

Seite 1

Aus dem Institut/der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss von Levodopa auf implizite Lernleistungen bei
Patienten mit Morbus Parkinson

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johann Malte Enno Wotka

aus Hamburg-Bergedorf

Gutachter: 1. Priv. Doz. Dr. med. F. Klostermann
 2. Prof. Dr. J. Vesper
 3. Prof. Dr. A. Schnitzler

Datum der Promotion: 23.06.2013

In liebevoller Erinnerung an Christine Wittenborn
(05.01.1982 – 25.07.2004)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 Einleitung.....	7
1.1 Herleitung und Fragestellung	7
1.2 Morbus Parkinson	9
1.2.1 Epidemiologie des Morbus Parkinson	9
1.2.2 Pathologische Befunde bei Morbus Parkinson.....	9
1.2.3 Symptomatik des Morbus Parkinson.....	10
1.2.4 Einfluss des Morbus Parkinson auf Funktionen der exekutiven Kontrolle.....	13
1.2.5 Einfluss des Morbus Parkinson auf Lernleistungen.....	14
1.3 Dopamin.....	15
1.3.1 Eigenschaften von Dopamin	15
1.3.2 Pharmakologische Eigenschaften und Wirkweise von Levodopa	17
1.3.3 Dopaminerge Funktionen im nigrostriatalen System.....	18
1.4. Hypothesen.....	23
2 Methoden	24
2.1 Probanden.....	24
2.1.1 Einverständnis.....	24
2.1.2 Einschlusskriterien und Studienteilnehmer	24
2.2. Untersuchungsablauf	25
2.3. Die Aufgabe	26
2.3.1 Grundlegender Aufbau der Aufgabe	26
2.3.2 Konditionierungs- versus Dekonditionierungsstruktur der Aufgabe.....	28
2.3.3 Gesamtaufbau der Aufgabe	28
2.4 Statistische Auswertung der Ergebnisse	30
2.4.1 Grundlagen der statistischen Auswertung.....	30
2.4.2 Auswertung von Tests und demographischen Daten.....	31
2.4.3 Auswertung der behavioralen Daten	32
3 Ergebnisse	33
3.1 Teilnehmerdaten	33

3.1.1	Ergebnisse der im Studienprotokoll festgelegten Tests	33
3.1.2	Demographische Daten der Teilnehmer	35
3.2	Fehlerzahlen und Reaktionszeiten	36
3.2.1	Fehlerzahlen in der Go-Aufgabe	36
3.2.2	Reaktionszeiten in der Go-Aufgabe	41
3.2.3	Fehlerzahlen für die Nogo Aufgabe.....	43
3.2.4	Reaktionszeiten in der Nogo-Aufgabe.....	49
4	Diskussion	54
4.1	Ergebniszusammenfassung	54
4.2	Fehlerraten und Reaktionszeiten.....	55
4.2.1	Fehlerzahlen und Reaktionszeiten in der Konditionierungsphase.....	55
4.2.2	Reaktionszeiten in der Dekonditionierungsphase beider Aufgaben	55
4.2.3	Fehlerzahlen der Kontrollprobanden und Patienten im OFF in der Dekonditionierungsphase	55
4.2.4	Fehlerzahlen der Patienten im Medikations-ON in der Dekonditionierungsphase	57
4.3	Bezug der Ergebnisse zu den Eingangshypothesen.....	58
4.4	Einordnung dieser Befunde in Konzepte Dopamin-abhängiger Lernmodulation.....	62
4.5	Physiologische Erklärung der Daten	63
4.6	Klinische Relevanz der Ergebnisse	63
5	Zusammenfassung	65
	Schriftenverzeichnis	67
	Curriculum vitae.....	79
	Publikation	81
	Danksagung	82
	Erklärung	83

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BDI	Beck's Depression inventory
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBF	Campus Benjamin Franklin
CT	Computertomogramm
d.h.	das heißt
GABA	Gamma Aminobuttersäure
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
MMST	Mini Mental State Exam
MP	Morbus Parkinson
MTPT	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
nZr	nicht-Zielreiz
PFC	Präfrontaler Kortex
PR	Precue
SEM	Standard error of the mean
SNc	Substantia Nigra, Pars compacta
SRT	Serial Reaction Time Task
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
Zr	Zielreiz

1 Einleitung

1.1 Herleitung und Fragestellung

Die Parkinsonsche Erkrankung (Morbus Parkinson, im Folgenden MP) ist maßgeblich durch den Verlust dopaminergener Neurone des zentralen Nervensystems bedingt. Die resultierende Dopamindepletion betrifft verschiedene Regionen des Gehirns in unterschiedlicher Ausprägung, da die Krankheits-spezifische Degeneration präferentiell an nigrostriatalen Neuronen abläuft (Dauer und Przedborski, 2003). Hauptsächlich betroffene dopaminerge Nervenzellen projizieren aus der Pars compacta der Substantia nigra (SNc) in den Nucleus Caudatus und das Putamen (insgesamt als Striatum bezeichnet), d. h. Kerngebiete der Basalganglien. Die Dysfunktion dieses Netzwerks liegt den typischen Bewegungsstörungen des MP zugrunde. Dementsprechend können durch Substitution von Levodopa Hypokinese, Rigor und Tremor (als motorische MP-Kernsymptome) über lange Krankheitsphasen behandelt werden - mit relativ gut vorhersagbarem Ergebnis.

Weniger ausgeprägt ist die Degeneration des mesokortikalen Systems im Rahmen des MP. In diesem Netzwerk projizieren dopaminerge Neurone des ventralen Tegmentums zu verschiedenen Arealen des präfrontalen Kortex (PFC; z.B. Seger et al., 2006). Beeinträchtigungen dieses Systems gehen mit verschiedenen kognitiven Funktionsstörungen einher, z. B. in Bereichen des Arbeitsgedächtnis, der Verhaltensflexibilität, Entscheidungsfähigkeit (z.B. Floresco & Magyar, 2006) oder des Lernens (Nieoullon, 2002; Frank et al., 2004; Seger, 2006; Siegert et al., 2006).

Die Funktionsvielfalt von Dopamin und die unterschiedliche Sensitivität mesokortikaler Leistungen gegenüber Dopaminstimulation machen eine physiologische Umkehr der komplexen Dysregulation bei MP durch systemische Levodopatherapie unwahrscheinlich. Dementsprechend wurde in der ‚Overdose-Hypothese‘ postuliert, dass es zur dopaminergen Überstimulation mesokortikaler Areale kommt, wenn das nigrostriatale MP-Defizit durch Levodopa hinreichend substituiert wird (Gotham et al., 1988; Williams & Goldman-Rakic, 1995; Zahrt et al., 1997; Cools et al., 2001).

In dieser Studie wurde der Effekt therapeutischer Levodopasubstitution auf Lernleistungen von MP-Patienten untersucht (z.B. Downes, et al., 1989; Siegert et

al., 2006; Mimura et al., 2006). Bisherige Arbeiten haben v. a. dopaminerge Effekte auf belohnungsassoziertes Lernen analysiert, d. h. Verhaltensmodifikationen auf der Grundlage von Gratifikationen gewählter Handlungsoptionen (Shohamy et al., 2005; Swainson et al., 2000; Cools et al., 2001). Die unmittelbare Rückkopplung eines Handlungserfolgs als Bestandteil entsprechender Paradigmen stellt unter natürlichen Bedingungen jedoch eher eine Ausnahmesituation dar, so dass die Analyse Dopamin-abhängiger Lernfunktionen unabhängig von Belohnungsfaktoren eine allgemeinere behaviorale Leistung adressiert. Insbesondere implizite Lernvorgänge, deren Grundlagen unbewusst bleiben (anders als nach Rückkopplung bewusst wahrnehmbarer Belohnungen), versetzen ein Subjekt in die Lage, sich realistischen Umgebungsbedingungen anzupassen (siehe auch Frensch et al., 1998; Hsiao and Reber, 2001).

In der vorliegenden Studie wurden dieselben Patienten unter Levodopa Monotherapie (Dopamin-ON) und zwölf Stunden nach Absetzen der Levodopamedikation (Dopamin-OFF) in einer Go/Nogo Aufgabe untersucht. In dieser Aufgabe traten definierte Zielsignale (in der Go-Bedingung instruktiv für einen *Tastendruck* / in der Nogo-Bedingung instruktiv zur *Unterdrückung eines Tastendrucks*) zunächst regelhaft nach bestimmten nicht-Zielsignalen auf, danach jedoch ohne Kopplung mit nicht-Zielsignalen. Die initiale Kopplung von Ziel- und nicht-Zielsignalen blieb den Probanden unbewusst. Hierdurch konnte untersucht werden, inwieweit Levodopa-Substitution die (implizit erlernte) Konditionierung und nachfolgende Dekonditionierung von Verhaltensleistungen beeinflusst. Durch die Go/Nogo -Struktur der verwendeten Aufgabe sollte dieser zentrale Aspekt – ebenfalls unter der Perspektive realistischen Verhaltens – zusätzlich für die unterschiedlichen Bedingungen ‚Handlung‘ versus ‚Handlungsinhibition‘ analysiert werden, zumal in Vorarbeiten Dopamin-abhängige Lernleistungen überwiegend mittels Modifikation exekutiver Leistungen abgebildet wurden.

Somit ist diese Studie einerseits in Bezug auf die Dopamin-Abhängigkeit impliziten Lernens von modeltheoretischer Bedeutung. Andererseits ergeben sich klinische Implikationen hinsichtlich non-motorischer Nebenwirkungen dopaminergener Therapie für Patienten mit MP.

1.2 Morbus Parkinson

1.2.1 Epidemiologie des Morbus Parkinson

Die Parkinsonsche Erkrankung gilt weltweit als die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach dem Morbus Alzheimer (Nussbaum & Ellis, 2003). Studienergebnisse zur Epidemiologie des MP in Westeuropa sind nicht ganz einheitlich (Reese et al., 2011); es wird jedoch überwiegend von einer Inzidenz zwischen 16/100.000 und 19/100.000 Personen ausgegangen (Twelves et al., 2003). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 60-65 Jahren; die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter (Prävalenz zwischen 65 und 69 Jahren: 1,8%; zwischen 85 und 89: 2,6%; Rijk et al., 2000). In 90-95% der Fälle tritt der MP sporadisch auf. Varianten mit familiär gehäuftem Auftreten, die auf Mutationen in den Genloci PARK 1-11 zurückgeführt werden, sind dementsprechend seltener (z.B. Gasser, 2009).

1.2.2 Pathologische Befunde bei Morbus Parkinson

Die Pathogenese der progredienten Degeneration dopaminergere Zellen bei MP ist noch weitgehend unbekannt. Als zellulärpathologisches Korrelat der Erkrankung lassen sich sogenannte Lewy-Körperchen nachweisen, bei denen es sich um fibrilläre Aggregate des Proteins Alpha-Synuclein handelt (Forno, 1986; Corti et al., 2005). Die Ursachen für die Ablagerung von Alpha-Synuclein in dopaminergen Neuronen ist nicht geklärt (Kirik et al., 2002; Jenner & Olanow, 2006).

Die Degeneration dopaminergere Neurone betrifft am ausgeprägtesten die Pars compacta der Substantia nigra (SNc) und das ventrale Tegmentum (z.B. Dauer & Przedborski, 2003). Die Krankheits-definierenden motorischen Symptome manifestieren sich jedoch in der Regel erst relativ spät, d. h. wenn mindestens 50% der dopaminergere Neurone in der SNc untergegangen sind (z.B. Corti et al., 2005).

Kish und Mitarbeiter (1988) kamen durch Autopsiestudien an acht verstorbenen MP Patienten zu dem Ergebnis, dass der Dopaminmangel bei MP nicht in allen Teilen des Gehirns gleich stark ausgeprägt ist. Zu Krankheitsbeginn betrifft der Untergang

dopaminerger Projektionsneurone v. a. das Putamen und das Caput nuclei caudati. Erst im weiteren Verlauf breitet sich die Dopamin-Defizienz zum Corpus nuclei caudati, dem ventralen Striatum und dem mesokortikolimbischen dopaminergen System aus (Kish et al., 1988; Vermersch et al., 1992).

Als Ursache für die Degeneration dopaminerger Neurone wird eine multifaktorielle Genese mit polygenetischer Dispositionen angenommen (z.B. Olanow & Tatton, 1999; Gasser, 2009). Ferner werden krankheitsauslösende Umweltfaktoren (Langston et al., 1983; Singer et al., 1987; Agid, 1991; Olanow & Tatton, 1999; Di Monte, 2003) aber auch mögliche protektive Faktoren (Di Monte, 2003; Fahn & Sulzer, 2004) diskutiert.

Für die selten auftretende familiäre Variante von MP sind verschiedene autosomal-dominant und autosomal-rezessiv vererbte Genmutationen bekannt (z.B. Gasser, 2009). Zu den seltenen monogenetischen Mutationen gehören Missense-Mutationen (PARK 1; Polymeropoulos et al., 1996) und Repeat-Mutationen (PARK 4; Singleton et al., 2003; Ibanez et al., 2004) des Gens für Alpha Synuclein, sowie Missense-Mutationen des Gens für die Leucin-Rich-Repeat-Kinase 2 (PARK 8; Nichols et al., 2005). Bekannte autosomal rezessive Mutationen mit aufgeklärter Funktion sind Repeat-, Nonsense- und Missensemutationen des Gens für Parkin (PARK 2; z.B. Periquet et al., 2001), Missense-Mutationen des mitochondrialen Gens PINK 1 (PARK 6; Valente, 2004) und Mutationen des Oncogens DJ1 (PARK 7; Bonifati et al., 2002).

1.2.3 Symptomatik des Morbus Parkinson

James Parkinson beschrieb 1817 in seinem Artikel „An Essay on the Shaking Palsy“ MP als rein motorische Erkrankung („...Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace...”)

Kardinalsymptome sind Hypokinese, Rigor und Tremor mit einseitigem Beginn und eine Beeinträchtigung posturaler Reflexe. Weitere typische Phänomene sind Dysarthrophonie, spezifische Störungen der Bewegungssequenzierung z. B. apparent als Festination, oder Freezing des Ganges und der Bewegungsamplitude z.

B. erkennbar als Mikrographie. Die Bestätigung der Diagnose setzt zudem eine Besserung motorischer Symptome nach der Verabreichung von Levodopa voraus. Häufige nicht-motorische Symptome bei MP sind Depressionen (ca. 40% der Betroffenen) und die Entwicklung dementieller Syndrome (ca.25-50% der Fälle), des Weiteren autonome Dysfunktionen wie Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Seborrhoe, oder Hyperhidrose (z.B. Micieli et al., 2003).

Die Kriterien für die Diagnose des Morbus Parkinson sowie Ausschlusskriterien sind in den UK Brain Bank Criteria for Parkinson's Disease zusammenfasst (siehe Tabelle 1; Hughes et al. 1992, 2002).

Die klinische Evaluation des Krankheitsverlaufs erfolgt anhand der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Mit dieser Beurteilungsskala werden mentale und motorische Funktionen sowie Funktionen des Alltags nebst Komplikationen der Therapie erfasst (Fahn & Elton, 1987).

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria

Kardinalsymptome	Unterstützende Kriterien	Ausschlusskriterien
Bradykinese	Unilateraler Beginn	Schrittweise Entwicklung der Symptomatik infolge mehrerer Schlaganfälle
<i>Und mindestens eines der folgenden:</i>	Ruhetremor	Wiederholte Kopfverletzungen in der Vorgeschichte
Rigor	Progressive Entwicklung	Encephalitis in der Vorgeschichte
4-6Hz Ruhetremor	Persistierende Asymmetrie mit Betonung der zuerst betroffenen Seite	Oculogyre Krise
Posturale Instabilität	Symptomrückgang unter Levodopagabe	Symptombeginn unter Neuroleptikabehandlung
	Klinische Symptome seit über 10 Jahren	Mehr als ein betroffener direkter Verwandter
		Remission der Symptome ohne Therapie
		Rein unilaterale Symptomatik über mehr als drei Jahre
		Kleinhirnzeichen
		Frühzeitige, schwerwiegende Involvierung des autonomen Nervensystems
		Frühe, schwere dementielle Entwicklung
		Babinsky positiv
		Cerebraler Tumor oder kommunizierender Hydrocephalus im CT
		Keine Besserung der motorischen Symptomatik unter Levodopagabe nach Ausschluss intestinaler Malabsorption
		Stattgehabte MTPT Exposition
		Supranucleäre Blickparese

Tabelle 1: Die UK Brain-Bank Criteria

1.2.4 Einfluss des Morbus Parkinson auf Funktionen der exekutiven Kontrolle

Unter dem Begriff der exekutiven Kontrolle werden Funktionen zur Koordination sensorischer, kognitiver und motorischer Systeme zur Realisierung von Handlungszielen und Absichten zusammengefasst. Besonders häufig wird der Begriff im Zusammenhang inhibitorischer Verhaltensleistungen benutzt, z. B. wenn Handlungsalternativen, konkurrierende Motivationen oder inadäquate Reaktionen zu supprimieren sind (Logan, 1985).

