., Meyer, J. S., Quenzer, L. F. Principles of neuropsychopharmacology. Massachusetts: Sinauer, 1997

Fimm, B., 1989. Analyse und Standardisierung der neuropsychologischen Aufmerksamkeitsbatterie – 1. Fassung. Freiburg: Psychologisches Institut der Universität

Finn, P. R., Justus, A., Mazas, C., Steinmetz, J. E., 1999. Working memory, executive processes and the effects of alcohol on Go/No-Go learning: testing a model of behavioral regulation and impulsivity. Psychopharmacology 4:465-472

Fischer, C., Hatzidimitriou, G., Wlos, J., Katz, J., Ricaurte, G., 1985. Reorganization of ascending 5-HAT axon projections in animals previously exposed to the recreational drug 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy). J. Neurosci. 15:5476-5486

Fleishaker, J. C., Garzone, P. D., Chambers, J. H., Sirocco, K., Weingartner, H., 1995. Comparison of the spectrum of cognitive effects of alprazolam and adinazolam after single doses in healthy subjects. Psychopharmacology 120:169-176

Flood, J. F., Uezu, K., Morley, J. E., 1998. Effect of Histamine H2 and H3 receptor modulation in the septum on post-training memory processing. Psychopharmacology 140:279-284

Foote, S. L., Aston-Jones, G., Bloom, F. E., 1980. Impulse activity of locus coeruleus neurons in awake rats and monkeys is a function of sensory stimulation and arousal. Proc Natl Acad Sci USA 77:3033-3037

Fried, P. A., 2002. The consequences of marijuana use during pregnancy: A review of the human literature. Journal of Cannabis Therapeutics 2:85-104

Fried, P. A., 2002. Conceptual issues in behavioral teratology and their application in determining long-term sequelae of prenatal marihuana exposure. Journal of Childpsychology and Psychiatry 43:81-102

Fried, P. A., O'Connell, C. M., Watkinson, B., 1992. 60- and 72-month follow-up of children prenatally exposed to marihuana, cigarettes and alcohol: Cognitive and language assessment. Journal of Behavioral Pediatrics 13:383-391, (fMRI of Prenatal Marijuana Exposure 23)

Fried, P. A., Smith, A. M., 2001. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure: An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function, *Neurotoxicology and Teratology* 23:1-11

Fried, P. A., Watkinson, B., 1988. 12- and 24-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marihuana, cigarettes and alcohol. *Neurotoxicology and Teratology* 10:305-313

Fried, P. A., B. Watkinson, B., 1990. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marihuana, cigarettes and alcohol. *Journal of behavioral Pediatrics* 11:49-58

Fried, P. A., B. Watkinson, B., 2000. Visuo-perceptual functioning differs in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology* 22:11-20

Fried, P. A., B. Watkinson, B., Gray, R., 1998. Differential effects on cognitive functioning in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology* 20:293-306

Fried, P. A., B. Watkinson, B., Gray, R., 2003; Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology* 25:427-436

Funahash, S., Bruce, C. J., Goldman-Rakic, P. S., 1989. Mnemonic coding of visual space in the monkeys dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 61:1-19

Fuster, J., 1973. Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: neural correlates of transient memory. *J Neurophysiol* 36:61-78

Fuster, J., M., 1980. *The prefrontal cortex*. New York: Raven Press

Fuster, J. M., 1997. *The PFC: Anatomy, Physiology and Neuropsychology of the Frontal Lobe*, Raven Press, New York

Gardner, A., Hallström, T., 2004. High somatic distress with high long-term stability in selected patients with chronic depression: a 3-year follow-up of ratings with Karolinska Scales of Personality (KSP). *Nord J Psychiatry* 58:415-420

Garvey, M. J., Tollefson, G. D., Tuason, V. B., 1986. Is chronic primary major depression a distinct depression subtype? *Compr Psychiatry* 27:446-448

Garyfallos, G., Adamopoulou, A., Karastergiou, A., Sotiropoulou, M. V. A., Donias, S., Giouzepas, J., Paraschos, A., 1999. Personality disorders in dysthymia and major depression. *Acta Psychiatr Scand* 99:332-340

Geroldi, C., Bianchetti, A., Trabucchi, M., 1997. Manipulation of the cholinergic system. *Funct. Neurol.* 12:187-191

Gevins, A. S., Bressler, S., Cutillo, B., Illes, J., Miller, J., Stern, J., Jex, H., 1990. Effects of prolonged mental work on functional brain topography. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 76:339-350

Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A. C., Rapoport, J. L., 1999. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience* 2:861-863

Gilmer, W. S., Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Luther, J., Howland, R. H., 2005. Factors associated with chronic depressive episodes: a preliminary report from the STAR-D project. *Acta Psychiatr Scand* 112:425-433

Giessing, C., Fink, G. R., Rosler, F., Thiel, C. M., 2007. fMRI data predict individual differences of behavioral effects of nicotine: a partial least square analysis. *J. Cogn. Neurosci.* 19:658-670

Glass, M., Dragunow, M., Faull, R. L. M., 1997. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 77, pp. 299-318

Goldman-Rakic, P. S., 1987. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: *Handbook of physiology, the nervous system, higher functions of the brain. Section I, Vol. V, Part 1* (Plum F, ed):373-417. Bethesda, MD: American Physiological Society

Goldman-Rakic, P. S., 1996. Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:13473-13480

Gouzoulis-Mayfrank, E., Daumann, J., Tuchtenhagen, F., Pelz, S., Becker, S., Kunert, H.-J., Fimm, B., Sass, H., 2000. Impaired cognitive performance in drug-free recreational ecstasy (MDMA) users. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 68:719-725

Grieve, M. A., 1980. Modern herbal. Jonathan Cape. London: Penguin Books Ltd.

Griffith, D. R., Azuma, S. D., Chasnoff, I. J., 1994. Three-year outcome of children exposed prenatally to drugs. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 33:20-27

Guensberger, E., Fleischer, J., 1972. Zur Psychopathologie und zur nosologischen Stellung der chronischen Depression. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 110:109-119

Guimaraes, F. S., Del Bel, E. A., Padovan, C. M., Mendonca Netto, S., Titz de Alameda, R., 1993. Hippocampal 5-HT receptors and consolidation of stressful memories. *Behav. Brain Res.* 58:133-139

Gur, R. C., Erwin, R. J., Gur, R. E., 1992. Neurobehavioral probes for physiologic neuroimaging studies. *Archives of General Psychiatry* 49:409-414

Hahn, B., Ross, T. J., Yang, Y., Kim, I., Huestis, M. A., Stein, E. A., 2007. Nicotine enhances visuospatial attention by deactivating areas of the resting brain default network. *J. Neurosci.* 27:3477-3489

Hatsukami, D., Fletcher, L., Morgan, S., Keenan, R. And Amble, P., 1989. The effects of varying cigarette deprivation duration on cognitive and performance tasks. *J Subst Abuse* 1:407-416

Hatzidimitriou, G., McCann, U. D., Ricaurte, G. A., 1999. Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with 3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *J. Neurosci.* 19:5096-5107