MP Patienten weisen im Bereich exekutiver Kontrolle Defizite auf (Rogers et al., 1998). Beispielsweise berichteten Wylie und Mitarbeiter (2004) über spezifische Defizite bei der Lösung von Reaktionskonflikten bei Parkinsonpatienten, die eine Flanker-Aufgabe (Eriksen & Eriksen, 1974) bearbeiteten. Hierbei handelt es sich um ein Paradigma zur Erfassung kognitiver Kontrolle, bei dessen Durchführung Probanden auf eine zentrale Reizvalenz (beispielsweise einen Pfeil) reagieren sollen, die in wechselnde Richtungen weist und dabei von richtungskongruenten oder -inkongruenten Reizvalenzen flankiert wird. Der sogenannte Kongruenzeffekt, der sich durch den Vergleich der Reaktionsgenauigkeit auf kongruent flankierte Reize mit derer auf inkongruent flankierte Reize errechnet, ist Index für die Effizienz der ausgeübten kognitiven Kontrolle (Siehe auch Nieuwenhuis et al., 2006).

Besonders geeignete Paradigmen zur Untersuchung exekutiver Kontrollleistungen finden sich in Go-Nogo Aufgaben. Dabei werden Probanden sequentiell verschiedene Stimuli präsentiert, auf die der Proband entweder mit einer motorischen Antwort reagieren (nach a priori definierten „Go“-Stimuli) oder nicht reagieren soll (nach a priori definierten „Nogo“-Stimuli), so dass neben kognitiven Funktionen der (Wieder-)Erkennung von Reizen und ihrer Bedeutung insbesondere der Aufbau von Reaktionen (Go-Bedingung) im Wechsel zur Unterdrückung vorbereiteter Handlungen (Nogo-Bedingung) untersucht werden kann.

In der Mehrzahl der Untersuchungen von MP Patienten mittels Go-Nogo Aufgabe wurden verlängerte Reaktionszeiten (Tachibana et al., 1997; Beste et al., 2010) und erhöhte Fehlerzahlen (Cooper et al., 1994; Bokura et al., 2005; Beste et al., 2010) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden gefunden.

1.2.5 Einfluss des Morbus Parkinson auf Lernleistungen

Als implizites Lernen werden Verhaltensadaptationen bezeichnet, deren Erfolg, Realisierung und Motivation subjektiv unbewusst bleiben oder zumindest nicht verbal wiedergegeben werden können (siehe auch Shanks and St. John, 1994; Dienes & Berry, 1997; Frensch et al., 1998). In der Regel findet implizites Lernen unaufgefordert statt und ist weniger aufmerksamkeitsabhängig als bewusstes, ‚explizites‘ Lernen (Seger, 1994; Frensch et al., 1998; Destrebecqz and Cleeremans, 2001; Hsiao and Reber, 2001).

Zur Untersuchung dieser Lernform wurden unterschiedliche Paradigmen etabliert, denen in der Regel zugrunde liegt, dass Probanden unbewusst verbleibende Strukturmerkmale zur Umsetzung des expliziten Aufgabenziels nutzen. Dies führt je nach Paradigma im Verlauf der Aufgabe zur Veränderung von Reaktionszeiten und / oder der Fehlerquote bzgl. der geforderten Reaktion, ohne dass die Probanden in der Lage wären, eine Strategie ihrer Verhaltensänderung zu benennen.

Eine besondere Position nimmt in diesem Zusammenhang das Sequenzlernen ein (z.B. Nissen & Bullemer, 1987): während in Aufgaben wie z. B. dem Erlernen künstlicher Grammatik (Reber, 1967) oder der Steuerung komplexer Systeme (z.B. Dörner, 1989) implizite Lernvorgänge anhand von Fehlerzahl und Reaktionszeit auf direktem Wege bestimmt werden, erfolgt dies beim Sequenzlernen eher auf indirektem Wege. Im Verlauf entsprechender Aufgaben werden Stimuli wiederholt in gleicher Reihenfolge präsentiert, jedoch wird diese Kopplung ab einem bestimmten Zeitpunkt aufgelöst. Implizite Lernvorgänge werden entsprechend v. a. durch eine Verlangsamung der Reaktion und eine Erhöhung der Fehlerzahl nach der Reizentkopplung detektiert, d. h. wenn die unbewusst erlernten Stimulussequenzen nicht mehr zum Vorteil der Aufgabenperformanz genutzt werden können.

Die Ergebnisse unterschiedlicher Studien zur Beeinträchtigung des impliziten Lernens bei Patienten mit MP sind allerdings nicht ganz einheitlich: Ferraro et al. untersuchten 1993 anhand einer Abwandlung der von Nissen & Bullemer (1987) entwickelten Serial Reaction Time Task (SRT) implizites Lernen bei 17 nichtdementen MP Patienten. Die Studie ergab, dass MP Patienten schlechter implizit lernten, als eine gesunde altersentsprechende Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis wurde von anderen Arbeitsgruppen bestätigt (Jackson et al., 1995; Westwater et al., 1998; Muslimovic et al., 2007). Jedoch berichteten Smith und

Mitarbeiter (2001) in einer Studie an 13 MP Patienten über gegenüber einer altersentsprechenden Kontrollgruppe unbeeinträchtigt implizites Lernen. Ursächlich für die Diskrepanz der Untersuchungsergebnisse könnten sowohl Unterschiede zwischen den verwendeten Paradigmen als auch zwischen der dopaminergen Medikation der untersuchten Patienten sein.

Siegert und Mitarbeiter (2006) zeigten in einer Review-Arbeit über Untersuchungen zum impliziten Lernen bei Morbus Parkinson, dass in sämtlichen verglichenen Studien die Parkinsonpatienten zum Zeitpunkt der Untersuchung Levodopa oder dopaminerge Präparate einnahmen. Implizites Lernen wurde bisher bei nichtmedizierten Parkinsonpatienten noch nicht untersucht. Eine solche Untersuchung ist jedoch unerlässlich, um überhaupt krankheitsbedingte Beeinträchtigungen des impliziten Lernens bei Morbus Parkinson von Effekten dopaminergener Medikation differenzieren zu können.

1.3 Dopamin

1.3.1 Eigenschaften von Dopamin

Dopamin ist ein Neurotransmitter und Neuromodulator des zentralen Nervensystems. Die Synthese von Dopamin findet durch die Decarboxylierung und Hydroxylierung der Aminosäure Tyrosin über die Zwischenstufe L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) in körpereigenen Zellen statt. Der Syntheseweg ist in Abb. 1 dargestellt.

Abbildung 1: Synthese von Dopamin aus L-Tyrosin

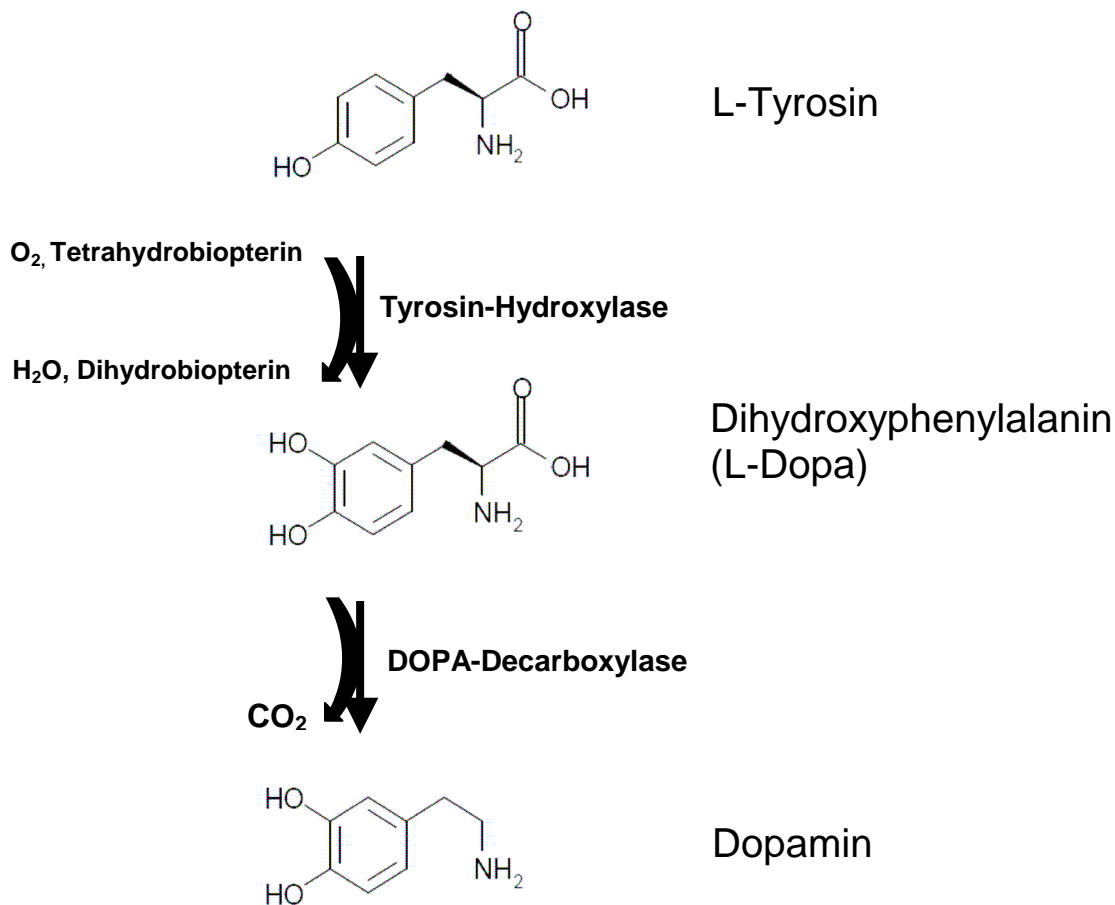


Abbildung 1 zeigt den Syntheseweg von Dopamin aus der Aminosäure L-Tyrosin (nach Löffler, Petrides, Heinrich: Biochemie und Pathobiochemie. 8. Auflage, Springer, 2006)

Im zentralen Nervensystem (ZNS) wird Dopamin in melaninhaltigen Neuronen der Substantia nigra, des ventralen Tegmentums und des retrorubralen Feldes produziert. Intrazellulär lagert Dopamin in präsynaptischen Vesikeln und wird durch vesikuläre Fusion mit der präsynaptischen Membran in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Dopamin wirkt über G-Protein gekoppelte Rezeptoren der Prä- und Postsynapse. Diese Rezeptoren werden in die Gruppe der D1- (D1, D5) und D2-Rezeptoren (D2, D3, D4) eingeteilt (z.B. Jackson & Westlind-Danielsson, 1994; Seeman and Van Tol, 1993). Bindet Dopamin an einen Rezeptor der D1 Gruppe, hat dies über eine Second-Messenger-Kaskade einen Anstieg von intrazellulärem zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP) und damit die Phosphorylierung

zellulärer Kanäle zur Folge. Eine Bindung an Rezeptoren der D2 Gruppe bewirkt ein Second-Messenger vermitteltes Absinken von cAMP mit der Folge der Kanaldephosphorylierung. Über diesen Weg steuert Dopamin die Erregbarkeit von Zielneuronen (Cepeda et al., 1993; Gorelova and Yang, 2000; Gullledge & Jaffe, 1998; Wang and Goldman-Rakic, 2004) und hat modulatorische Funktionen auf der Ebene synaptischer Plastizität (Tseng and O'Donnell, 2004; Wang and Goldman-Rakic, 2004).

1.3.2 Pharmakologische Eigenschaften und Wirkweise von Levodopa

Levodopa entspricht der neutralen Aminosäure L-3,4-Dihydroxyphenylalanin und ist Bestandteil verschiedener pharmazeutischer Präparate zur Behandlung des Morbus Parkinson, stets in Kombination mit einem peripher wirksamen Decarboxylasehemmer (Bernheimer et al., 1962; Birkmayer 1969; Marsden et al., 1973). Oral verabreichtes Levodopa wird durch aktive Transporter für neutrale Aminosäuren intestinal aufgenommen (Wade et al., 1973) und dort ins Blut abgegeben. Levodopa passiert die Blut-Hirn-Schranke durch aktiven Transport (Gancher et al., 1987) und wird von dopaminergen Neuronen des zentralen Nervensystems durch Decarboxylierung zu Dopamin umgewandelt (siehe auch Nutt et al., 1992). Um eine Umsetzung von Levodopa zu Dopamin durch die Dopa-Decarboxylase in der Körperperipherie zu verhindern, wird Levodopa in Kombination mit einem Dopa-Decarboxylaseinhibitor wie z.B. Benserazid verabreicht (Birkmayer 1969, Bartholini und Pletscher 1975; Nutt und Fellmann 1984; Cedarbaum 1987). Die Plasma-Halbwertszeit von Levodopa bei gleichzeitiger Gabe eines Dopa-Decarboxylaseinhibitors beträgt etwa 1,5 Stunden. Sie lässt sich durch die Gabe eines Inhibitors des Enzyms Katecholamin-O-Methyltransferase wie Tolcapon oder Entacapon auf bis zu drei Stunden verlängern (Jorga et al., 1997).

1.3.3 Dopaminerge Funktionen im nigrostriatalen System

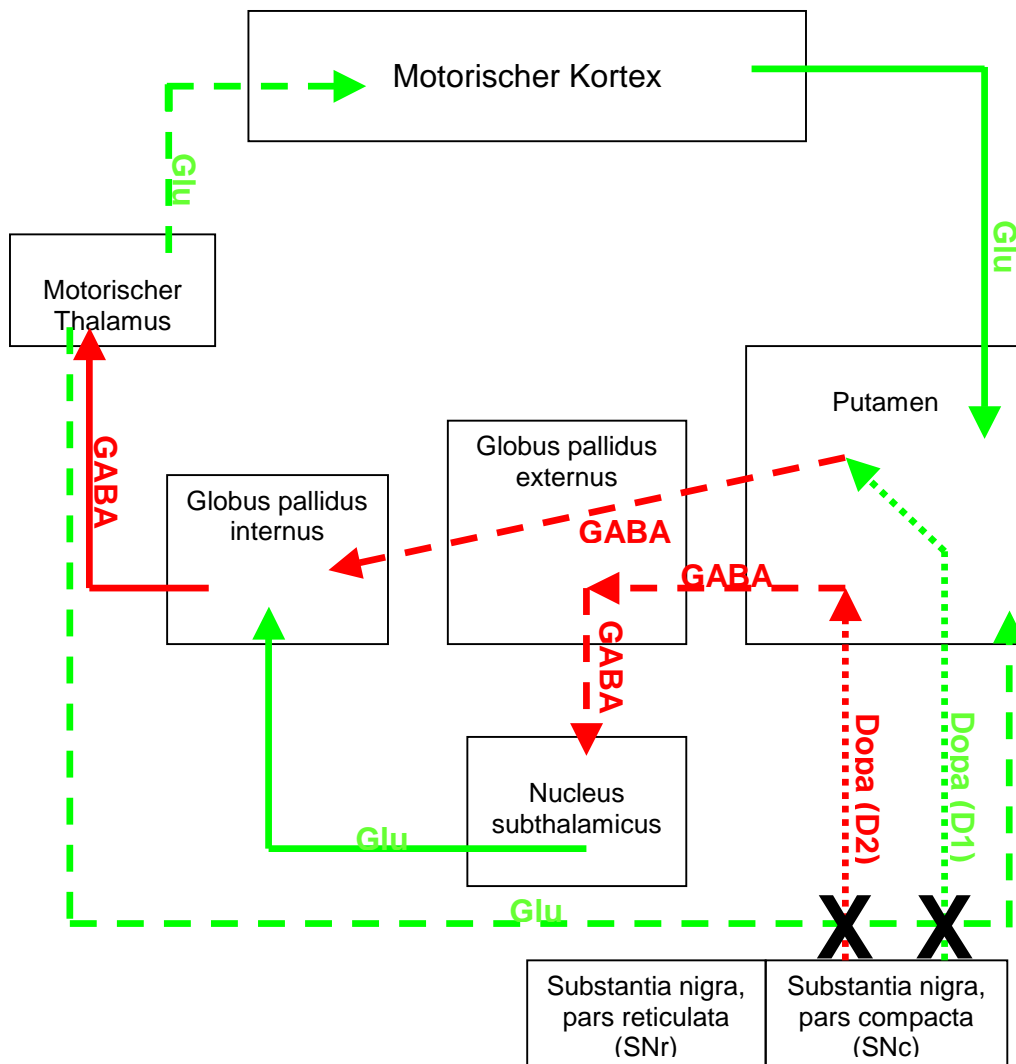
Die folgende Darstellung von Dopaminwirkungen im nigrostriatalen versus mesokortikalen System orientiert sich an Hauptwirkungen innerhalb dieser neuroanatomischen Netzwerke.

Nigrostriatale dopaminerge Neurone sind maßgeblich für die Steuerung und Aufrechterhaltung motorischer Leistungen. Die Planung und Initiierung intendierter Bewegungen ist eine Leistung kortikaler Areale mit überwiegend striatären Ausgangsprojektionen (zum Putamen und Nucleus caudatus; z.B. Glick et al., 1982). Modellhaft wird aus dem Striatum motorische Information entlang zweier Hauptpfade weiter verarbeitet: über den ‚direkten Pfad‘ projizieren GABAerge Neurone des Putamen (mit dem Kostransmitter Substanz P) zum Globus pallidus internus und inhibieren so die hemmende Funktion des Globus pallidus internus auf den motorischen Thalamus. Daraus resultiert eine Disinhibition bzw. Aktivierung des motorischen Thalamus und des nachgeschalteten motorischen Kortex (Alexander et al., 1986); über den ‚indirekten Pfad‘ projizieren striatäre GABAerge Neurone (mit dem Kostransmitter Enkephalin) zum Globus pallidus externus und inhibieren dessen hemmende Wirkung auf den Nucleus Subthalamicus (Gerfen & Young, 1988). Da der Nucleus Subthalamicus eine aktivierende Wirkung auf den Globus pallidus internus hat und der Globus pallidus internus seinerseits inhibitorisch auf den motorischen Thalamus wirkt, hat eine Aktivierung des indirekten Wegs eine inhibierende Wirkung auf den motorischen Thalamus und somit auf den motorischen Kortex (Albin et al., 1989).

Dopaminerge Projektionen der Substantia nigra (pars compacta) beeinflussen den direkten und den indirekten Weg in unterschiedlicher Weise: über striatäre D1 Rezeptoren wird der direkte Weg aktiviert, während der indirekte Weg über D2 Rezeptoren inhibiert wird (Strange, 1988, 1993; Segawa, 2000; Bolam et al., 2000). Bezüglich der simultanen dopaminergen Ansteuerung beider Transmissionswege mit scheinbar identischem Nettoeffekt (Chevalier & Deniau, 1990; Utter & Basso, 2008) werden Funktionen der Selektion konkurrierender Bewegungsprogramme, der Sequenzierung verschiedener Programmanteile, insgesamt also der zeitlichen und kontextuellen Feinabstimmung von Bewegungsentwürfen vermutet (Chevalier et al., 1981, Chevalier & Deniau, 1990; Gerfen, 2000; Segawa, 2000; Utter & Basso, 2008).

Kommt es infolge einer Degeneration dopaminergere Zellen der Substantia nigra (pars compacta) zur dopaminergen Unterversorgung des nigrostriatalen Systems, führt dies zu einer Inhibition des direkten Weges, während der indirekte Weg aktiviert wird (siehe Abb. 2). Dies führt zu einer generellen motorischen Hemmung (Hypokinese), Fehlbewegungen, z. B. als Folge koaktivierter agonistischer und antagonistischer Bewegungsmuster, und Beeinträchtigungen der Bewegungssequenzierung, die typischerweise bei Patienten mit Morbus Parkinson beobachtet werden (Kish et al., 1988; Albin et al., 1989; Utter and Basso, 2008).

Abbildung 2: Modell der Veränderung nigrostriataler Projektionen infolge Dopamindepletion bei Morbus Parkinson



- = Aktivierung
- = Inhibition
- = Direkt beeinträchtigt durch Degeneration in SNc
- - - = Indirekt beeinträchtigt durch Degeneration in SNc
- Dopa (D1) = Dopamin, wirksam über D1 Rezeptoren
- Dopa (D2) = Dopamin, wirksam über D2 Rezeptoren
- Glu = Glutamat
- GABA = Gamma-Aminbutyrat

(Nach Klinke, Pape, Kurtz, Silbernagl: Physiologie, 6.Auflage; Thieme, 2009)

1.3.4 Dopaminerge Funktionen im mesokortikalen System

Im mesokortikalen dopaminergen System projizieren dopaminerge Neurone des ventralen Tegmentums zu Nervenzellen im frontalen Kortex. Diese Netzwerkverbindungen sind maßgeblich zur Realisierung verschiedener kognitiver und exekutiver Kontrollleistungen (Bechara et al., 2001; Manes et al., 2002; Hodgson et al., 2002; Shurman et al., 2005; Floresco und Magyar, 2006). Einige wichtige Aspekte seien folgend skizziert.

Eine dopaminerg modulierte Hauptfunktion frontaler Kortexareale betrifft Prozesse der Entscheidungsfindung. Neuroanatomisch wurden entsprechende Leistungen v. a. dem orbitofrontalen sowie dem dorsolateralen und dorsomedialen präfrontalen Kortex zugeordnet, da Störungen in der Selektion verschiedener Handlungsoptionen insbesondere bei Patienten mit Defekten in diesen Hirnregionen nachgewiesen wurden (Bachera et al., 1998, 1999; Rolls, 1999; Manes et al., 2002; Naccache et al., 2005; Fellows & Farrah, 2005).

Darüber hinaus haben Untersuchungen an Menschen und Primaten belegen können, dass unterschiedlichen Regionen des präfrontalen Kortex domänenspezifisch an Leistungen des Arbeitsgedächtnisses beteiligt sind (z.B. Williams & Goldman-Rakic, 1995). Beispielsweise wurden Prozesse räumlicher Gedächtnisleistungen anatomisch dorsolateralen Anteilen des präfrontalen Kortex zugeordnet (Kubota & Niki, 1971; Freedman & Oscar-Berman, 1986; MacAvoy et al., 1991; Verin et al., 1993), während die passagere Einspeicherung von Gesichtern und Objekten u. a. von Neuronenpopulationen in inferioren Anteilen des präfrontalen Kortex vermittelt zu werden scheint (Wilson et al., 1993; Cohen et al., 1993; McCarthy, 1996).

Besondere Bedeutung kommt dopaminergen mesokortikalen Projektionen zur flexiblen Steuerung von Verhalten zu, d. h. zur Anpassung von Handlungskonzepten an sich verändernde Umweltbedingungen (z.B. Floresco et al., 2006). Aus Untersuchungen von Patienten mit Läsionen dorsolateraler Regionen des präfrontalen Kortex und aus Läsionsstudien an Primaten wurde geschlossen, dass diese Region eine diesbezüglich zentrale Bedeutung hat (Owen et al., 1991, 1993; Dias et al., 1996; 1997).

Insbesondere die letztgenannten Funktionen, Arbeitsgedächtnis und Verhaltensflexibilität, sind essentielle Bestandteile impliziter Lernleistungen, die Verhaltensänderungen auf der Grundlage ein- und auszuspeichernder

Erfahrungswerte ermöglichen. Bislang wurde der Einfluss mesokortikaler dopaminergere Projektionen in erster Linie für Feedback- und belohnungsgekoppeltes Lernen untersucht, d. h. für Lernleistungen auf der Grundlage bewusst erlebter Gratifikation / Sanktion.

Es wird angenommen, dass eine Erhöhung der Dopaminausschüttung für die primäre Speicherung von Information (Sawaguchi et al. 1988; Williams & Goldman-Rakic 1995; Floresco & Magyar, 2006) und deren Abruf nötig ist, nicht aber zur Aufrechterhaltung einer langfristigen Speicherung. Diese Vermutung wurde tierexperimentell entwickelt, da Ratten während einer Delayed Response Task lediglich beim Speichern und Abruf von Information vermehrte dopaminerge Transmission aufwiesen, nicht jedoch im Intervall zwischen diesen Prozessen (s. a. Floresco and Phillips 2001; Chudasama and Robbins 2004). Dieses Konzept wird durch Ergebnisse von Frank und Mitarbeitern spezifiziert und erweitert, demzufolge Lern- und Verlernprozesse davon abhängig sind, in welchem neuronalen Transmissionsmodus dopaminerge Informationsverarbeitung stattfindet: demnach unterstützt die phasische Dopaminausschüttung (mit der Folge sogenannter ‚Burst-Entladungen‘) die Implementierung von Reiz-Aktionskopplungen immer dann, wenn ein Handlungsbenefit resultiert, während bei Handlungsnachteilen ein Ereignisbezogenes Absinken tonischer dopaminergere (Ruhe-) Aktivität das Gegenteil bewirkt (Frank et al., 2004; Frank, 2005). Demzufolge wird reaktives Verhalten ‚dopaminerg‘ verfestigt, sofern der Auslöser positiv evaluiert wurde.

Vor diesem Hintergrund gehen Vertreter der sogenannten Overdose-Hypothese davon aus, dass es bei Parkinsonpatienten aufgrund der unselektiven bzw. bedarfsunangepassten Bereitstellung von Levodopa im mesokortikalen System (infolge der therapeutischen Medikation zum Ausgleich des nigrostriatalen Defizits) zur dopaminergen Dys- und Überfunktion dieses Systems kommt, wenn die Krankheits-spezifische führende nigrostriatale Unterfunktion hinreichend substituiert wird (Gotham et al., 1988). Entsprechende Befunde wurden bei Patienten mit MP im medizierten (ON) versus nichtmedizierten (OFF) Zustand erhoben (Gotham et al., 1988; Cools et al., 2001; Swinson et al., 2000; Frank et al., 2004; Shohamy et al., 2005; Peterson et al., 2009; Graef et al., 2010).

1.4. Hypothesen

In dieser Arbeit sollen folgende Hypothesen untersucht werden:

1. *Dopaminerge Transmission moduliert nicht nur Leistungen des Feedback- und Belohnungslernens, sondern beeinflusst Reiz-Reaktions-Kopplungen generell. Demzufolge nimmt externe Levodopa-Substitution auch Einfluss auf Leistungen des impliziten Lernens.*
2. *Dopaminerg vermittelte Lernprozesse beziehen sich nicht nur auf die Ausführung von Aktionen, sondern auch auf deren Unterdrückung. Somit moduliert externe Levodopa-Substitution die Leistung beim impliziten Lernen sowohl unter exekutiven als auch unter inhibitorischen Anforderungen.*
3. *Spezifisch wird postuliert, dass Parkinsonpatienten im Medikations-OFF keine wesentlichen Unterschiede impliziter Lernperformanz im Vergleich zu gesunden Probanden aufweisen, da mesokortikale Funktionen weitgehend erhalten sind (entsprechend der Overdose-Hypothese).*
4. *Im Gegensatz hierzu wird vermutet, dass sowohl das implizite Erlernen handlungsrelevanter Stimulusverknüpfungen, als auch das Auflösen dieser Verknüpfungen, bei Parkinsonpatienten im Medikations-ON im Vergleich zu gesunden Probanden durch eine exzessive dopaminerge Rezeptorstimulation im mesokortikalen System beeinträchtigt ist.*

2 Methoden

2.1 Probanden

2.1.1 Einverständnis

Alle Studienteilnehmer waren über Art und Ziel der Untersuchung informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis, das jederzeit zurückgezogen werden konnte. Ein positives Votum zum Untersuchungsprotokoll seitens der Ethikkommission der Charité lag vor.

2.1.2 Einschlusskriterien und Studienteilnehmer

2.1.2.1 Patienten

An der Untersuchung nahmen 23 an MP erkrankte Patienten (Frauen / Männer) der Neurologischen Hochschulambulanz der Charité, Campus Benjamin Franklin (CBF) teil. Die Patienten wurden nach folgenden Einschlusskriterien rekrutiert:

1. Diagnose eines Morbus Parkinson gemäß Brain Bank Kriterien
2. Monotherapie mit Levodopa (plus peripherem Decarboxylasehemmer)
3. Score im Beck Depression Inventory (BDI) <16, hinweisend auf die Abwesenheit einer klinisch manifesten Depression (Beck et al., 1961)
4. Score im Mini Mental State Exam (MMSE) >23, als Hinweis auf die Abwesenheit einer manifesten Demenz (Folstein & McHugh, 1979)
5. Abwesenheit weiterer neurologischer Erkrankungen nach anamnestischen Angaben und klinischer Untersuchung
6. keine Einnahme weiterer ZNS-wirksamer Medikamente
7. Einverständnis des Patienten

2.1.2.2 Kontrollprobanden

An der Untersuchung nahmen 20 Kontrollprobanden, die über die Datenbank des Max-Planck-Instituts für Bildungsforschung rekrutiert wurden.

Die Auswahl erfolgte anhand folgender Kriterien:

1. Ausschluss eines Morbus Parkinson und anderer neurologischer Erkrankungen zum Untersuchungszeitpunkt
2. Score im Beck Depression Inventory (BDI) <16, hinweisend auf die Abwesenheit einer klinisch manifesten Depression (Beck et al., 1961)
3. Score im Mini Mental State Exam (MMSE) >23, als Hinweis auf die Abwesenheit einer manifesten Demenz (Folstein & McHugh, 1979)
4. Keine Einnahme zentral wirksamer Medikamente
5. Einverständnis des Probanden

2.2. Untersuchungsablauf

Die Untersuchung fand in den Räumlichkeiten der neurologischen Hochschulambulanz der Charité am Campus Benjamin Franklin (CBF) statt. Die Sitzungen begannen um ca. 9.00 Uhr. Vor Beginn des Experiments wurde der Mini-Mental-Status (Mini-Mental-State Examination, MMSE; z.B. Fillenbaum et al., 1990) und der PANDA (z.B. Kalbe et al., 2008) jedes Teilnehmers bestimmt, um das kognitive Leistungsniveau der Patienten und Probanden zu erfassen. Weiterhin füllten alle Probanden die Fragebögen des Beck-Depression-Inventory (BDI) und der Fatigue-Severity-Skala (FSS; siehe z.B. Schwartz et al., 1993) aus, um affektive Symptome und vermehrte Ermüdbarkeit als evtl. Kovariablen der Ergebnisse zu erfassen. Schließlich wurde die präferentielle motorische Antwortseite der Patienten nach dem Edinburgh-Händigkeits-Inventar (Oldfield, 1971) bestimmt. Alle Probanden wurden von einem Neurologen mit langjähriger Erfahrung in der Behandlung von Parkinsonpatienten untersucht, wobei die Krankheitsausprägung nach der motorischen Skala der Unified Parkinson's Disease Rating Skala (UPDRS, Teil 3; Fahn & Elton, 1987) und der Stadieneinteilung nach dem Hoehn-&-Yahr-Score (Hoehn & Yahr, 1967) bestimmt wurde.

Während des Experiments saßen die Probanden auf einem Untersuchungssessel. Der Abstand vom Gesicht zum Bildschirm, auf dem die Aufgabe präsentiert wurde,

betrug 1,5 m. Der Bildschirm hatte eine Diagonale von 17'. Eine Drucktaste zur Bearbeitung des experimentellen Paradigmas wurde an der rechten Armlehne angebracht.

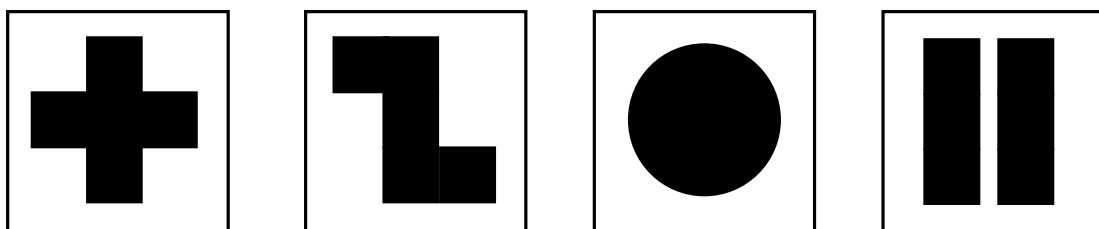
Vor Beginn der jeweiligen Aufgabe wurde den Probanden die Aufgabe anhand eines Ausdrucks der vier unterschiedlichen Stimuli erklärt. Wenn von Seiten der Probanden keine Fragen mehr bestanden, wurde ein Probedurchlauf von 20 Stimuli gestartet, der nicht in die Auswertung einfluss. Es war bei keinem Teilnehmer erforderlich, den Probedurchlauf aufgrund von Verständnisschwierigkeiten, motorischen Problemen oder aus anderen Gründen zu wiederholen.