Haxby, J. V., Petit, L., Ungerleider, L. G., Courtney, S. M., 2000. Distinguishing the functional roles of multiple regions in distributed neural systems for visual working memory. *Neuroimage* 11:145-156

Hays, R. D., Wells, K. B., Sherbourne, C. D., Rogers, W., Spritzer, K., 1995. Functioning and well-being outcomes of patients with depression compared with chronic general medical illness. *Arch Gen Psychiatry* 52:11-19

Heishman, S. J., 1998. What aspects of human performance are truly enhanced by nicotine? *Addiction* 93:317-320

Heishman S. J., Taylor R. C., Henningfield J. E., 1994. Nicotine and smoking: A review of effects on human performance. *Exp Clin Psychopharmacol* 2:345-395

Henry, G. M., Weingartner, H., Murphy, D. L., 1973. Influence of affective states and psychoactive drugs on verbal learning memory. *Am. J. Psychiatry* 130:966-971

Herremans, A. H. J., Hijzwn, T. H., Olivier, B., Slangen, J. L., 1995. Serotonergic drug on a delayed conditional discrimination task in the rat: Involvement of the 5-HT-sub (1A) receptor in working memory. *J. Psychopharmacol.* 9:242-250

Hill, J., *The family herbal*, London, 1755

Hirschfeld, R. M. A., 1990. Personality and dysthymia. In S. W. Burton and H. S. Akiskal, Editors, *Dysthymic disorder*, Gaskell, London

Hobson, J. A., McCarley, R. W., Wyzinski, P. W., 1975. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science* 189:55-58

Hohmann, J., Zupko, I., Redei, D., Csanyi, M., Falkay, G., Mathe, I., Janicsak, G., 1999. Protective effects of the aerial parts of *Salvia officinalis*, *Melissa officinalis* and *Lavandula angustifolia* and their constituents against enzyme-dependent and enzyme-independent lipid peroxidation. *Planta Med* 65:576-8

Holm-Denoma, J. M., Berlim. M. T., Fleck, M. P. A., Joiner, T. E., 2006. Double depression in adult psychiatric outpatients in Brazil: distinct from major depression? *Psychiatry Res* 144:191-196

Hood, H. M., Buck, K. J., 2000. Allelic variation in the GABA A receptor gamma2 subunit is associated with genetic susceptibility to ethanol-induced motor incoordination and hypothermia, conditioned taste aversion, and withdrawal in BXD/Ty recombinant inbred mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 24:1327-1334

Horan, W. P., Pogge, D. L., Borgaro, S. R., Stokes, J. M., et al., 1997. Learning and memory in adolescents with major depression: A normative study of the California Verbal Learning Test. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 12:575-584

Imperato, A., Mulas, A., Di Chiara, G., 1986. Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. *Eur J Pharmacol* 132:337-338

Ilisley, J. E., Moffoot, A. P. R., O'Carroll, R. E., 1995. An analysis of memory dysfunction in major depression. *J. Affect. Disord.* 35:1-9

Jackson, B. D., 1876. *A catalogue of plants.*:1596-9, London

Jacobsen, L. K., D'Souza, D. C., Mencl, W. E., Pugh, K. R., Skudlarski, P., Krystal, J. H., 2004. Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 55:850-858

James, W., 1890. Origin of Right-handedness. *Science* 16(406):275

Janiri, L., Martinotti, G., Di Nicola, M., 2007. Aripiprazole for relapse prevention and craving in alcohol-dependent subjects: results from a pilot study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 27:519-520

Johnston, L. D., O'Malley, P. M., Bachman, J. G., 2000. Monitoring the future national survey results on adolescent drug use: overview of the key findings, 1999 (NIH publication number 00-4690), National Institute on Drug Abuse, Rockville

Jones, G. M., Sahakian, B. J., Levy, R., Warburton, D. M., Gray, J. A., 1992. Effects of acute subcutaneous nicotine on attention, information processing and short-term memory in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology* 108(4):485-494

Jonides, J., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Minoshima, S., Mintun, M. A., 1993. Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature* 363:583-584

June, H. L., Harvey, S. C., Foster, K. L., McKay, P. F., Cummings, R., Garcia, M., Mason, D., Grey, C., McCane, S., Williams, S. L., Johnson, T. B., he, X., Rock, S., Cook, J. M., 2001. GABA_A receptors containing α_5 subunits in the CA1 and CA3 hippocampal fields regulate ethanol-motivated behaviors: an extended ethanol reward circuitry. *Journal of Neuroscience* 21:2166-2177

Kahneman, D., 1973. *Attention and Effort.* Prentice – Hall, Englewood Cliffs, NJ

Kammer, T., Belleman, M. E., Friedemann, G., Brix, G., Gass, A., Schlemmer, H., Spitzer, M., 1997. Functional MR imaging of the prefrontal cortex: specific activation in a working memory task. *Magn Reson Imag* 15:879-889

Kasper, S., Lepine, J. P., Mendlewicz, J., Montgomery, S. A., John Rush, A., 1994/5. Efficacy, safety and indications for tricyclic and newer antidepressants. *Depression* 2:127-137

Keegan, D., Bowen, R. C., Blackshaw, S., Saleh, S., Dayal, N., Remillard, F., Shrikhande, S., Cebrian Perez, S., Boulton, A., 1991. A comparison of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of major depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 6:117-124

Keller, M. S., 1978. *Mysterious herbs and roots*. Peace Press, Venice, CA

Kennedy, D. O., Scholey, A. B., Wesnes, K. A., 2000. The dose dependent cognitive effects of acute administration of Ginkgo biloba to healthy young volunteers. *Psychopharmacology* 151:416-23

Kennedy, D. O., Scholey, A. B., Wesnes, K. A., 2001a. Dose dependent changes in cognitive performance and mood following acute administration of Ginseng to healthy young volunteers. *Nutr Neurosci* 4:295-310

Kennedy, D. O., Scholey, A. B., Wesnes, K. A., 2001b. Differential, dose dependent changes in cognitive performance following acute administration of a Ginkgo biloba/Panax ginseng combination to healthy young volunteers. *Nutr Neurosci* 4:399-412

Kennedy, D. O., Scholey, A. B., Tildesley, N. T. J., Perry, E. K., Wesnes, K. A., 2002. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of Melissa officinalis (lemon balm). *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 72:953-64

Klein, D. N., in press. Dysthymia and chronic depression. In: Craighead, W. E., Miklowith, D. J., Craighead, L. W. (Eds.), *Psychopathology: history, theory and diagnosis*. Hoboken, N. J., John Wiley and Sons

Klein, D. N., Clark, D. C., Dansky, L., Margolis, E. T., 1988a. Dysthymia in the offspring of parents with primary unipolar affective disorder, *J Abnorm Psychology* 97:265-274

Klein, D. N., Taylor, E. B., Dickstein, S., Harding, K., 1988b. Primary earlyonset dysthymia: comparison with primary non-bipolar, non-chronic major depression on demographic, clinical, familial, personality and socioenvironmental characteristics and short-term outcome. *J Abnorm Psychology* 97:387-398

Klein, D. N., Riso, L. P., Donaldson, S. K., Schwartz, J. E., Anderson, R. L., Ouinette, P. C., 1995. Family study of early-onset dysthymia: mood and personality disorders in relatives of outpatients with dysthymia and episodic major depression and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 52:487-496

Klein, D. N., Schwartz, J. E., Rose, S., Leader, J. B., 2000. Five-year course and outcome of dysthymic disorder: a prospective, naturalistic follow-up study. *Am J Psychiatry* 157:931-939

Klein, D. N., Shankman, S. A., Lewinsohn, P. M., Rohde, P., Seeley, J. R., 2004. Family study of chronic depression in a community sample of young adults. *Am J Psychiatry* 161:646-653

Klingberg, T., Forssberg, H., Westerberg, H., 2002. Increased brain activity in frontal and parietal cortex underlies the development of visuospatial working memory capacity during childhood. *Journal of Cognitive Neuroscience* 14

Klugman, A., Hardy, S., Baldeweg, T., Gruzelier, J., 1999. Toxic effect of MDMA on brain serotonin neurons. *Lancet* 353:1269-1271

Kluwe, R. H., 1997. *Kognitionswissenschaft: Strukturen und Prozesse intelligenter Systeme*. Wiesbaden: Deutscher Universitätsverlag

Koch-Heitzmann, I. und Schultze, W., 1988. 2000 Jahre *Melissa officinalis*. *Z Phytother* 9:77-85

Kommission E Monograph, 1984. *Melissenblätter*, Bundesanzeiger, 5:12

Konecny, E., Leitner, M.-L., 1995. *Psychologie*. Wilhelm Braumüller Universitäts-Verlagsbuchhandlung

Kranzler, H. R., Covault, J., Pierucci-Lagha, A., Chan, G., Douglas, K., Arias, A. J., Oncken, C., 2008. Effects of aripiprazole on subjective and physiological responses to alcohol. *Alcohol, Clin. Exp. Res.*

Krystal, J. H., Price, L. H., Opsahl, C., Ricaurte, G. A., Heninger, G. R. 1992. Chronic 3,4-methylene-dioxymethamphetamine (MDMA) use: Effects on mood and neuropsychological function? *Am. J., Drug Alcohol Abuse* 18:331-341

Kuczenski, R., Segal, D. S., 1994. Neurochemistry of amphetamine. In: Cho A. K., Segal, D. S., (eds.) *Amphetamine and its Analogues: Psychopharmacology, Toxicology and Abuse*. Academic Press: San Diego:81-113

Kuczenski, R., Segal, D. S., 1997. Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine: comparison with amphetamine. *J Neurochem* 68:2032-2037

Kumari, V., Gray, J. A., Ffytche, D. H., Mitterschiffthaler, M. T., Das, M., Zachariah, E., Vythelingum, G. N., Williams, S. C., Simmons, A., Sharma, T., 2003. Cognitive effects of nicotine in humans: an fMRI study. *Neuroimage* 19:1002-1013

Kwon, H., Menon, V., Eliez, S., Warsofsky, I. S., White, C. D., Dyer-Friedman, J., Taylor, A. K., Glover, G. H., Reiss, A. L., 2001. Functional neuroanatomy of visuospatial working memory in fragile X syndrome: relation to behavioral and molecular measures. *American Journal of Psychiatry* 158:1040-1051

Lamaison, J. L., Petitjean-Freytet, C., Carnat, A., 1991. Medicinal Lamiaceae with antioxidant properties, a potential source of rosmarinic acid. *Pharm Acta Helv* 66(7):185-8

Landro, N. I., Stiles, T. C., Sletvold, H., 1997. Memory functioning in patients with primary fibromyalgia and major depression and healthy controls. *J Psychosom. Es.* 42:297-306

La-Pia, S., Giorgio, D., Ciriello, R., Sannio, A., et al., 1992. Double blind controlled study to evaluate the effectiveness and tolerability of fluoxetine versus mianserin in the treatment of depressive disorders among the elderly and their effects on cognitive behavioral parameters. *New Trends Exp. Clin. Psychiatry* 8:139-146

Larrison-Faucher, A. L., Matorin, A. A., Sereno, A. B., 2004. Nicotine reduces antisaccade errors in task impaired schizophrenic subjects. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 28:505-516

Lawrence, N. S., Ross, T. J., Stein, E. A., 2002. Cognitive mechanisms of nicotine on visual attention. *Neuron* 36:539-548

Le Bars, P. L., Katz, M. M., Berman, N., Itil, T. M., Freedman, A. M., Schatzberg, A. F., 1997. A placebo controlled, double blind, randomised trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American Egb study group. *J Am Med Assoc* 278:1327-32

Leung, A. Y., Foster, S. 1996. *Encyclopedia of common natural ingredients*. Chichester; John Wiley

Levin, E. D., 1992. Nicotine systems and cognitive function. *Psychopharmacology* 108:418-431

Levin, E. D., Bettgeowda, C., Gordon, J., Blosser, J., 1998. AR-R 17779, an $\alpha 7$ nicotinic agonist improves learning and memory in rats. *Soc Neurosci* 24:183

Levin, E. D., Christopher, N. C., Briggs, S. J., 1997. Chronic nicotinic agonist and antagonist effects on T-maze alternation. *Physiol Behav* 61:863-866

Levin, E. D., Christopher, N. C., Briggs, S. J., Rose, J. E., 1993. Chronic nicotine reverses working memory deficits caused by lesions of the fimbria or medial basolateral projection. *Brain Res Cogn Brain Res* 1:137-143

Levin E. D., Conners, C. K., Silva, D., Hinton, S. C., Meck, W. H., March, J., Rose, J. E., 1998. Transdermal nicotine effects on attention. *Psychopharmacology* 140:135-141

Levin, E. D., Conners, C. K., Sparrow, E., Hinton, S. C., Erhardt, D., Meck, W. H. et al, 1996. Nicotine effects on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology* 123:55-63

Levin, E. D., Damaj, M. I., Glassco, W., May, E. L. and Martin, B. R., 1999. Bridged nicotine, isonicotine, and norisonicotine effects on working memory performance of rats in the radial-arm maze. *Drug Dev Res* 46:107-111

Levin, E. D., Kaplan, S., Boardman, A., 1997. Acute nicotine interactions with nicotinic and muscarinic antagonists: Working and reference memory effects in the 16-arm radial maze. *Behav Pharmacol* 8:236-242

Levin, E. D., Kim, P., Meray R., 1996. Chronic nicotine working and reference memory effects in the 16-arm radial maze: Interactions with D1 agonist and antagonist drugs. *Psychopharmacology* 127:25-30

Levin, E. D., McClernon, F. J., Rezvani, A. H., 2006. Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization. *Psychopharmacology (Berl)* 184:523-539

Levin, E. D., Rezvani, A. H., 2000. Development of nicotinic drug therapy for cognitive disorders. *Eur J Pharmacol* 393:141-146

Levin, E. D., Rose, J. E., 1990. Anticholinergic sensitivity following chronic nicotine administration as measured by radial-arm maze performance in rats. *Behav Pharmacol* 1:511-520