2.3. Die Aufgabe

2.3.1 Grundlegender Aufbau der Aufgabe

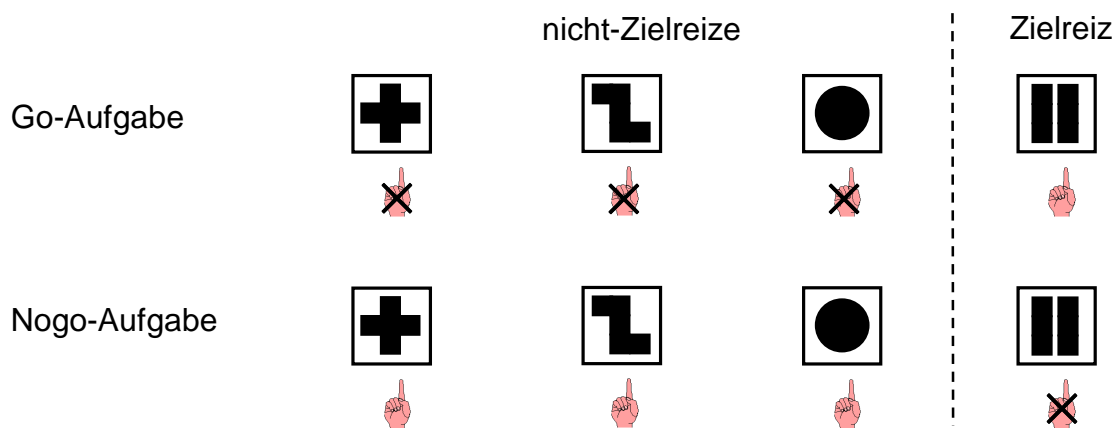
Den Versuchsteilnehmern wurden in pseudorandomisierter Abfolge vier gleichhäufig auftretende Stimuli (dargestellt in Abbildung. 3) mit einer Größe von 6 x 6 cm präsentiert. Die Präsentationsdauer betrug 250 ms pro Stimulus, das Interstimulusintervall 750 Millisekunden.


Abbildung 3: Stimuli



Das verwendete Paradigma bestand aus zwei Teilen. In dem als Go-Aufgabe bezeichneten Teil wurde gefordert, auf einen definierten Zielreiz (im Folgenden: Zr) mit einem *Tastendruck* zu reagieren, während alle weiteren Reize nicht-Zielreize (im Folgenden: nZr) waren, auf die keine Reaktion zu erfolgen hatte (siehe Abbildung 4). In dem als Nogo-Aufgabe bezeichneten Teil, sollte auf den definierten Zr hin *kein* Tastendruck erfolgen, während auf das Erscheinen aller weiterer nZr ein Tastendruck ausgeführt werden sollte (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4: Prinzip der Go- und der Nogo-Aufgabe



 = Tastendruck

 = kein Tastendruck

Die beiden Aufgaben wurden sequentiell, jedoch in wechselnder Reihenfolge präsentiert (Go→Nogo bzw. Nogo→ Go). In jeder der beiden Aufgaben wurden den Probanden jeweils 800 Stimuli präsentiert.

2.3.2 Konditionierungs- versus Dekonditionierungsstruktur der Aufgabe

Die Besonderheit des gewählten Paradigmas war, dass dem Zr zunächst über eine Sequenz von 120 Stimuli ein bestimmter nZr vorausging (im Folgenden als Precue bezeichnet). Hierdurch wurde die Struktur einer impliziten Lernaufgabe implementiert (vgl. Nissen & Bullemer, 1987). Im weiteren Aufgabenverlauf wurde diese Precue-Zr-Kopplung für eine Dauer von 40 Stimuli aufgelöst und dem Zr gingen die weiteren (nicht-Precue) nZr in pseudorandomisierter Reihenfolge voraus.

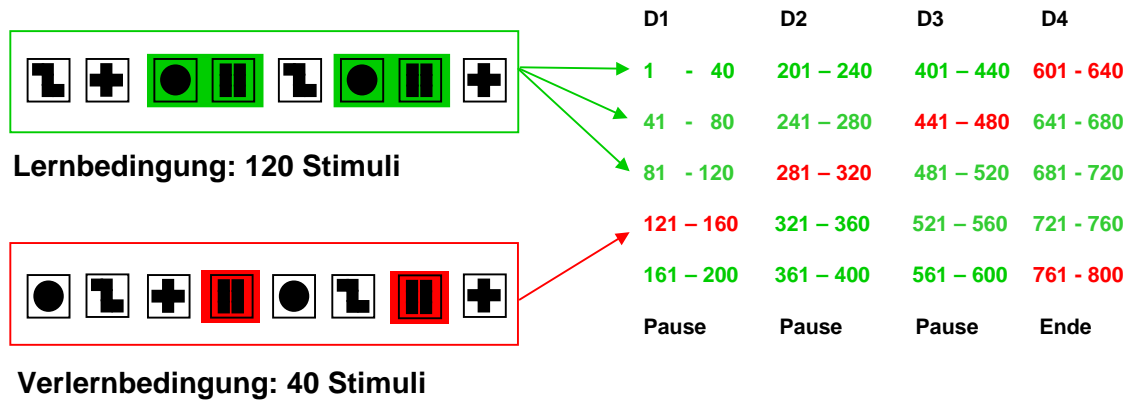
Die Sequenz, die das implizite Lernschema beinhaltete, wurde als *Konditionierungs-* oder *Lernbedingung* bezeichnet, die Sequenz, in der dieses Schema aufgehoben war, als *Dekonditionierungs-* oder *Verlernbedingung*.

Durch den Vergleich von Fehlerzahlen und Reaktionszeiten der Lern- und Verlernbedingung sollte implizites Lernen untersucht werden.

2.3.3 Gesamtaufbau der Aufgabe

Im Anschluss an einen Block aus Lern- und Verlernbedingung von insgesamt 160 Stimuli begann der nächste Block, in dem ein anderer nZr als Precue fungierte, der Zr jedoch konstant blieb (Siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: Aufbau und Reihenfolge von Konditionierungs- und Dekonditionierungsbedingung



- D1-D4 = Durchgänge 1 bis 4
- $n_x - n_y$ = Lernbedingung
- $n_x - n_y$ = Verlernbedingung
- Pause = Pause nach jedem Durchgang

Insgesamt wurden fünf Blöcke aus Lern- und Verlernbedingung bearbeitet, in denen also die als Precue verwendeten nZr permutiert wurden. Auf diese Weise sollte eine bewusste Wahrnehmung der Konditionierungsregel verhindert werden, die eine ‚strategische‘, nicht implizit erlernte Bearbeitung der Aufgabe ermöglicht hätte.

Da die fünf Aufgabenblöcke in vier Durchgänge à 200 Stimuli mit jeweils kurzer anschließender Pause eingeteilt waren, trat die Verlernbedingung stets zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb der Durchgänge auf (siehe Abbildung 5). Durch diesen Ablauf sollten Trendeffekte z. B. durch Vigilanzminderung jeweils am Ende eines Blocks – und somit vorwiegend die Verlernphasen betreffend – vermieden werden.

Um etwaige Effekte der Abfolge von Go- und Nogo-Aufgaben zu balancieren, bearbeitete eine Hälfte der Patienten und Kontrollprobanden zuerst die Go-, die

andere Hälfte die Nogo-Aufgabe. Patienten begannen im Levodopa-On und im Levodopa-Off mit demselben Aufgabenteil.

2.4 Statistische Auswertung der Ergebnisse

2.4.1 Grundlagen der statistischen Auswertung

Der Aufbau der vorliegenden Studie beinhaltet eine Kombination aus Inner-Subjekt- und Inter-Subjekt-Faktoren, da medizierte und nicht medizierte Patientengruppen dieselben Personen umfassten, wohingegen sich die Kontrollgruppe natürlich aus anderen Personen zusammensetzte.

Ein Vergleich der Untersuchungsgruppen erfolgte hinsichtlich demographischer Daten, der Ergebnisse der im Studienprotokoll festgelegten Tests und behavioraler Daten (Fehlerzahlen und Reaktionszeiten in beiden bearbeiteten Aufgaben). Sämtliche Gruppenvergleiche wurden für ungerichtete Hypothesen berechnet, wobei ein Alpha-Level von 5% angesetzt wurde.

Wurde der Gruppenvergleich anstelle einer Varianzanalyse (ANOVA) mit drei Einzeltests durchgeführt, wurde aufgrund der Alpha-Inflation ein Bonferroni-korrigiertes Alpha von 1,67% verwendet. Bei der Berechnung von post-hoc Tests nach einer ANOVA wurde diese Korrektur ebenfalls verwandt.

Da signifikante Interaktionen der erhobenen Verhaltensdaten nur mit ANOVAs berechnet werden konnten, erfolgte eine Varianzanalyse auch dann, wenn die formalen Voraussetzungen der Normalverteilung und Varianzhomogenität nicht erfüllt wurden. Dieses Vorgehen ist statthaft, da Verletzungen der oben genannten Voraussetzungen erst bei ungleichen Zellenstichprobengrößen und Zellenstichproben < 10 zum Problem werden (Glass et al., 1972). Wurde die Sphäritätsvoraussetzung für Messwiederholungsfaktoren nicht erfüllt, fand das Huynh-Feldt Korrekturverfahren Anwendung.

Die Gruppenzugehörigkeit wurde in den ANOVAs als Zwischensubjektfaktor verwendet, um eine Vergleichbarkeit der drei Gruppen herzustellen. Zwar ist hierdurch die Unabhängigkeitsvoraussetzung nicht erfüllt, da die beiden Patientengruppen aus denselben Personen bestehen. Dieses Vorgehen hat jedoch zur Konsequenz, dass Unterschiede zwischen den Gruppen nur bei erhöhter

Abweichung voneinander als signifikant erkannt werden und ist daher als besonders konservativ einzustufen: Da Testverfahren für unabhängige Stichproben größere zufällige Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen voraussetzen als Testverfahren für abhängige Stichproben. Deren Anwendung führt dazu, dass Unterschiede zwischen subjekt-identischen Gruppen schwerer detektiert werden.

2.4.2 Auswertung von Tests und demographischen Daten

Für demographische Daten und neuropsychologische Testergebnisse wurden Unterschiede zwischen Kontrollprobanden und Patienten mit Testverfahren für unabhängige Stichproben berechnet. Hierbei wurde mittels des Kolmogorow-Smirnow Tests überprüft, ob eine Normalverteilung angenommen werden kann; es wurde ein Alpha-Level von 10% angesetzt.

Bei gegebener Normalverteilung wurde der Levene-Test auf Fehlervarianzhomogenität angewandt. War die Fehlervarianzhomogenität gegeben, wurde ein Gruppenvergleich mittels Zweistichproben T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Bei nicht gegebener Fehlervarianzhomogenität erfolgte der Gruppenvergleich mittels Welch-Test.

Bei nicht gegebener Normalverteilung wurde der Gruppenvergleich mittels des Mann-Whitney-U-Tests berechnet.

Für Patienten im Levedopa-OFF und im Levodopa-ON erfolgte der Vergleich durch Testverfahren für verbundene Stichproben. Mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests wurde für alle abhängigen Variablen berechnet, ob normalverteilte Mittelwerts-Differenzen angenommen werden können; hierbei wurde ein Alpha-Level von 10% angesetzt. Bei gegebener Normalverteilung erfolgte die Berechnung eines T-Tests für abhängige Stichproben. War die Normalverteilung nicht gegeben, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für parameterfreie Vergleiche zweier abhängiger Stichproben berechnet.

Sämtliche statistische Berechnungen wurden mit der Statistical Package for Social Sciences (SPSS 17.0, SPSS Inc., Chicago, ILL/USA) Software durchgeführt.

2.4.3 Auswertung der behavioralen Daten

Fehlerzahlen und Reaktionszeiten der Go- und der Nogo-Aufgabe wurden mit ANOVAs ausgewertet. Hierbei wurden die unterschiedlichen Reizgruppen nicht-Zielreiz und Zielreiz getrennt untersucht. Die abhängigen Variablen unterschieden sich dabei abhängig von der Aufgabe. Abhängige Variablen der *Go-Aufgabe* waren Fehler nach nicht-Zielreizen, Fehler nach Zielreizen und Reaktionszeiten auf Zielreize. Abhängige Variablen der *Nogo-Aufgabe* waren Fehler nach nicht-Zielreizen, Reaktionszeiten nach nicht-Zielreizen, sowie Fehler auf Zielreize.

Es wurde eine zweifaktorielle ANOVA für jede abhängige Variable berechnet, hierbei stellte die Gruppe den Zwischensubjektfaktor und die Lernphase den Messwiederholungsfaktor dar. Der Zwischensubjektfaktor war dreistufig (Kontrollgruppe, Patienten im Levodopa-ON, Patienten im Levodopa-OFF; zur Behandlung der Probanden im Levodopa-ON versus Levodopa-OFF als separate Gruppen siehe die Ausführungen unter 3.4.1), der Messwiederholungsfaktor vierstufig (Lernphase 1, 2, 3, und Verlernphase). Ergab sich ein signifikantes Ergebnis, wurden nach Berechnung der ANOVA post-hoc Tests durchgeführt.

Weitere ANOVAS wurden für die nicht-Zielreize der Verlernphase berechnet. Dieser Auswertungsschritt erfolgte, um mögliche Übertragungseffekte des in der Lernphase erlernten Aufgabenschemas differenziert betrachten zu können. Insbesondere ging es darum, zu untersuchen, ob in der Verlernphase der Aufgabe gehäuft Fehler oder Verlängerungen der Reaktionszeiten nach ehemaligen Precues der vorherigen Lernphase auftraten. Auch hier wurden zweifaktorielle ANOVAS berechnet; die Faktoren waren Gruppenzugehörigkeit und nicht-Zielreiz-Sequenz. Hierbei war die Gruppenzugehörigkeit, wie in den vorherigen ANOVAS, dreistufig. Die nicht-Zielreiz Sequenz bezeichnet nicht-Zielreize, die jeweils nur einer bestimmten Stimulus-Kategorie folgten. Die nicht-Zielreiz-Sequenz wurde als dreistufiger Messwiederholungsfaktor behandelt, hierbei wurden drei verschiedene Arten von nicht-Zielreizen verglichen: nicht-Zielreize, die auf einen anderen nicht-Zielreiz folgten, nicht-Zielreize, denen ein Zielreiz vorausging und nicht-Zielreize, denen der ehemalige Precue der vorherigen Lernphasen vorausging. Als abhängige Variable wurden die Reaktionszeiten nach nicht-Zielreizen in der Nogo-Aufgabe verwandt. Für signifikante Haupteffekte wurden nach den ANOVAS post-hoc Tests berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Teilnehmerdaten

Von 23 Patienten und 20 Kontrollprobanden, die an der Studie teilnahmen, wurden die Ergebnisse von 13 Studienteilnehmern (sieben Patienten, sechs Kontrollprobanden) aufgrund inkompletter Durchführung des Studienprotokolls nicht in die Auswertung einbezogen.