Levin, E. D., Rose, J. E., Abood, L., 1995. Effects of nicotinic dimethylaminoethylesters on working memory performance of rats in the radial-arm maze. *Pharmacol Biochem Behav* 51:368-373

Levin E. D. and Simon, B. B., 1998. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology* 138:217-230

Levin, E. D., Toll, K., Chang, G., Christopher, N. C. and Briggs, S. J., 1996. Epibatidine, a potent nicotinic agonist: Effects on learning and memory in the radial-arm maze. *Med Chem Res* 6:543-554

Levkovitz, Y., Caftori, R., Avital, A., Richter-Levin, G., 2002. The SSRIs drug Fluoxetine, but not the noradrenergic tricyclic drug Desipramine, improves memory performance during acute major depression. *Brain Research Bulletin* 58:345-350

Levkovitz, Y., Richter-Levin, G., Segal, M., 1994. Effect of 5-OH-Tryptophane on behavior and hippocampal physiology in young and old rats. *Neurobiol. Aging* 15:635-641

Levkovitz, Y., Segal, M., 1994. Acetylcholine mediates the effects of fenfluramine on dentate granule cell excitability in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 264:279-284

Lezak, M. D., 1983. *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press

Lichtensteiger, W., Hefti, F., Felix, D., Huwyler, T., Melamed, E., Schlumpf, M., 1982. Stimulation of nigrostriatal dopamine neurons by nicotine. *Neuropharmacology* 21:963-968

Liu, Y., Hong-quiang, S., Yan-ping, B., Su-xia, L., Beveridge, T. J. R., Xiao-lan, D., Fu-de, Y., Lin, L., 2008. Subjective, cognitive/psychomotor, and physiological effects of aripiprazole in Chinese light and heavy smokers. *Drug and Alcohol Dependence* 101, Issues 1-2:42-52

Lizardi, H., Klein, D. N., Ouimette Crosby, P., Riso, L. P., Anderson, R. L., Donaldson, S. K., 1995. Reports of the childhood home environment in early-onset dysthymia and episodic major depression. *J Abnorm Psychology* 104:132-139

Makeig, S., Inlow, M., 1993. Lapses in alertness: coherence of fluctuations in performance and EEG spectrum. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 86:23-35

Mallikaarjun, S., Salazar, D. E., Bramer, S. L., 2004. Pharmacokinetics, tolerability, and safety of aripiprazole following multiple oral dosing in normal healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 44:179-187

- Mameros, A., Deister, A. 1990. Chronische Depression: Psychopathologie, Verlaufsaspekte, und prädisponierende Faktoren. H. J. Möller, Editor, Therapieresistenz unter Antidepressivabehandlung. Springer, New York
- Mantle, D., Eddeb, F., Pickering, A. 2000. Comparison of relative antioxidant activities of British medicinal plant species in vitro. *J Ethnopharmacol* 72:47-51
- Mantle, D., Pickering, A. T., Perry, E. K., 2000. Medicinal plant extracts for the treatment of dementia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *CNS Drugs* 13:201-13
- Martinotti, G., Di Nicola, M., Janiri, L., 2007. Efficacy and safety of aripiprazole in alcohol dependence. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 33:393-401
- Markowitz, J. C., Moran, M. E., Kocsis, J. H., Frances, A. J., 1992. Prevalence and comorbidity of dysthymic disorder among psychiatric outpatients. *J Affect Disord* 24:63-71
- Matthew, E., Andreason, P., Pettigrew, K., Carson, R. E., Herscovitch, P., Cohen, R., King, C., Johanson, C. E., Greenblatt, D. J., Paul, S. M., 1995. Benzodiazepine receptors mediate regional blood flow changes in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92:2775-2779
- McCann, U. D., Eligulashvili, V., Ricaurte, G. A., 2000. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy)-induced serotonin neurotoxicity: clinical studies. *Neuropsychobiology* 42:11-16
- McCann, U. D., Mertl, M., Eligulashvili, V., Ricaurte, G. A., 1999. Cognitive performance in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) users: a controlled study. *Neuropsychopharmacology* 143:417-425
- McCann, U. D., Ridenour, A., Shaham, Y., Ricaurte, G. A. and Y., 1994. Serotonin neurotoxicity after 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA Ecstasy): a controlled study in humans. *Neuropsychopharmacology* 10:129-138
- McCann, U. D., Szabo, Z., Scheffel, U., Dannals, R. F., Ricaurte, G. A., 1998. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA (Ecstasy) on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 352:1433-1437

- McCarthy, G., 1995. Functional neuroimaging of memory. *Neuroscientist* 1:55-163
- McCarthy, G., Puce, A., Constable, R. T., Krystal, J. H., Gore, J. C., Goldman-Rakic, P., 1996. Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI. *Cerebral Cortex* 6:600-611
- McCarthy, G., Blamire, A. M., Puce, A., Nobre, A. C., Bloch, G., Hyder, F., Goldman-Rakic, P., Shulman, R., 1994. Functional MRI studies of frontal cortex activation during a spatial working memory task in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:8690-8694
- McCormick, D. A., Bal, T., 1997. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu Rev Neurosci* 20:185-215
- McCullough, J. P., Borian, F. E., Riso, L. P., Klein, D. N., Howland, R. H., Keller, M. B., 2003. Group comparisons of DSM-IV subtypes of chronic depression: validity of the distinctions, part 2. *J Abnorm Psychology* 112:614-622
- McGavin, J. K., Goa, K. L., 2002. Aripiprazole, *CNS Drugs* 16:779-786 (discussion 787-778)
- McKim, W. A., 1991. *Drugs and behavior*. Englewood Cliffs NJ, Prentice Hall:160-183
- Mellers, J. D., Bullmore, E., Brammer, M., Williams, S. C., Andrew, C., Sachs, N., Andrews, C., Cox, T. S., Simmons, A., Woodruff, P., David, A. S., Howard, R., 1995. Neural correlates of working memory in a visual letter monitoring task: an fMRI study. *NeuroReport* 7:109-112
- Metherate, R., Cox, C. L., Ashe, J. H., 1992. Cellular bases of neocortical activation: modulation of neural oscillations by the nucleus basalis and endogenous acetylcholine. *J Neurosci* 12:4701-4711
- Mihalek, R. M., Bowers, B. J., Wehner, J. M., Kralic, J. E., VanDoren, M. J., Morrow, A. L., Homanics, G. E., 2001. GABA_A-receptor delta subunit knockout mice have multiple defects in behavioral responses to ethanol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 25:1708-1718
- Miller, G. A., 1956. The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev* 63:81-97
- Mondimore, F. M., Zandi, P. P., Mackinnon, D. F., Mcinnis, M. G., Miller E. B., Crowe, R., 2006. Familial aggregation of illness chronicity in recurrent, early-onset depression pedigrees. *Am J Psychiatry* 163:1554-1560

Montgomery, S. A., Kasper, S., 1995. Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: A meta-analysis. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 9:33-40

Morgan, M. J., 1998. Recreational use of "ecstasy" (MDMA) is associated with elevated impulsivity. *Neuropsychopharmacology* 19:252-264

Morgan, M. J. Memory deficits associated with recreational use of ecstasy (MDMA). *Psychopharmacology* 141:30-36

Morgan, M. J., McFie, L., Fleetwood, L. H., Robinson, J. A., 2002. Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology* 159:294-303

Mulkens, A., Stephanou, E., Kapetanidis, I., 1985. Heterosides a genines volatiles dans les feuilles de *Melissa officinalis* L. (*Lamiaceae*). *Pharm Acta Helv* 60:276-8

Myrick, H., Brady, K. T., Malcolm, R., 2001. New developments in the pharmacotherapy of alcohol dependence. *American Journal on Addictions* 10:3-15

Newhouse, P., Singh, A., Potter, A., 2004. Nicotine and nicotinic receptor involvement in neuropsychiatric disorders. *Curr. Top. Med. Chem.* 4:267-282

Nichols, J. M., Martin, F., Kirkby, K. C., 1993. A comparison of the effect of lorazepam on memory in heavy and low social drinkers. *Psychopharmacology* 112:475-482

Niederehe, G., Burt, D. B., Zembar, M. J., 1995. Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern and specificity. *Psychol. Bull.* 117:285-305

Norman, D. A., Shallice, T., 1986. Attention to action. Willed and automatic control of behavior. In: Davidson, R. J., Schwartz, G. E., Shapiro, D. (eds.). *Consciousness and self-regulation: Advances in research and theory*, Vol. 4:1-18. New York: Plenum Press

O'Donnell, P., 2003. Dopamine gating of forebrain neural ensembles. *Eur J Neurosci* 17:429-435

O'Hearn, E., Battaglia, G., De Souza, E. B., Kuhar, M. J., Molliver, M. E., 1988. Methylenedioxymethamphetamine (MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J. Neurosci.* 8:2788-2803

Okugawa, H., Ueda, R., Matsumoto, K., Kawanishi, K., Kato, A., 1996. Effect of dehydrocostus lactone and costunolide from saussurea root on the central nervous system in mice.

Phytomedicine 3:147-53

Otto, M. W., Bruder, G. E., Fava, M., Delis, D. C., Quitkin, F. M., Rosenbaum, F., 1994. Norms for depressed patients for the California verbal learning test: Association with depression severity and self-report of cognitive difficulties. Arch. Clin. Neuropsychol. 9:81-88

Owen, A. M., Stern, C. E., Look, R. B., Tracey, I., Rosen, B. R., Petrides, M., 1998. Functional organisation of spatial and nonspatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 95:7721-7726

Park, S., 1991. The role of prefrontal cortex in spatial working memory deficits of schizophrenic patients. Doctoral Dissertation. Boston, MA, Harvard University

Park, S. B., Coull, J. T., McShane, R. H., Young, A. H., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., Cowen, P. J., 1994. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments in learning and memory. Neuropsychopharmacology 33:575-588

Park, S., Ph.D., Knopick, C., B. A., McGurk, S., Ph. D., Meltzer, H. Y., M. D., 2000. Nicotine impairs spatial working memory while leaving spatial attention intact. American College of Neuropsychopharmacology, Neuropsychopharmacology 22(2)

Parrott, A. C., 2000. Human research on MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) neurotoxicity: cognitive and behavioral indices of change. Neuropsychobiology 42:17-24

Parrott, A. C., Lasky, J., 1998. Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance. Psychopharmacology 139:261-268

Parrott, A. C., Sisk, E., Turner, J. J., 2000. Psychobiological problems in heavy ecstasy (MDMA) polydrug users. Drug, Alcohol Depend. 60:105-110

Paulesu, E., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J., 1993. The neural correlates of the verbal component of working memory. Nature 362:342-345

Pepper, Cm. M., Klein, D. N., Anderson, R. L., Riso, L. P., Ouinette, P. C., Lizardi, H., 1995. DMS-III-R axis II comorbidity in dysthymia and major depression. Am J Psychiatry 152:239-247

Perkins, K. A., 1999. Baseline-dependency of nicotine effects: a review. *Behav. Pharmacol.* 10:597-615

Perry, N., Court, G., Bidet, N., Court, J., Perry, E., 1996. European herbs with cholinergic activities: potential in dementia therapy. *Int J Geriatr Psychiatry* 11:1063-9

Perry N., Houghton, P. J., Jenner, P., 1997. Inhibition of erythrocyte acetylcholinesterase by droplet counter-current chromatography fractions of *Salvia lavandulifolia* oil. *J Pharm Pharmacol* 49:34

Perry, E. K., Pickering, A. T., Wang, W. W., Houghton, P. J., Perry, N. S. L., 1999. Medicinal plants and Alzheimer's disease: from ethnobotany to phytotherapy. *J Pharm Pharmacol* 51:527-34

Perry, N. S. L., Houghton, P., Theobald, A., Jenner, P., Perry, E. K., 2000. In-vitro inhibition of human erythrocyte acetylcholinesterase by *Salvia lavandulifolia* essential oil and constituent terpenes. *J Pharm Pharmacol* 52:895-902

Perry, N. S. L., Houghton, P. J., Sampson, J., Theobald, A. E., Hart, S., Lis-Balchin, M., et al., 2001. In-vitro activities of *S. Lavandulifolia* (Spanish Sage) relevant to treatment of Alzheimer's Disease. *J Pharm Pharmacol* 53:1347-56

Perry, N. S. L., Houghton, P. J., Jenner, P., Keith, A., Perry, E. K., 2002. *Salvia lavandulifolia* essential oil inhibits cholinesterase in vivo. *Phytomedicine* 9:48-51

Petrides, M., Alivisatos, B., Meyer, E., Evans, A. C., 1993b. Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:878-882

Pfefferbaum A., Desmond J., E., Galloway C., V. Menon, G. H. Glover and E. V. Sullivan, 2001. Reorganisation of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. *Neuroimage* 14:7-20

Pfingst, B. E., O'Connor, T. A., Miller, J. M., 1977. Response plasticity of neurons in auditory cortex of the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 29:393-404

Pidoplichko, V. I., DeBiasi, M., Williams, J. T., Dani, J. A., 1997. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature* 390(6658):401-404

Planchon, L. and Bretin, P., 1946. Précis de Matière Médicale. France: Librairie Maloine
Paris:1907-11

Pribram, K. H., McGuinness, D., 1975. Arousal, activation, and effort in the control of attention.
Psychol Rev 82:116-149

Pritzel, M., Brand, M., Markowitsch, H. J., 2003. Gehirn und Verhalten: Ein Grundkurs der
physiologischen Psychologie. Spektrum Akademischer Verlag

Radziwillowicz W., und P., 1998. Memory functions in endogenous depression. Psychiatr.
Polska 32:187-197

Rama, P., Sala, J. B., Gillen, J. S., Pekar, J. J., Courtney, S. M., 2001. Dissociation of the
neural systems for working memory maintenance of verbal and nonspatial visual information.
Cogn Affect Behav Neurosci. 2:161-71

Ramsey, M., Spiller, J. 1997. Drug Misuse Declared: Results of the 1996 British Crime Survey,
Home Office, RSD, London