3.1.1 Ergebnisse der im Studienprotokoll festgelegten Tests

Sämtliche in die Studie eingeschlossene Probanden erzielten in den durchgeführten neuropsychologischen Screeningtests die im Studienprotokoll geforderten Ergebnisse. Die Kontrollprobanden versus Patienten im Levodopa-ON versus Patienten im Levodopa-OFF unterschieden sich signifikant für die Werte des UPDRS und des Hoehn & Yahr-Scores (entsprechend der Ab- versus Anwesenheit motorischer Parkinson-Symptomatik, die sich durch die Behandlung mit Levodopa signifikant besserte). Für alle weiteren Tests ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen (siehe Tabelle 2).

	t	Df	Sig. (2-tailed)	Test
UPDRS				
KO vs. OFF			,000	U-Test
KO vs. ON			,000	U-Test
ON vs. OFF	5,759	14	,000	T-Test für abh. Sp
Hoehn & Yahr				
ON vs. OFF			,018	Wilcoxon- Test
BDI				
KO vs. OFF			,188	U-Test
KO vs. ON			,834	U-Test
ON vs. OFF			,241	Wilcoxon-Test
MMST				
KO vs. OFF			,209	U-Test
KO vs. ON			,111	U-Test
ON vs. OFF			,819	Wilcoxon-Test
PANDA Kognition				
KO vs. OFF	1,68	15,93	,112	Welch-Test
KO vs. ON	1,32	19,37	,202	Welch-Test
ON vs. OFF	-1,25	11	,238	T-Test
Panda Stimmung				
KO vs. OFF			,261	U-Test
KO vs. ON			,352	U-Test
ON vs. OFF			,931	Wilcoxon-Test
FSS				
KO vs. OFF			,982	U-Test
KO vs. ON			,662	U-Test
ON vs. OFF	-,062	13	,951	T-Test

Tabelle 2: Vergleich der Ergebnisse aller drei Gruppen für die Screeningtests des Studienprotokolls

3.1.2 Demographische Daten der Teilnehmer

Die demographischen Daten von Patienten und Kontrollprobanden sind in Tabelle 3 dargestellt. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Siehe Tabelle 4).

	Patienten	Kontrollprobanden
Anzahl gesamt	16	14
Frauen	5	5
Männer	11	9
Alter	64,44 +- 6,62 (52-74)	68,43 +- 4,45 (62-78)
Bildungsjahre	14,03 +-3,66 (8-20)	15,64 +- 2,84 (12-22)

Tabelle 4: Demographische Daten der Teilnehmer

	T	df	Sig (2-tailed)	Test
Alter				
Ko vs. Pat			,128	U-Test
Bildungsjahre				
Ko vs. Pat			,143	U-Test

Tabelle 3: Vergleich von Alter und Bildungsjahren der Patienten und Kontrollprobanden

3.2 Fehlerzahlen und Reaktionszeiten

3.2.1 Fehlerzahlen in der Go-Aufgabe

3.2.1.1 Fehler auf Zielreize in der Go-Aufgabe

Als Fehler auf einen Zielreiz (im Folgenden: Zr) wurde in der Go-Aufgabe das Nichtdrücken nach dem Erscheinen des Zr innerhalb des Interstimulusintervalls gewertet.

Die durchgeführte ANOVA ergab signifikante Haupteffekte für die beide Faktoren Gruppe und Lernphase (Gruppe: $F(2, 39) = 3.53, p < .05$; Lernphase: Huynh-Feldt korrigiert $F(1.4, 53) = 4.1, p < .05$) sowie eine signifikante Interaktion (Gruppe x Lernphase: Huynh-Feldt korrigiert $F(2.7, 52.9) = 3.31, p < .05$).

Für die Kontrollprobanden ergaben sich in den folgenden post-hoc Tests keine signifikanten Unterschiede der Fehlerzahl auf Zielreize in der Lern- und der Verlernbedingung. Gleiches galt für die Patienten im Levodopa-OFF (siehe Tabelle 5 und Abbildung 6).

Für die Gruppe der Patienten im Levodopa-ON hingegen ergab sich in der Verlernbedingung eine signifikant höhere Zahl an Auslassungsfehlern auf Zr als in der Lernbedingung (siehe Tabelle 5 und Abbildung 6).

Faktor Lernphase: post-hoc Tests je Gruppe

Gruppe	(I) Lernphase	(J) Lernphase	Mittlere Differenz (I-J)	Standartfehler	Sig.
KO	L 1	L 2	.571	.740	1.000
		L 3	.286	.699	1.000
		V	.143	1.958	1.000
	L 2	L 1	-.571	.740	1.000
		L 3	-.286	.500	1.000
		V	-.429	2.091	1.000
	L 3	L 1	-.286	.699	1.000
		L 2	.286	.500	1.000
		V	-.143	2.120	1.000
	V	L 1	-.143	1.958	1.000
		L 2	.429	2.091	1.000
		L 3	.143	2.120	1.000
OFF	L 1	L 2	.143	.740	1.000
		L 3	-.714	.699	1.000
		V	-.571	1.958	1.000
	L 2	L 1	-.143	.740	1.000
		L 3	-.857	.500	.565
		V	-.714	2.091	1.000
	L 3	L 1	.714	.699	1.000
		L 2	.857	.500	.565
		V	.143	2.120	1.000
	V	L 1	.571	1.958	1.000
		L 2	.714	2.091	1.000
		L 3	-.143	2.120	1.000
ON	L 1	L 2	.143	.740	1.000
		L 3	.286	.699	1.000
		V	-6.857	1.958	.007
	L 2	L 1	-.143	.740	1.000
		L 3	.143	.500	1.000
		V	-7.000	2.091	.011
	L 3	L 1	-.286	.699	1.000
		L 2	-.143	.500	1.000
		V	-7.143	2.120	.010
	V	L 1	6.857	1.958	.007
		L 2	7.000	2.091	.011
		L 3	7.143	2.120	.010

Tabelle 5: Ergebnisse der post-hoc-Tests zu Fehlern auf Zielreize in der Go-Aufgabe für den Faktor *Lernphase*

Abbildung 6: Fehlerraten aller Gruppen in den verschiedenen Phasen der Go-Aufgabe

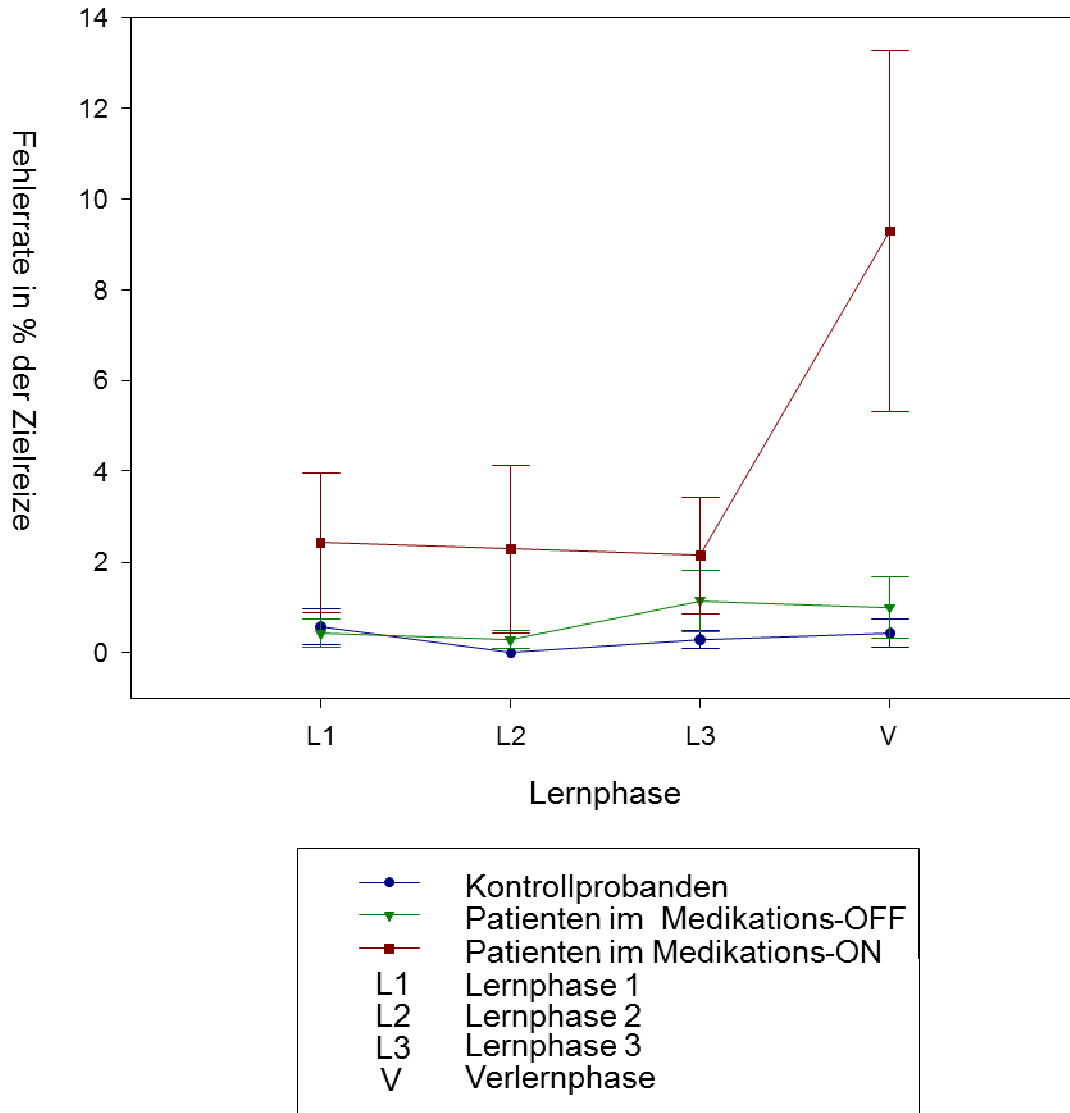


Abbildung 6 zeigt die Auslassfehler auf Zielreize in der Go-Aufgabe \pm Standard error of the mean (im Folgenden \pm SEM). Während bei den Kontrollprobanden und den Patienten im Medikations-OFF kein signifikanter Unterschied zwischen Lern- und Verlernphase bestand, zeigte sich bei den Patienten im Medikations-ON ein signifikanter Anstieg der Auslassfehler in der Verlernphase.

3.2.1.2 Fehler auf nicht-Zielreize in der Go-Aufgabe

Als Fehler auf einen nicht-Zielreiz wurde in der Go-Aufgabe ein Tastendruck nach Erscheinen eines nicht-Zielreizes gewertet. (Intervall)

Die durchgeführte ANOVA mit den Faktoren *Gruppe* und *Lernphase* ergab weder einen signifikanten Haupteffekt der Gruppe (Gruppe: $F(2,39) = .635$, $p = .536$), noch der Lernphase (Lernphase: $F(2.5, 77) = .446$) oder der Interaktion (Lernphase x Gruppe: $F(5,77) = .407$, $p = .843$).

Es ergaben sich somit für keine Gruppe signifikante Unterschiede für die Fehlerzahlen auf nicht-Zielreize in Lern- und Verlernbedingung. Die graphische Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abbildung 7.

Abbildung 7: Fehlerraten aller Gruppen auf nicht-Zielreize in den verschiedenen Phasen der Go-Aufgabe

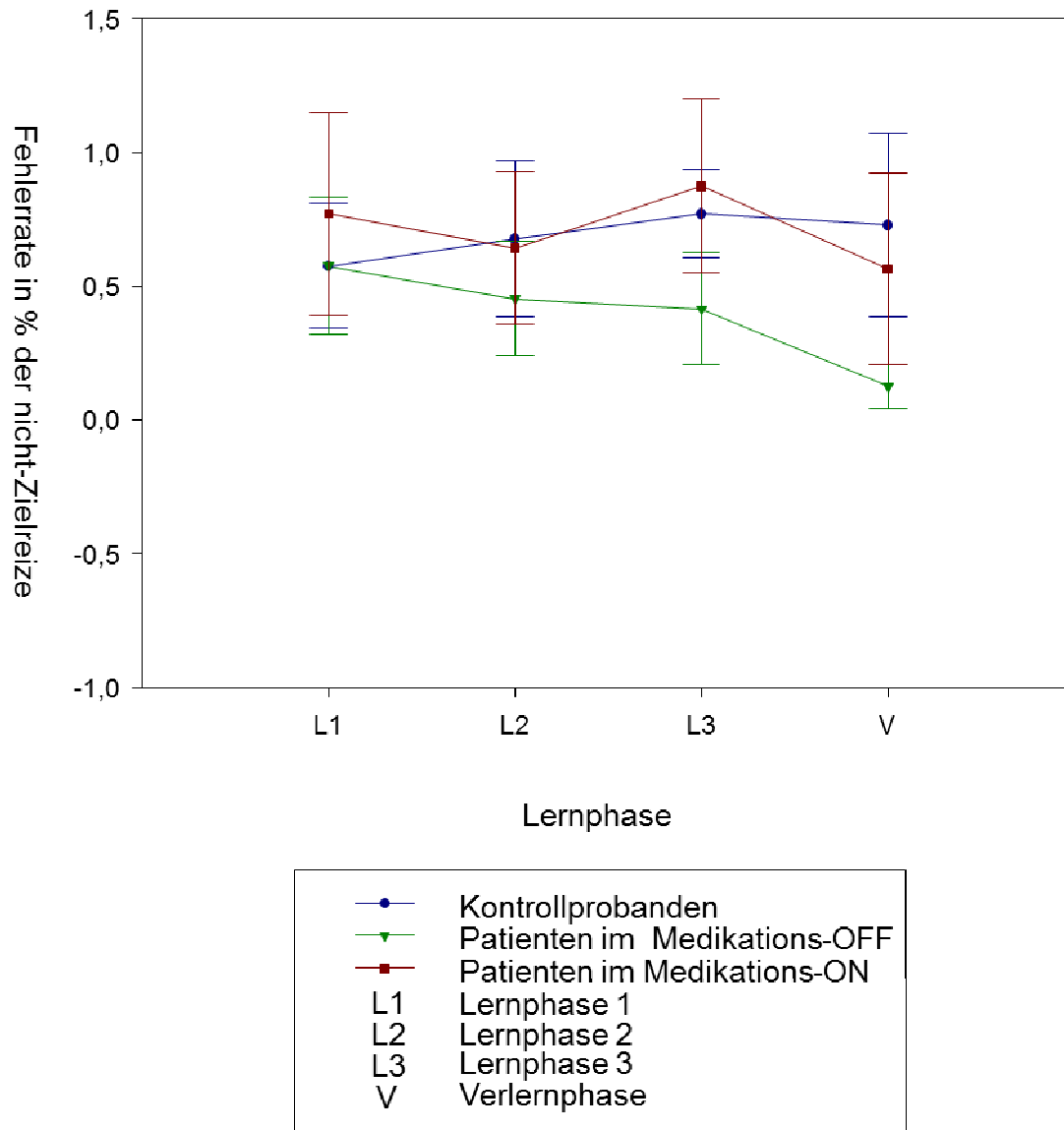


Abbildung 7 zeigt die Fehler auf nicht-Zielreize in der Go-Aufgabe (\pm SEM). Es waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar, weder für die Bedingungen noch für die Gruppen.

3.2.2 Reaktionszeiten in der Go-Aufgabe

Als Reaktionszeit auf den Zr wurde das Intervall zwischen dessen Erscheinen und dem folgenden Tastendruck erhoben.

Eine ANOVA, die mit Reaktionszeiten nach Zielreizen als abhängige Variable durchgeführt wurde, ergab einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Lernphase* (Huynh-Feldt korrigiert $F(1.9, 73) = 12.36, p < .01$). Hinsichtlich des Faktors *Gruppe* und der Interaktion *Lernphase x Gruppe* zeigte sich kein signifikantes Ergebnis (Gruppe: $F(2, 39) = .326, p = .724$; *Lernphase x Gruppe*: Huynh-Feldt korrigiert $F(3.7, 73) = .182$).

Die folgenden post-hoc Tests ergaben einen signifikanten, Gruppen-unspezifischen Unterschied zwischen Lern- und Verlernbedingung: Über alle Gruppen hinweg zeigte sich in der Verlernbedingung eine Verlängerung der Reaktionszeiten gegenüber der Lernbedingung (Siehe Tabelle 6 und Abbildung 8).

Faktor Lernphase: post-hoc Tests				
(I) Lernphase	(J) Lernphase	Mittlere Differenz (I-J)	Standartfehler	Sig.
L 1	L 2	-1.825	1.718	1.000
	L 3	-4.707	2.301	.286
	V	-17.505	3.982	.000
L 2	L 1	1.825	1.718	1.000
	L 3	-2.882	1.969	.908
	V	-15.680	4.170	.003
L 3	L 1	4.707	2.301	.286
	L 2	2.882	1.969	.908
	V	-12.798	3.913	.013
V	L 1	17.505	3.982	.000
	L 2	15.680	4.170	.003
	L 3	12.798	3.913	.013

Tabelle 6: Ergebnisse der post-hoc-Tests zu Reaktionszeiten auf Zielreize in der Go-Aufgabe für den Faktor *Lernphase*

Abbildung 8: Reaktionszeiten aller Gruppen in den verschiedenen Phasen der Go-Aufgabe

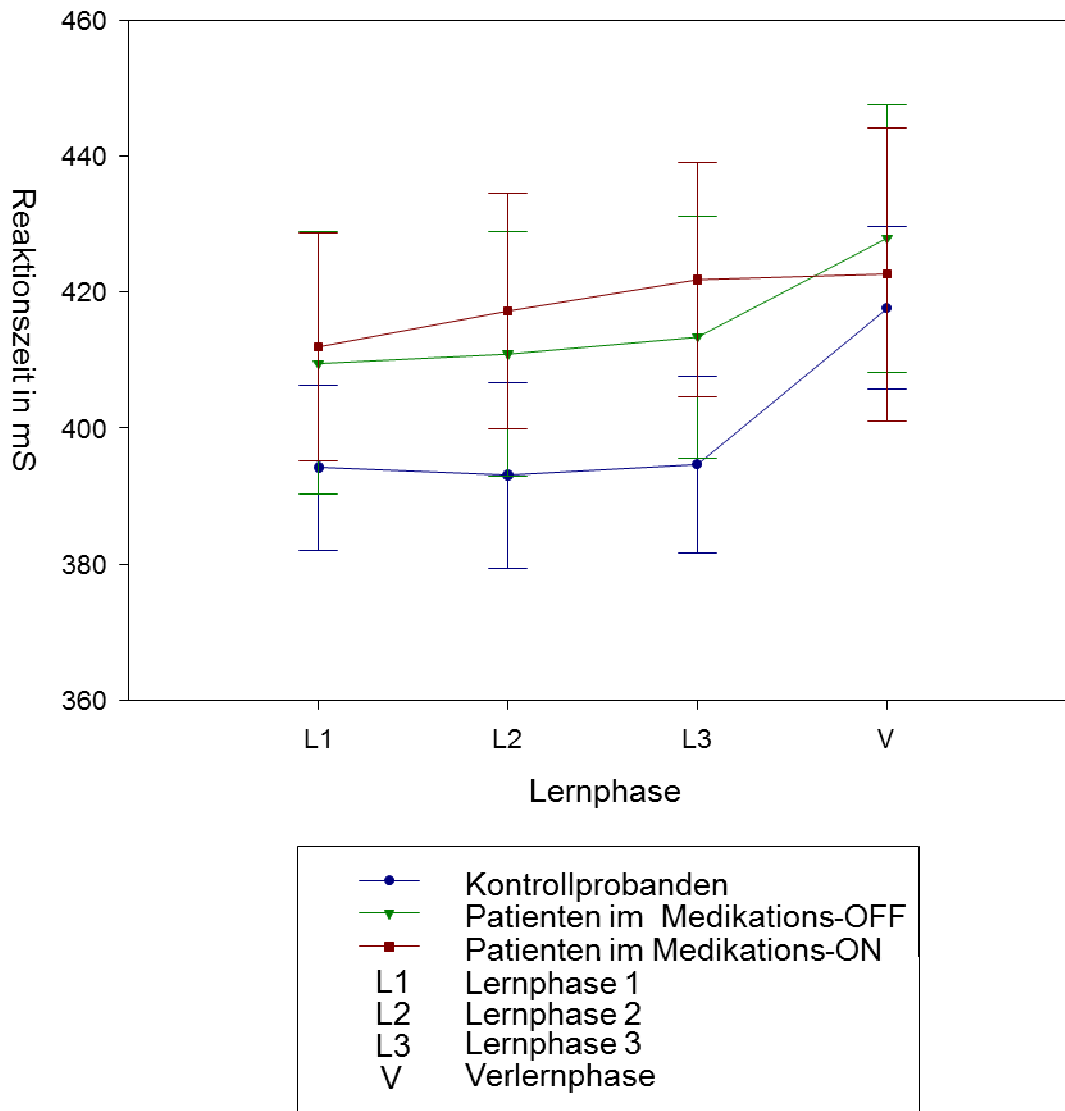


Abbildung 8 zeigt die Reaktionszeiten aller Gruppen auf die Zielreize der Go-Aufgabe (\pm SEM). Es zeigt sich ein Gruppen-unspezifischer Anstieg der Anstieg der Reaktionszeit in der Verlernbedingung.

3.2.3 Fehlerzahlen für die Nogo Aufgabe

3.2.3.1 Fehler auf Zielreize

Als Fehler auf einen Zr wurde in der Nogo-Aufgabe ein Tastendruck im Interstimulusintervall nach dem Zr gewertet.

Die berechnete ANOVA zur Auswertung der Fehler nach Zielreizen ergab einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Lernphase* (Huynh-Feldt korrigiert $F(2, 86.2) = 20.505$, $p < .01$) und eine signifikante Interaktion von *Lernphase* und *Gruppe* (Huynh-Feldt korrigiert $(4, 86.2) = 2.507$, $p < .05$). Der Haupteffekt des Faktors *Gruppe* wurde nicht signifikant ($F(2,34) = .173$, $p = .842$).

Die daraufhin durchgeführten post-hoc-Tests zeigten für die Patienten im Levodopa-OFF einen signifikanten Unterschied zwischen den Fehlerzahlen von Lern- und Verlernbedingung. Gleiches galt für die Gruppe der Kontrollprobanden.

Im Levodopa-ON ergab sich für die Patienten kein signifikanter Unterschied für die Fehlerzahlen in Lern- und Verlernbedingung (siehe Tabelle 7 und Abbildung 9).

Faktor Lernphase: post-hoc Tests je Gruppe

Gruppe	(I) Lernphase	(J) Lernphase	Mittlere Differenz (I-J)	Standartfehler	Sig.
KO	L 1	L 2	2.429	1.868	1.000
		L 3	.143	1.680	1.000
		V	-9.571	3.321	.037
	L 2	L 1	-2.429	1.868	1.000
		L 3	-2.286	1.874	1.000
		V	-12.000	3.457	.007
	L 3	L 1	-.143	1.680	1.000
		L 2	2.286	1.874	1.000
		V	-9.714	2.788	.007
	V	L 1	9.571	3.321	.037
		L 2	12.000	3.457	.007
		L 3	9.714	2.788	.007
OFF	L 1	L 2	-1.125	1.747	1.000
		L 3	-3.000	1.572	.378
		V	-14.875	3.107	.000
	L 2	L 1	1.125	1.747	1.000
		L 3	-1.875	1.753	1.000
		V	-13.750	3.233	.001
	L 3	L 1	3.000	1.572	.378
		L 2	1.875	1.753	1.000
		V	-11.875	2.608	.000
	V	L 1	14.875	3.107	.000
		L 2	13.750	3.233	.001
		L 3	11.875	2.608	.000
ON	L 1	L 2	-.125	1.747	1.000
		L 3	-1.125	1.572	1.000
		V	-3.750	3.107	1.000
	L 2	L 1	.125	1.747	1.000
		L 3	-1.000	1.753	1.000
		V	-3.625	3.233	1.000
	L 3	L 1	1.125	1.572	1.000
		L 2	1.000	1.753	1.000
		V	-2.625	2.608	1.000
	V	L 1	3.750	3.107	1.000
		L 2	3.625	3.233	1.000
		L 3	2.625	2.608	1.000

Tabelle 7: Ergebnisse der post-hoc-Tests zu Fehlern auf Zielreize in der Nogo-Aufgabe für den Faktor *Lernphase*

Abbildung 9: Fehlerraten aller Gruppen in den verschiedenen Phasen der Nogo-Aufgabe

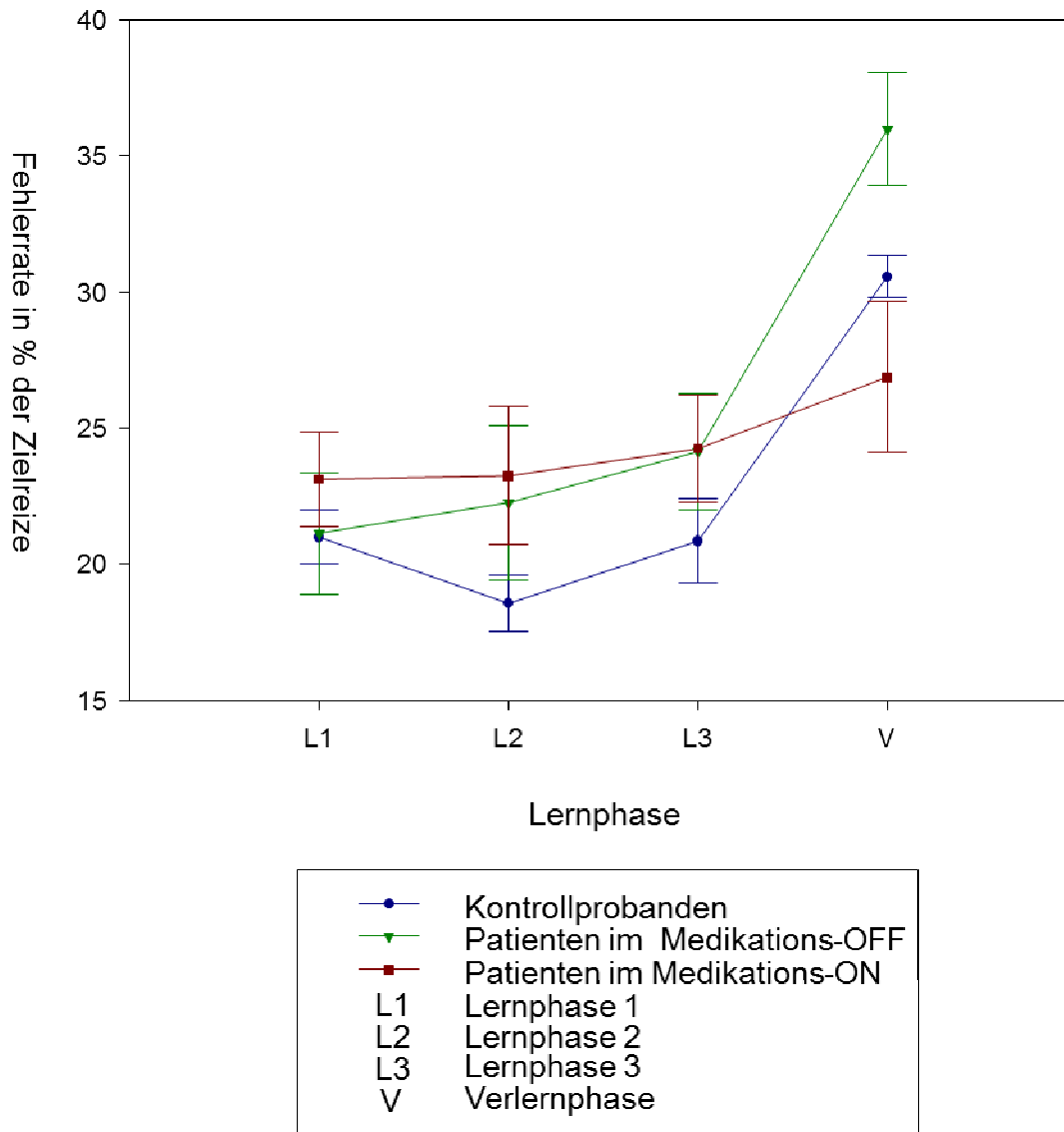


Abbildung 9 zeigt die Fehlerrate der drei Gruppen auf Zielreize der Nogo-Aufgabe (\pm SEM). Für die Kontrollprobanden und die Patienten im Medikations-OFF zeigt sich hierbei ein signifikanter Anstieg der Fehlerzahl in der Verlernbedingung gegenüber der Lernbedingung.

3.2.3.2 Fehler auf nicht-Zielreize in der Nogo-Aufgabe

Als Fehler auf einen nZr wurde in der Nogo Aufgabe das Nichtdrücken nach Erscheinen eines nZr innerhalb des Interstimulusintervalls gewertet.

Die mit Fehlern nach nicht-Zielreizen als abhängige Variable berechnete ANOVA ergab einen signifikanten Effekt des Faktors *Lernphase* ($F(3, 129) = 2.782, p > .05$), sowie eine signifikante Interaktion von *Lernphase* und *Gruppe* ($F(6,129) = 3, p < .01$). Der Haupteffekt des Faktors *Gruppe* wurde nicht signifikant ($F(2,43) = 1.188, p = .315$).

In den nachfolgend durchgeführten post-hoc-Tests ergab sich für die Patienten im Levodopa-OFF kein signifikanter Unterschied zwischen Lern- und Verlernbedingung. Gleiches gilt für die Kontrollgruppe.

Im Levodopa-ON unterschied sich lediglich die Lernphase eins signifikant von den beiden anderen Lernphasen und der Verlernphase (Siehe Tabelle 8 und Abbildung 10).

Faktor Lernphase: post-hoc Tests je Gruppe

Gruppe	(I) Lernphase	(J) Lernphase	Mittlere Differenz (I-J)	Standartfehler	Sig.
KO	L 1	L 2	-.079	.968	1.000
		L 3	-.752	.912	1.000
		V	.041	.988	1.000
	L 2	L 1	.079	.968	1.000
		L 3	-.673	.978	1.000
		V	.120	.992	1.000
	L 3	L 1	.752	.912	1.000
		L 2	.673	.978	1.000
		V	.793	1.250	1.000
	V	L 1	-.041	.988	1.000
		L 2	-.120	.992	1.000
		L 3	-.793	1.250	1.000
OFF	L 1	L 2	-1.052	.905	1.000
		L 3	.180	.853	1.000
		V	.905	.925	1.000
	L 2	L 1	1.052	.905	1.000
		L 3	1.233	.915	1.000
		V	1.958	.928	.245
	L 3	L 1	-.180	.853	1.000
		L 2	-1.233	.915	1.000
		V	.725	1.170	1.000
	V	L 1	-.905	.925	1.000
		L 2	-1.958	.928	.245
		L 3	-.725	1.170	1.000
ON	L 1	L 2	-3.595	.905	.002
		L 3	-2.526	.853	.030
		V	-4.086	.925	.000
	L 2	L 1	3.595	.905	.002
		L 3	1.069	.915	1.000
		V	-.491	.928	1.000
	L 3	L 1	2.526	.853	.030
		L 2	-1.069	.915	1.000
		V	-1.560	1.170	1.000
	V	L 1	4.086	.925	.000
		L 2	.491	.928	1.000
		L 3	1.560	1.170	1.000

Tabelle 8: Ergebnisse der post-hoc-Tests zu Fehlern auf nicht-Zielreize in der Nogo-Aufgabe für den Faktor *Lernphase*

Abbildung 10: Fehlerraten aller Gruppen auf nicht-Zielreize den verschiedenen Phasen der Nogo-Aufgabe

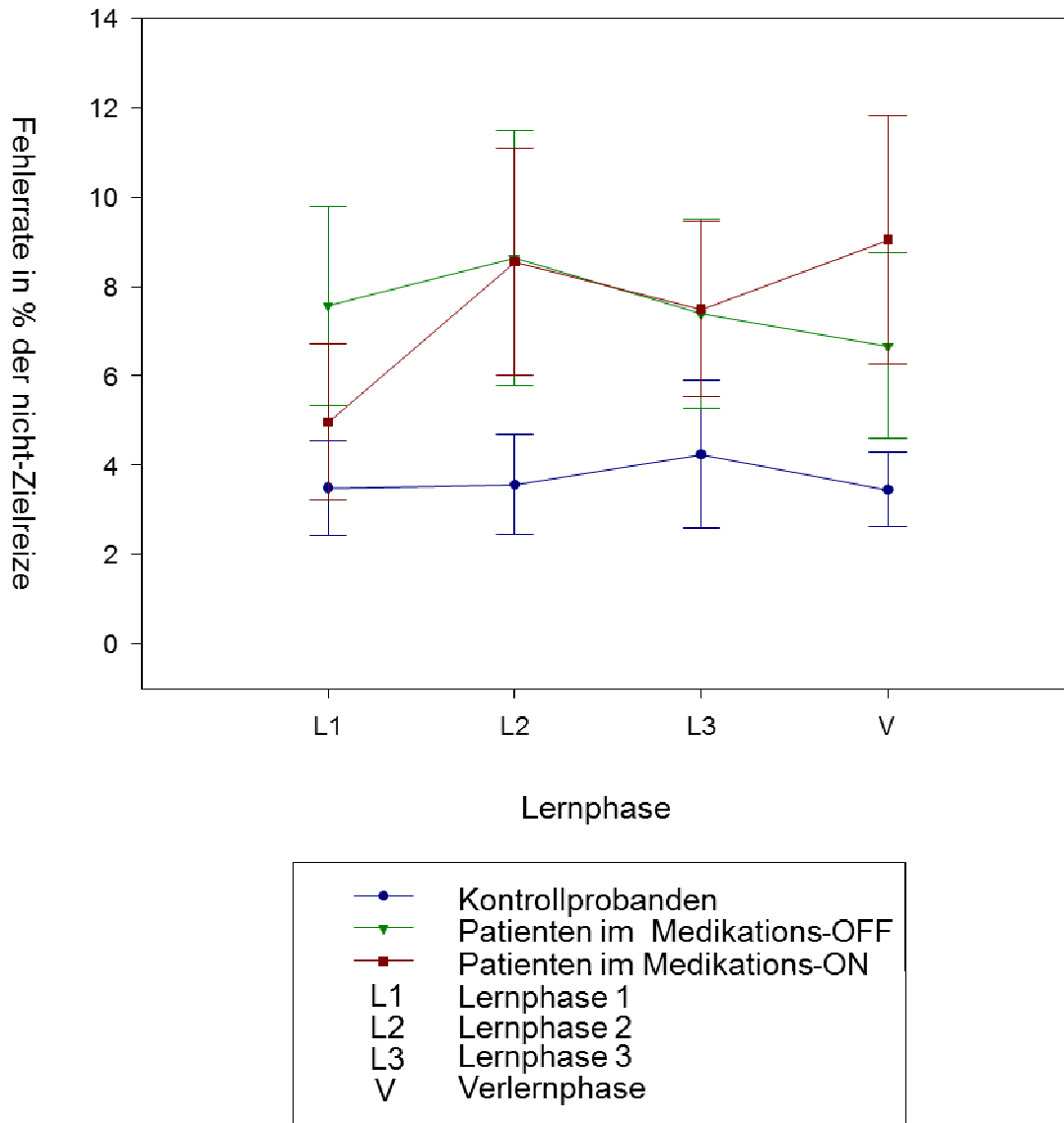


Abbildung 10 zeigt die Fehlerraten der drei Gruppen auf nicht-Zielreize in der Nogo-Aufgabe (\pm SEM). Es ergab sich lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen der Lernphase 1 und den drei anderen Phasen der Patienten im Medikations-ON

3.2.4 Reaktionszeiten in der Nogo-Aufgabe

Als Reaktionszeit auf einen nZr wurde in der Nogo-Aufgabe das Intervall zwischen dessen Erscheinen und dem folgenden Tastendruck erhoben.