Raskind, M. A., Peskind, E. R., Wessel, T., Yuan, W., Allen, F. H., Aronsom, S. M., et al. 2000.
Galanthamine in AD: a 6 month randomised, placebo-controlled trial with a 6 month extension.
Neurology 54:2261-8

Reynolds, J. E. F. 1996. The extra pharmacopoeia. 31st ed. Martindale (London): Royal
Pharmaceutical Society:1681-2

Rassnick, S., D'Amico, E., Riley, E., Pulvirenti, L., Zieglansberger, W., Koob, G. F., 1992.
GABA and nucleus accumbens glutamate neurotransmission modulate ethanol self-
administration in rats. Annals of the New York Academy of Sciences 654:502-505

Rassnick, S., D'Amico, E., Riley, E., Koob, G. F., 1993. GABA antagonist and benzodiazepine
partial inverse agonist reduce motivated responding for ethanol. Alcoholism, Clinical and
Experimental Research 17:124-130

Rassnick, S., Krechman, J., Koob, G. F., 1993b. Chronic ethanol produces a decreased
sensitivity to the response – disruptive effects of GABA receptor complex antagonists.
Pharmacology, Biochemistry and Behavior 44:943-950

Reneman, L., Booij, J., Schmand, B., van den Brink, W., Gunning, B., 2000. Memory disturbances in ecstasy users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission. *Psychopharmacology* 148:322-324

Rezvani, A. H., Levin, E. D., 2001. Cognitive effects of nicotine. *Biological Psychiatry* 49(3):258-267

Rezvani, A. H., Levin, E. D., 2002. Nicotine-alcohol interactions and cognitive function in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 72(4):865-872

Ricaurte, G. A., Bryan, G., Strauss, L., Seiden, L., Schuster, C., 1985. Hallucinogenic amphetamine selectively destroys brain serotonin nerve terminals, *Science* 229:986-988

Ricaurte, G. A., Forno, L. S., Wilson, M. A., DeLanney, L. E., Irwin, I., Molliver, M. E., Langston, J. W., 1988. MDMA selectively damages central serotonergic neurons in the primate, *J. Am. Med. Assoc.* 260:51-55

Ricaurte, G. A., Martello, A. L., Katz, J. L., Martello, M. B., 1992. Lasting effects of MDMA on central serotonergic neurons in nonhuman primates: neurochemical observations, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 261:616-622

Richardson, G. A., Ryan, C., Willford, J., Day, N. L. and Goldschmidt, L., 2002. Prenatal alcohol and marijuana exposure: effects on neuropsychological outcomes at 10 years. *Neurotoxicology and Teratology* 24:309-320

Richardson, J. S., Keegan, D. L., Browen, R. C., Blackshaw, S. L., Cebrian-Perez, S., Dayal, N., Saleh, S., Shrikhande, S., 1994. Verbal learning by major depressive disorder patients during treatment with fluoxetine and amitriptyline. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 9:35-40

Richter-Levin, G., Segal, M., 1996. Serotonin, aging and cognitive functions of the hippocampus. *Rev. Neurosci.* 7:103-113

Riedel, W. J., Klaassen, T., Deutz, N. E., von Someren, A., Praag, H. M., 1999. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairment in memory consolidation. *Psychopharmacology (Berl.)* 141:362-369

Robbins, T. W., 1984. Cortical noradrenaline, attention and arousal. *Psychol. Med.* 14:13-21

Robbins, T. W., Everitt, B. J., 1995. Arousal systems and attention. IN: The Cognitive Neurosciences 703-720. Eds. M. S. Gazzaniga. MIT Press. Cambridge. MA

Rupniak, N. M. J., 1992. Profile of cholinomimetic drugs in primates: Status of screens for potential Alzheimer therapies. *Drug Dev Res* 27:77-88

Rupniak, N. M. J., Samson, N. A., Tye, S. J., Field, M. J., Iversen, S. D., 1991. Evidence against a specific effect of cholinergic drugs on spatial memory in primates. *Behav Brain Res* 43(1):1-6

Rusted, J. M., Eaton-Williams, Warburton, D. M., 1991. A comparison of the effects of scopolamine and diazepam on working memory. *Psychopharmacology* 105:442-445

Rusted, J. M., Mackee, A., Williams, R., Willner, P., 1998. Deprivation state but not nicotine content of the cigarette affects responding by smokers on a progressive ratio task. *Psychopharmacology (Berl)* 140(4):411-417

Rusted, J., Graupner, L., Tennant, A. and Warburton, D., 1998. Effortful processing is a requirement for nicotine-induced improvement in memory. *Psychopharmacology* 138:362-365

Rusted, J. M., Newhouse, P. A., Levin, E. D., 2000. Nicotine treatment for degenerative neuropsychiatric disorders such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 113:121-9

Rusted, J. M., Warburton, D. M., 1989. Cognitive models and cholinergic drugs. *Neuropsychobiology* 21:31-36

Sahakian, B. J., Jones, G. M. M., 1991. The effects of nicotine on attention, information processing, and working memory in patients with dementia of the Alzheimer type. In: Adlkofer F, Thruau K, editors. *Effects of Nicotine on Biological Systems*. Basel, Switzerland, Birkhauser Verlag 623-230

Sahakian, B. J., Jones, G. M. M., Levy, R., Gray, J. A., Warburton, D. M., 1989. The effects of nicotine on attention, information processing, and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *British Journal of Psychiatry* 154:797-800

Sala, J. B., Rämä, P., Courtney, S. M., 2003. Functional topography of a distributed neural system for spatial and nonspatial information maintenance in working memory. *Neuropsychologia* 41:341-356

Salomon, A. R., Marcinowsky, K. J. and Zagorsky, M., 1996. Nicotine inhibits amyloid formation by the beta-peptide. *Biochemistry* 35:13568-13578

Samuels, S. C. and Davis, K. L., 1998. Experimental approaches to cognitive disturbance in Alzheimer's disease. *Harv Rev Psychiatry* 6:11-22

Schifano, F., Di Furia, L., Forza, G., Minicuci, N., Bricolo, R., 1998. MDMA (ecstasy) consumption in the context of poly-drug abuse: A report on 150 patients. *Drug Alcohol Depend.* 52:85-90

Schlösser, R. G. M., Gesierich, T., Kaufmann, B., Vucurevic, G., Hunsche, S., Gawehn, J., Stoeter, P., 2003a. Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling. *Neuroimage* 19:751-763

Schlösser, R. G. M., Gesierich, T., Kaufmann, B., Vucurevic, G., Stoeter, P., 2003b. Altered effective connectivity in drug free schizophrenic patients. *NeuroReport* 14:2233-2237

Schlösser, R. G. M., Gesierich, T., Wagner, G., Bolz, M., Gründer, G., Dielentheis, T. F., Scherb, C., Stoeter, P., 2007. Altered Benzodiazepine receptor sensitivity in alcoholism: A study with fMRI and acute lorazepam challenge. *Psychiatry Research: Neuroimaging*:241-251

Schmidt, C. J., 1987. Neurotoxicity of the psychedelic amphetamine methylenedioxymethamphetamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 240:240-247

Scholey, A. B., Harper, S., Kennedy, D. O., 2001. Cognitive demand and blood glucose. *Physiol Behav* 73:585-92

Scholey, A. B., Kennedy, D. O., 2002. Acute, dose-dependent cognitive effects of Ginkgo biloba, Panax ginseng and their combination in healthy young volunteers; differential interactions with cognitive demand. *Hum Psychopharmacol* 17:35-44

Schönplugh, W., Schönplugh, U., 1983. *Psychologie*. Verlag: Urban und Schwarzenberg

Schumacher, E. H., Lauber, E., Awh, E., Jonides, J., Smith, E. E., Koeppel, R. A., 1996. PET evidence for an amodal verbal working memory system. *Neuroimage* (2):79-88

Scott, J., 1988. Chronic depression. *Br J Psychiatry* 153:287-297

Seiden, L. S., Sabol, K. E., 1996. Methamphetamine and methylenedioxymethamphetamine neurotoxicity: possible mechanisms of cell destruction NIDA Research Monography 163:251-276

Semple, D. M., Ebmeier, K. P., Glabus, M. F., O'Carroll R. E., Johnstone, E. C., 1999. Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA (ecstasy) users. Br. J. Psychiatry 175:63-69

Shallice, T., 1988. From neuropsychology to mental structure. Cambridge: Cambridge University Press

Shepherd, J. E., 2001. Effects of estrogen on cognition mood, and degenerative brain diseases. J Am Pharm Assoc 41(2):221-8

Silva, I., Mor, G., Naftolin, F., 2001. Estrogen and the aging brain. Maturitas 38:95-101

Smith, A. M., Fried, P. A., Hogan, M. J., Cameron, I., 2004. Effects of prenatal marijuana on response inhibition: An fMRI study of young adults. Neurotoxicology and Teratology 26:533-542

Smith, A. M., Fried, P. A., Hogan, M. J., Cameron, I., 2006. Effects of prenatal marijuana on visuospatial working memory: An fMRI study in young adults. Neurotoxicology and Teratology 28(2):286-295

Smith, E. E., Jonides, J., Koeppe, R. A., Awh, E., Schumacher, E. H., Minoshima, S., 1995. Spatial versus object working memory: PET investigations. J Cog Neurosci 7:337-356

Smith, E. E., Jonides, J., Koeppe, R. A., 1996. Dissociating verbal and spatial working memory using PET. Cereb Cortex 6:11-20

Smith, E. E., Jonides, J., Marshuetz, C., Koeppe, R. A. 1998. Components of verbal working memory: evidence from neuroimaging. Proc Natl Acad Sci USA 95:876-882

Smith, G. S., Koppel, J., Goldberg, S., 2003. Applications of neuroreceptor imaging to psychiatry research. Psychopharmacol. Bull. 37:26-65

Soulimani, R., Fleurentin, J., Mortier, F., Misslin, R., Derrieu, G., Pelt, J. M., 1991. Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* in the mouse. Planta Med 57:105-9

Spalleta, G., Troisi, A., Saracco, M., Ciani, N., Augusto, P., 1996. Symptom profile, axis II comorbidity, and suicidal behaviour in young males with DMS-III-R depressive illness. *J Affect Disord* 39:141-148

Speck, A., Reimers, S., 1999. Forschungsinitiative zur zielgerichteten Ecstasy-Prävention- Repräsentativbefragung zum Drogenkonsum schleswig-holsteinischer SchülerInnen. Supported by the ministry for labor, health and social affairs of the state of Schleswig-Holstein, Available upon request from the ministry.

Sprague, J. E., Everman, S. L., Nichols, D. E. 1998. An integrated hypothesis for the serotonergic axonal loss induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Neurotoxicology* 19:427-442

Squire, L. R., 1987. *Memory and brain*. New York: Oxford University Press.

Steckler, T., Sahgal, A., 1995. The role of serotonergic-cholinergic interactions in the mediation of cognitive behavior. *Behav Brain Res* 67:165-199

Steriade, M., Buzsaki, G., 1990. *Parallel Activation of Thalamic and Cortical Neurons by Brainstem and Basal Forebrain Cholinergic Systems*. Oxford University Press: Oxford

Stolerman, I. P., Olufsen, K., 2001. Generalisation of ethanol with drug mixtures containing a positive modulator of the GABA_A receptor and an NMDA antagonist. *Neuropharmacology* 40:123-130

Streeter, C. C., Ciraulo, D. A., Harris, G. J., Kaufman, M. J., Lewis, R. F., Knapp, C. M., Ciraulo, A. M., Maas, L. C., Ungeheuer, M., Szulewski, S., Renshaw, P. F., 1998. Functional magnetic response imaging of alprazolam-induced changes in humans with familiar alcoholism. *Psychiatry Research. Neuroimaging* 82:69-82

Stromberg, M. F., Mackler, S. A., Volpicelli, J. R., O'Brien, C. P., Dewey, S. L., 2001. The effect of gamma-vinyl-GABA on the consumption of concurrently available oral cocaine and ethanol in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 68:291-299

Su, G. B., Saito, N., Kinoshita, T., Yagu, T., Nobuhara, K., Okajima, Y., et al., 1994. Effect of oriental medicine (TJ-54) on senile dementia. *Neuropsychopharmacology* 10:137

Sullivan, E. V., 2003. Compromised pontocerebellar and cerebellothalamocortical systems: speculations on their contributions to cognitive and motor impairment in nonamnesic alcoholism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 27:1409-1419

Sutcliffe, J. G., de Lecea, L., 2002. The hypocretins: setting the arousal threshold. *Nat Rev Neurosci* 3:339-349

Tapert, S. F., Brown, G. G., Kindermann, S. S., Cheung, E. H., Frank, L. R., Brown, S. A., 2001. fMRI measurement of brain dysfunction in alcohol-dependent young women. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 25:236-245

Tarback, A. F., Paykel, E. S., 1995. Effects of major depression on the cognitive function of younger and older subjects. *Psychol. Med.* 25:285-296

Tasker, T., Raw, M., McNeill, A., 1999. Drug realities: A summary of the results of the 1996 National Drugs Campaign Survey, Health Education Auditory, London

Thiel, C. M., Zilles, K., Fink, G. R., 2005. Nicotine modulates reorienting of visuospatial attention and neural activity in human parietal cortex. *Neuropsychopharmacology* 30:810-820

Tildesley, N. T. J., Kennedy, D. O., Perry, E. K., Ballard, C. G., Savelev, S., Wesnes, K. A., Scholey, A. B., 2003. *Salvia lavandulifolia* (Spanish Sage) enhances memory in healthy young volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 75:669-74

Tildesley, N. T. J., Kennedy, D. O., Perry, E. K., Ballard, C. G., Wesnes, K., A., Scholey, A. B., 2005. Positive modulation of mood and cognitives performance following administration of acute doses of *Salvia Lavandulifolia* essential oil to healthy young volunteers. *Psychology and Behavior* 83:699-709

Timolaria, C., Negrao, N., Schmidek, W. R., Hoshino, K., Lobato de Menezes C. E., Leme, D. R., 1970. Phases and states of sleep in the rat. *Physiol Behav* 5:1057-1062

Tupler, L. A., Welsh, K. A., Asare, A. Y., Dawson, D. V., 1995. Reliability of the Rey Osterrieth complex figure in use with memory impaired patients. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 17:566-579.