Die mit den mittleren Reaktionszeiten nach nicht-Zielreizen in der Nogo-Aufgabe als abhängige Variable durchgeführte ANOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Lernphase* ($F(3,129) = 20.378, p = .000$). Für den Faktor *Gruppe* sowie für die Interaktion *Lernphase* x *Gruppe* ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse (Gruppe: $F(2,43) = .738, p = .484$, Lernphase x Gruppe: $F(6,129) = 1.109, p = .361$). In den folgenden post-hoc-Tests ergab sich über alle Gruppen hinweg ein signifikanter Unterschied zwischen Konditionierungs- und Dekonditionierungsphase (Siehe Tabelle 9 und Abbildung 11).

Faktor Lernphase: post-hoc Tests				
(I) Lernphase	(J) Lernphase	Mittlere Differenz (I-J)	Standartfehler	Sig.
L 1	L 2	.713	4.252	1.000
	L 3	1.682	4.318	1.000
	V	-27.448	4.763	.000
L 2	L 1	-.713	4.252	1.000
	L 3	.969	4.882	1.000
	V	-28.161	4.654	.000
L 3	L 1	-1.682	4.318	1.000
	L 2	-.969	4.882	1.000
	V	-29.130	3.582	.000
V	L 1	27.448	4.763	.000
	L 2	28.161	4.654	.000
	L 3	29.130	3.582	.000

Tabelle 9: Ergebnisse der post-hoc-Tests zu Reaktionszeiten auf nicht-Zielreize in der Nogo-Aufgabe für den Faktor *Lernphase*

Abbildung 11: Reaktionszeiten aller Gruppen in den verschiedenen Phasen der Nogo-Aufgabe

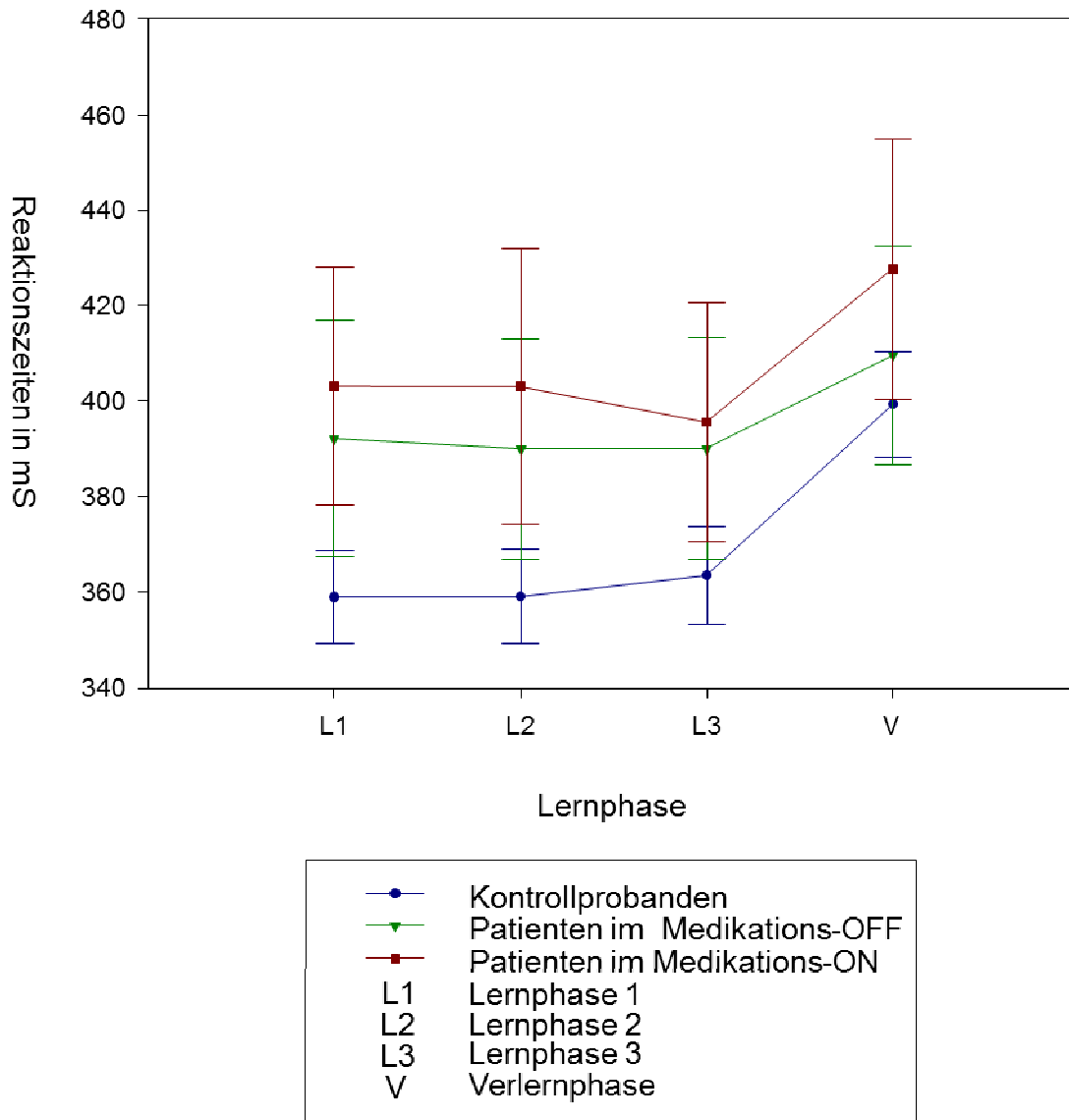


Abbildung 11 zeigt die Reaktionszeiten der drei Gruppen auf nicht-Zielreize in der Nogo-Bedingung (\pm SEM). Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Reaktionszeiten von der Lern- zur Verlernbedingung, unabhängig von der Gruppe.

3.2.4.1 Auswertung der nicht-Zielreiz-Sequenzen

Um genauere Rückschlüsse auf das Lernverhalten der drei Gruppen ziehen zu können, wurden Fehlerzahlen und Reaktionszeiten in der Verlernphase für einzelne nicht-Zielreiz-Sequenzen untersucht. Hiermit sind nicht-Zielreize gemeint, die jeweils nur einer bestimmten Stimulus-Kategorie folgten. Die folgenden drei nicht-Zielreiz-Sequenzen wurden untersucht:

- 1.) nicht-Zielreize, die auf nicht-Zielreize folgten, die in der vorausgehenden Lernphase nicht als Precue dienten
- 2.) nicht-Zielreize, die auf Zielreize folgten
- 3.) nicht-Zielreize, die auf den Precue der vorausgehenden Lernphase folgten

Der Vergleich der nicht-Zielreiz -Sequenzen in der Verlernphase hinsichtlich Reaktionszeiten nach nicht-Zielreizen ergab einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *nicht-Zielreiz-Sequenz* (Huynh-Feldt korrigiert $F(1.3, 57.1) = 17.8, p < .01$) und eine signifikante Interaktion der Faktoren *nicht-Zielreiz-Sequenz* und *Gruppe* (Huynh-Feldt korrigiert $F(2.7, 57.1) = 3.013, p < .05$).

Anschließend post-hoc Tests zeigten, dass bei Kontrollprobanden und Patienten im Medikations-OFF die Reaktionszeiten auf nicht-Zielreize nach nicht-Zielreizen und nicht-Zielreize nach Precues signifikant länger als die Reaktionszeiten auf nicht-Zielreize nach Zielreizen. Im Medikations-ON zeigten sich für den Vergleich dieser Sequenzen keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 10 und Abbildung 12).

Faktor nicht-Zielreiz-Sequenz: post-hoc Tests je Gruppe

Gruppe	(I) Lernphase	(J) Lernphase	Mittlere Differenz (I-J)	Standartfehler	Sig.
KO	NZR n. NZR	NZR n. ZR	65.919	16.442	.001
		NZR n. PR	9.127	6.575	.517
	NZR n. ZR	NZR n. NZR	-65.919	16.442	.001
		NZR n. PR	-56.792	14.776	.001
	NZR n. PR	NZR n. NZR	-9.127	6.575	.517
		NZR n. ZR	56.792	14.776	.001
OFF	NZR n. NZR	NZR n. ZR	41.292	15.380	.031
		NZR n. PR	.962	6.151	1.000
	NZR n. ZR	NZR n. NZR	-41.292	15.380	.031
		NZR n. PR	-40.330	13.822	.017
	NZR n. PR	NZR n. NZR	-.962	6.151	1.000
		NZR n. ZR	40.330	13.822	.017
ON	NZR n. NZR	NZR n. ZR	3.844	15.380	1.000
		NZR n. PR	-15.695	6.151	.043
	NZR n. ZR	NZR n. NZR	-3.844	15.380	1.000
		NZR n. PR	-19.540	13.822	.494
	NZR n. PR	NZR n. NZR	15.695	6.151	.043
		NZR n. ZR	19.540	13.822	.494

Tabelle 10: Ergebnisse der post-hoc-Vergleiche der Reaktionszeiten auf verschiedene nicht-Zielreiz-Sequenzen in der Nogo-Aufgabe für alle drei Gruppen getrennt

Abbildung 12: Reaktionszeiten aller Gruppen auf die verschiedenen nicht-Zielreiz-Sequenzen der Nogo-Aufgabe

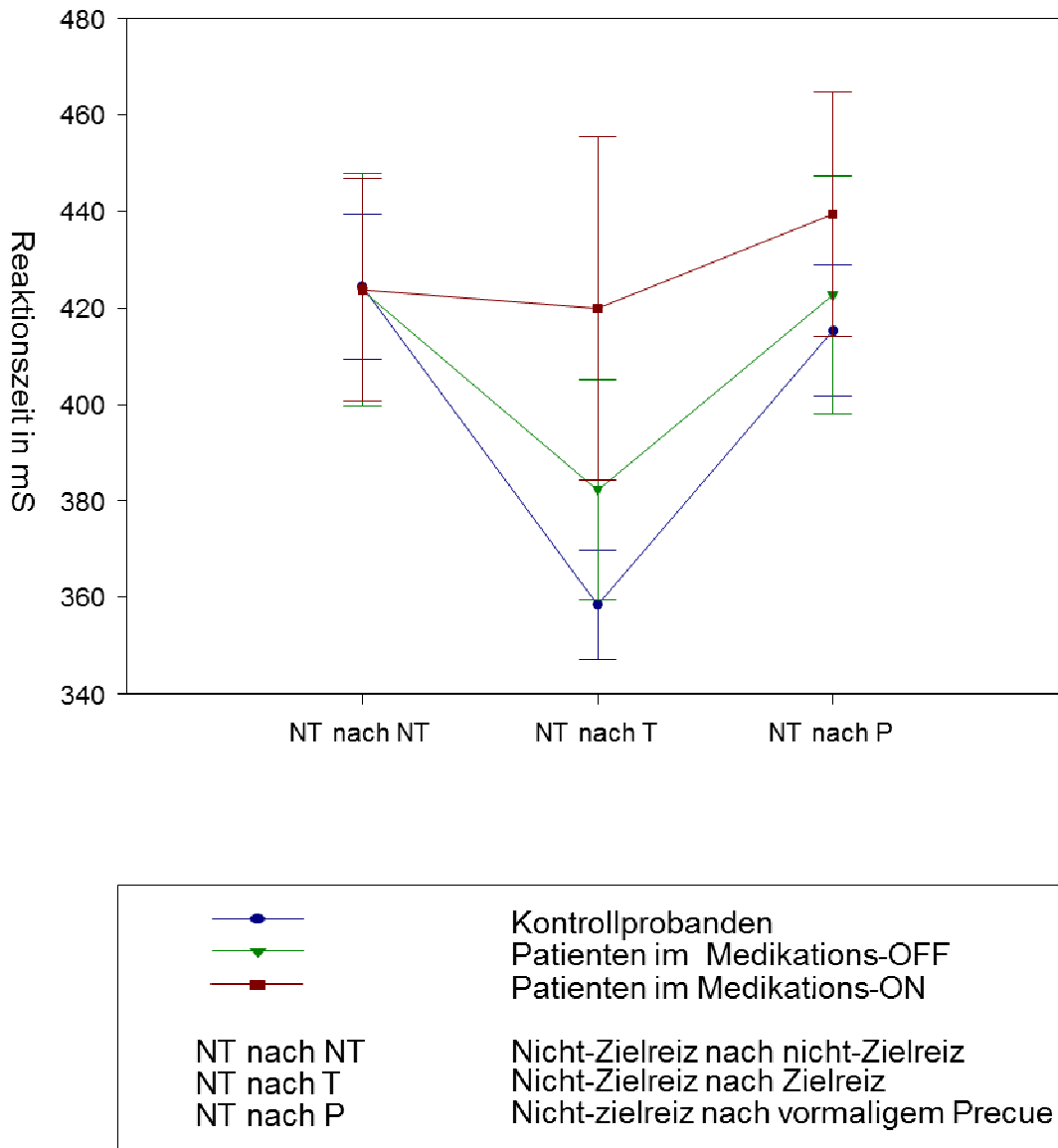


Abbildung 12 zeigt die Reaktionszeiten auf die nicht-Zielreiz-Sequenzen nicht-Zielreiz nach nicht-Zielreiz, nicht-Zielreiz nach Zielreiz und nicht-Zielreiz nach vormaligem Precue in der Verlernbedingung der Nogo-Aufgabe (\pm SEM). Es ergaben sich für die Patienten im Medikations-OFF und die Kontrollprobanden signifikant kürzere Reaktionszeiten auf nicht-Zielreize nach Zielreizen im Vergleich zu den anderen beiden nicht-Zielreiz-Sequenzen

4 Diskussion

4.1 *Ergebniszusammenfassung*

In der vorliegenden Studie sollte der Einfluss sowohl der Depletion als auch der Substitution von Dopamin auf Rückkopplungs-unabhängige Lernprozesse untersucht werden. Hierfür wurden Leistungsparameter derselben Parkinsonpatienten im Levodopa-ON und im Levodopa-OFF erhoben und mit der Leistung von gesunden Kontrollprobanden verglichen.