Tyler, V. E., 1993. Phytomedicines in Western Europe: potential impact on herbal medicine in the United States. *Human medicinal agents from plants. Am Chem Soc* 25-37

Vanderwolf, C. H., Robinson, T. E., 1981. Reticulo-cortical activity and behavior: a critique of the arousal theory and a new synthesis. *Behav Brain Sci* 4:459-514

Van Os, T. W. D. P., Van den Brink, R. H. S., Van der Meer, K., Ormel, J. The care provided by general practitioners for persistent depression. *Eur Psychiatr* 21:87-92

Verkes, R. J., Gijsman, H. J., Pieters, M. S., de Visser, S., Kuijpers, M., Pennings, J. M., de Bruin, D., Van de Wijngaart, G., Van Gerven, J. M. A., Cohen, A. F., 2001. Cognitive performance and serotonergic function in users of ecstasy. *Psychopharmacology* 153:196-202
Vocisano, C., Klein, D. N., Keefe, R. S. N., Dienst, E. R., Kincaid, M. M., 1996. Demographics, family history, premorbid functioning, developmental characteristics, and course of patients with deteriorated affective disorder. *Am J Psychiatry* 153:248-255

Volkow, N. D., Hitzemann, R., Wolf, A. P., Logan, J., Fowler, J. S., Christman, D., Dewey, S. L., Schlyer, D., Burr, G., Vitkun, S., Hirschowitz, J., 1990. Acute effects of ethanol on regional brain glucose metabolism and transport. *Psychiatry Research* 35:39-48

Volkow, N. D., Wang, G. J., Begleiter, H., Hitzemann, R., Pappas, N., Burr, G., Pascani, K., Wong, C., Fowler, J. S., Wolf, A. P., 1995. Regional brain metabolic response to lorazepam in subjects at risk for alcoholism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 19:510-516

Volkow, N. D., Wang, G. J., Hitzemann, R., Fowler, J. S., Wolf, A. P., Pappas, N., Biegon, A., Dewey, S. L., 1993. Decreased cerebral response to inhibitory neurotransmission in alcoholics. *American Journal of Psychiatry* 150:417-422

Wagner, H., Sprinkmeyer, L., 1973. Über die pharmakologische Wirkung von Melissengeist. *Dtsch Apoth Ztg.* 113:1159-66

Wake, G., Court, J., Pickering, A., Lewis, R., Wilkins, R., Perry, E. K., 2000. CNS acetylcholine receptor activity in european medicinal plants traditionally used to improve failing memory. *J Ethnopharmacol* 69:105-14

Wang, G. J., Volkow, N. D., Franceschi, D., Fowler, J. S., Thanos, P. K., Scherbaum, N., Pappas, N., Wong, C. T., Hitzemann, R. J., Felder, C. A., 2000. Regional brain metabolism during alcohol intoxication. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 24:822-829

Warburton, D. M., 1992. Nicotine is a cognitive enhancer. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 6(2):181-91, Review

Warburton, D., Mancuso, G., 1998. Evaluation of the information processing and mood effects of a transdermal nicotine patch. *Psychopharmacology* 135:305-310

Warburton, D. M., Arnall, C., 1994. Improvements in performance without nicotine withdrawal. *Psychopharmacology* 115:539-542

Wareing, M., Fisk, J. E., Murphy, P. N. 2001. Working memory deficits in currents and previous users of MDMA (ecstasy). *Br. J. Psychol.* 91:181-188

Warsi, M., Sattar, S. P., Bhatia, S. C., Petty, F., 2005. Aripiprazole reduces alcohol use. *Can. J. Psychiatry* 50:244

Wechsler, D., 1981. WAIS-R manual. The psychological corporation. Harcourt Bruce Jovanovich Inc.

Weißman, M. M., Klerman, G. L., 1977. The chronic depressive in the community: unrecognized and poorly treated. *Compr Psychiatry* 18:523-532

Wesnes, K. A., Faleni, R. A., Hefting, N. R., Hoogsten, G., Houben, J. J. G., Jenkins, E., Jonkman, J. H. G., Leonard, J., Petrini, O., van Lier, J. J., 1997. The cognitive, subjective, and physical effects of a Ginkgo biloba/Panax ginseng combination in helthy volunteers with Neurasthenic complaints. *Psychopharmacol Bull* 33:677-83

Wesnes, K., Warburton, D. M., 1984. Effects of scopolamine and nicotine on human rapid information processing performance. *Psychopharmacology* 82:147-150

Wesnes, K. A., Ward, T., Ayre, G., Pincock, C., 1999. Validity and utility of the Cognitive Drug Research (CDR) computerised assessment system: A review following 15 years of usage. *European Neuropsychopharmacology* 9 (suppl. 5):368

Wesnes, K. A., Ward, T., Petrini, O., McGinty, A., 2000. The memory enhancing effects of a Ginkgo biloba/Panax ginseng combination in healthy middle aged volunteers. *Psychopharmacology* 152:353-61

White, H. K. and Levin, E. D., 1999. Four week nicotine skin patch treatment effects o cognitive performance in Alzheimer's desease. *Psychopharmacology* 143:158-65

Wickelgren, W. A., 1969. Context sensitive coding, associative memory, and serial order in (speech) behavior. *Psychological Review* 76

Willford, J. A., Richardson, G. A., Leech, S. L., Day, N. L., 2004. Verbal and visuospatial learning and memory function in children with moderate prenatal alcohol exposure. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 28:497-507

Williams, D. G., 1980. Effects of cigarette smoking on immediate memory and performance in different kinds of smoker. *Br J Psychol* 71:83-90

Wilson, B., Cockburn, J., Baddeley, A. D., Hiorns, R., 1989. The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday problems. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 11:855-887

Wilson, F. A. W., O'Scalaidhe, S. P., Goldman-Rakic, P. S., 1993. Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science* 260:1955-1958

Wong, A. H. C., Smith, M., Boon, H. S., 1998. Herbal remedies in psychiatric practice. *Arch Gen Psychiatry* 55:1033-44

Wonnacott, S., 1997. Praesynaptic nicotinic ACh receptors, *Trends Neurosci* 20:92-98

Wonnacott, S., 1989. Nicotinic involvement in ACh-DA interaction? *Trends Pharmacol Sci* 10(10):395-396

Wonnacott, S., Irons, J., Rapier, C., Thorne, B. And Lunt, G. G., 1989. Praesynaptic modulation of transmitter release by nicotinic receptors. *Prog Brain Res* 79:157-163

Curriculum Vitae

Name: Victoria Theresa Elisabeth Blaha

Wohnort: Wr. Neustadt, Niederösterreich

Geburtsdatum: 17.09.1984, geboren in Hollabrunn, Niederösterreich

Schulischer Werdegang: 2003 – 2009 Studium der Pharmazie an der
Universität Wien

1995 – 2003 Wirtschaftskundliches Realgymnasium
Zehnergasse, Wr. Neustadt

1991 – 1995 Pestalozzi Volksschule Wr. Neustadt