Es wurden zwei Aufgaben verwendet, die als Go-Nogo-Paradigma auf Grundlage einer Serial Reaction Time Task (SRT) zur Testung impliziten Lernens konzipiert waren. Jede Aufgabe war in eine Kopplungsbedingung (Konditionierungsphase) und eine darauf folgende Entkopplungsbedingung (Dekonditionierungsphase) aufgeteilt. Anhand der Parameter Fehlerzahl und Reaktionszeit sollten in die Dekonditionierungsphase fortwirkende Carry-Over Effekte aus der Konditionierungsphase in beiden Aufgabenbedingungen (Go- und Nogo) analysiert werden.

Hervorzuheben sind zwei Kernergebnisse der Untersuchung, erstens waren die Effekte der Konditionierung auf die Aufgabenperformanz sowohl in der Go- als auch in der Nogo-Bedingung bei Parkinsonpatienten im medikamentösen OFF-Zustand und bei gesunden Probanden identisch, während sie bei Parkinsonpatienten im medikamentösen ON-Zustand in beiden Aufgabenbedingungen von diesem normalen Muster abwichen – hinweisend darauf, dass implizite Lernleistungen durch die Einnahme von Levodopa moduliert werden. Zweitens war die Art der Modulation impliziter Lernleistungen abhängig von der geforderten Aufgabenleistung, also Antwortfazilitation oder –inhibition. Dies wurde deutlich auf der Ebene von Fehlern in den Dekonditionierungsphasen in der Go- versus Nogo-Bedingung, was als Perpetuierung des zuvor konditionierten Verhaltens verstanden werden kann (Carry-Over): Bestand die Aufgabe in der Erbringung einer selektiven Unterdrückung motorischer Reaktionen (Nogo-Bedingung), zeigten medizierte Parkinsonpatienten signifikant geringere Carry-Over Effekte als nicht-medizierte Patienten; war hingegen eine selektive motorische Antwortleistung gefordert (Go-Bedingung), waren Carry-Over Effekte nur bei Patienten im Medikations-ON nachweisbar.

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Detail diskutiert.

4.2 Fehlerraten und Reaktionszeiten

4.2.1 Fehlerzahlen und Reaktionszeiten in der Konditionierungsphase

In der Konditionierungsphase sowohl der Go- als auch der Nogo-Aufgabe blieben Fehlerzahlen und Reaktionszeiten bei allen Gruppen weitestgehend konstant. Im Verlauf der Konditionierungsphase trat keine Verkürzung der Reaktionszeiten ein. Dieses Ergebnis kann als Hinweis dafür gewertet werden, dass die Aufgabe einfach genug konstruiert war, um von Beginn an mit maximaler Geschwindigkeit bearbeitet werden zu können, so dass das implizite Erlernen des Aufgabenschemas keinen Zugewinn im Sinne einer Verkürzung der Reaktionszeit erbringen konnte.

4.2.2 Reaktionszeiten in der Dekonditionierungsphase beider Aufgaben

In der Dekonditionierungsphase beider Aufgaben zeigten alle drei Gruppen eine signifikante Verlängerung der Reaktionszeiten im Vergleich zur Konditionierungsphase. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass alle Probanden den funktionellen Aufbau der Aufgabe implizit erlernt hatten und der Wegfall der erlernten Ablaufregeln zu einer Beeinträchtigung der (anders erwarteten und daher zu korrigierenden) Reaktionsentscheidungen führte.

4.2.3 Fehlerzahlen der Kontrollprobanden und Patienten im OFF in der Dekonditionierungsphase

Patienten im Medikations-OFF und Kontrollprobanden verhielten sich in der Dekonditionierungsphase beider Aufgaben gleich: Während sich für beide Gruppen in der Go-Aufgabe keine signifikanten Unterschiede zwischen Konditionierungs- und Dekonditionierungsbedingung ergaben, zeigten sie einen signifikanten Anstieg der Fehlerzahl in der Dekonditionierungsbedingung der Nogo-Aufgabe. Im nicht

Levodopa-medizierten Zustand schienen bei Parkinsonpatienten also die gleichen Lernmuster aktiviert zu werden wie bei Gesunden.

Das Ausbleiben eines Anstiegs der Fehlerzahl in der Go-Aufgabe bei gleichzeitiger Verlängerung der Reaktionszeiten lässt sich als Hinweis darauf verstehen, dass diese Aufgabe einfach genug zu bearbeiten war, um bei erschwerter Durchführung die Reaktionsgenauigkeit durch Verlängerung der Reaktionszeit zu erhalten. Diese Vermutung deckt sich mit Annahmen sogenannter sequential-sample-Modelle, denen die Annahme zugrunde liegt, dass bei Entscheidungskonflikten zwischen zwei Handlungsoptionen Evidenz zum Vorteil einer Entscheidung wiederholt evaluiert wird, bis sie hinreicht, um eine bestimmte Option zu wählen. (Siehe z.B. Ratcliff et al., 2004). Nach dem als Diffusionsmodell bezeichneten sequential-sample-Modell, das die Performanz in Abhängigkeit der Antwortgeschwindigkeit beschreibt, determiniert die Menge der für eine Entscheidung zu akkumulierenden Evidenz sowohl die Antwortgenauigkeit als auch die Bearbeitungszeit, mit der die Antwort erfolgen kann. Unter Bedingungen, in denen bei hohem Bedarf an Evidenz (z. B. auf der Grundlage nicht mehr gültiger Konditionierungsregeln) trotzdem rasche Antworten gefordert sind, steigt dieser Annahme zufolge die Rate falscher Handlungsentscheidungen mit einem jeweils spezifischen Speed-Accuracy Tradeoff (siehe auch: Starns & Ratcliff, 2010).

Übertragen auf die konkrete Aufgabenbedingung würde der Anstieg der Fehlerzahl auf Zielreize in der Nogo-Bedingung bedeuten, dass der Schwierigkeitsgrad dieser Aufgabe so hoch war, dass sich eine akkurate Aufgabenperformanz selbst auf der Grundlage verlängerter Reaktionszeiten nicht mehr aufrecht erhalten ließ.

Anders als erwartet, erfolgten Fehlreaktionen Gruppen-unabhängig stets nach dem Erscheinen von Stimuli, denen in der Konditionierungsphase ein nicht-Zielreiz folgte, d. h. also nicht nach ehemaligen Precues, die in der Konditionierungsphase volle Prädiktivität für das Erscheinen eines Zielreizes besaßen. Dies deutet darauf hin, dass nicht die Prädiktivität der Precues, sondern diejenige von nicht-Precues in der Konditionierungsbedingung erlernt wurde und das darauf aufbauende Reaktionsmuster in der Dekonditionierungsbedingung perpetuiert wurde. Eine nähere Diskussion hierzu findet sich unter 5.3.

4.2.4 Fehlerzahlen der Patienten im Medikations-ON in der Dekonditionierungsphase

Im Medikations-ON unterblieb bei Durchführung der Go-Aufgabe der geforderte Tastendruck auf den Zielreiz in der Dekonditionierungsphase häufiger als in der Konditionierungsphase. Anders als erwartet, erfolgten in der Dekonditionierungsphase keine falschen Tastendrucke nach ehemaligen Precues, obgleich diese in der Konditionierungsphase volle Prädiktivität für das Erscheinen eines Zielreizes besaßen. Vielmehr scheint die Prädiktivität von nicht-Precues erlernt und in der Dekonditionierungsphase perpetuiert worden zu sein: Der geforderte Tastendruck auf das Erscheinen eines Zielreizes unterblieb, da dem Zielreiz ein nicht-Zielreiz vorausging, auf den in der Konditionierungsbedingung ein weiterer nicht-Zielreiz gefolgt wäre. Gemäß dem oben erwähnten Diffusionsmodell, war der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe für Patienten im ON-Zustand so hoch, dass die in der Konditionierungsphase erreichte Antwortgenauigkeit während der Dekonditionierung auch durch Verlängerung der Reaktionszeit nicht mehr aufrecht erhalten werden konnte. Stattdessen fielen die Patienten im Medikations-On in das zuvor erlernte und nun ungültige Antwortschema zurück, nach einem nicht-Precue nicht zu reagieren.

Bei Durchführung der Nogo-Aufgabe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Fehlerzahlen zwischen Konditionierungs- und Dekonditionierungsbedingung. Dieser Befund kann dahingehend interpretiert werden, dass die Patienten unter Levodopatherapie weniger lernten als unmedizierte Patienten und gesunde Probanden, sofern die Aufgabenanforderung die selektive Inhibition einer habituellen Reaktion (hier: Tastendruck auf sämtliche nicht-Zielreize) war. Diese Vermutung wird auch durch den Befund untermauert, dass bei Patienten im medikamentösen ON-Zustand im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen in der Nogo-Aufgabe keine Verkürzung der Reaktionszeiten auf nicht-Zielreize nach Zielreizen auftrat (Siehe ,Abbildung 12); das heißt die Regel, dass in der Lernbedingung stets auf jeden Zielreiz ein nicht-Zielreiz folgte, wurde im Levodopa-ON in der Dekonditionierungsphase der Aufgabe nicht genutzt.

Das Ausbleiben eines Fehleranstiegs bei Parkinsonpatienten im Levodopa-ON im Vergleich zum Levodopa-OFF scheint gut vereinbar mit früheren Studienbefunden,

denen zufolge dopaminerge Stimulation einen negativen Effekt auf Inhibitionslernen hat (Cools et al. 2007; Frank et al., 2004).

Die gleichbleibende Fehlerzahl in Konditionierungs- und Dekonditionierungsphase wäre also schlussendlich als Korrelat des verminderten Erlernens des Aufgabenschemas zu verstehen, das normalerweise während der Konditionierungsphase erfolgt.

Die auch im Medikations-ON registrierte Verlängerung der Reaktionszeiten in der Dekonditionierungs- im Vergleich zur Konditionierungsbedingung ist zwar grundsätzlich auch als Ausdruck impliziten Lernens zu verstehen, jedoch erfolgt dieser Prozess nicht im gleichen Maße, wie bei nicht-medizierten Patienten und Kontrollprobanden, die, trotz verlängerter Reaktionszeiten, das in der Konditionierungsphase akquirierte Antwortmuster zu perpetuierten scheinen (und so im Sinne eines ungünstigeren Speed-Accuracy Tradeoffs vermehrte Fehler produzierten).

4.3 Bezug der Ergebnisse zu den Eingangshypothesen

Die erste Hypothese der vorliegenden Studie lautete, dass dopaminerge Transmission nicht nur Leistungen des Feedback- und Belohnungslernens moduliert, sondern Reiz-Reaktions-Kopplungen generell beeinflusst, und demzufolge externe Levodopa-Substitution auch Einfluss auf Leistungen des impliziten Lernens hat.

Diese Vermutung wurde durch die vorliegenden Ergebnisse prinzipiell bestätigt, wenn auch nicht in der genau erwarteten Weise. In der Tat weisen die Resultate dieser Arbeit auf eine Modifikation von implizitem Lernen ohne Feedbackkontrolle hin. Allerdings wurde das Lernparadigma unter der spezifischen Vorstellung erstellt, dass in der Dekonditionierungsphase vermehrte Fehler nach Reizen auf vormalige Precues auftreten würden. Diese Voraussage fußte auf der Annahme, dass insbesondere die Bedeutung von Reizen mit voller Prädiktivität für Zielreize (also von Precues) erlernt würde, um einen spezifischen Performanzvorteil zu generieren, und dass das damit verbundene Antwortverhalten während der Dekonditionierungsphase zu falschen ‚Zielantworten‘ auf nicht-Zielreize, die nun vormaligen Precues folgten, führen würde. Diese Erwartung einer ‚fokalen‘ und Ressourcen-effizienten Lernstrategie bestätigte sich nicht.

Fehleranstiege in der Dekonditionierungsphase gegenüber der Konditionierungsphase wurden lediglich nach Reizen beobachtet, die *nicht* vormaligen Precues entsprachen. Hierfür könnte ursächlich sein, dass 75% aller Stimuli der Konditionierungsphase zu einer nicht-Zielreiz-Reaktion instruierten, während lediglich 25% der Reize Zielreiz-Reaktionen ankündigten. Dementsprechend kann vermutet werden, dass im Sinne einer ‚globalen‘ Lernstrategie nicht das aufgabenspezifische, jedoch seltene, sondern das *vorwiegende* Reaktionsmuster erlernt wurde. In diesem Kontext sei darauf hingewiesen, dass für implizite, nicht rückverstärkte Lernbedingungen (in denen Handlungsalternativen letztendlich neutrale Verhaltensoptionen darstellen) Strategien beschrieben wurden, die auf der Abbildung hochrepetitiver Information basieren und somit zu einer Verstärkung habitueller Verhaltensweisen führen (Chen, White et al.; 2001). Demzufolge würde im verwendeten Paradigma, dem ähnliche Lernbedingungen zugrunde lagen, vor allem die Prädiktivität der häufigeren nicht-Precues für nachfolgend gefordertes Verhalten erlernt.

Dass in der Konditionierungsphase nicht-Precue-bezogene, ‚globale‘ Regeln des Paradigmas implizit erlernt wurden, wird auch durch Befunde der Kontrollgruppe und nicht medizierten Parkinsonpatienten gestützt: Die Probanden aller Gruppen reagierten in der Dekonditionierungsphase der NoGo-Aufgabe langsamer auf nicht-Zielreize als in der Konditionierungsbedingung; in der Subanalyse dieses Effektes fiel jedoch auf, dass Kontrollprobanden und nicht medizierte Patienten auf nicht-Zielreize, die auf Zielreize folgten, signifikant schneller reagierten, als auf nicht-Zielreize, die anderen nicht-Zielreizen folgten (Vergleiche Abbildung 12). In Zusammenschau mit dem Ausbleiben signifikant verlängerter oder verkürzter Reaktionszeiten auf nicht-zielreize nach vormaligen Precues (siehe Abbildung 12) spricht dieses Ergebnis für die Annahme nicht Precue-bezogener Lernstrategien.

Die zweite Hypothese dieser Arbeit war, dass dopaminerg vermittelte Lernprozesse sich nicht nur auf die Ausführung von Aktionen, sondern auch auf deren Unterdrückung beziehen und externe Levodopa-Substitution somit implizite Lernleistungen sowohl unter exekutiven als auch unter inhibitorischen Anforderungen moduliert.

Es konnte gezeigt werden, dass externe Levodopa-Substitution die Performanz der Patienten in beiden Aufgaben beeinflusste: Während es in der Go-Aufgabe zu einer

Erhöhung der Fehlerzahl in der Dekonditionierungsphase kam, blieb ein solcher Anstieg in der Dekonditionierungsphase der Nogo-Aufgabe aus. Dieses zunächst widersprüchlich erscheinende Ergebnis lässt sich durch die unterschiedlichen Anforderungen und Schwierigkeitsgrade der Aufgabenparadigmen erklären. So wurde in der Go-Aufgabe auf 75% der erscheinenden Reize eine Handlungsinhibition gefordert und lediglich auf das Erscheinen des Zielreizes hin ein Tastendruck verlangt. Wenn das zuvor bestehende Kopplungsschema aufgehoben war (Dekonditionierungsphase), reagierten Patienten im Levodopa-medizierten Zustand mit der zuvor erlernten Reaktion (nicht-drücken) auf das Erscheinen eines Reizes, der einem nicht-Precue folgte, auch dann, wenn es sich hierbei um einen Zielreiz handelte. Dieser Befund passt zur Theorie der Verfestigung und erschwerten Auflösung erlernten Verhaltens durch externe Levodopasubstitution. Der ausbleibende Anstieg von Fehlern bei Levodopa-medizierten Patienten in der Dekonditionierungsphase der Nogo-Aufgabe kann durch einen in der Literatur beschriebenen negativen Einfluss medikamenteninduzierter dopaminerger Überstimulation (Swainson et al., 2000; Cools et al., 2001, 2007; Frank et al., 2004, 2007; Dodd et al., 2005;) auf Inhibitionslernen erklärt werden: durch ein schlechteres Erlernen der Kopplungsbedingung in der Konditionierungsphase bleibt ein Anstieg von Fehlern in der Dekonditionierungsphase aus. Eine weitere Erklärung für das schlechtere Erlernen des Aufabenschemas im Vergleich zur Go-Aufgabe liefert der höhere Schwierigkeitsgrad der Nogo-Aufgabe: Die in allen drei Gruppen im Vergleich zur Go-Aufgabe erhöhten Fehlerzahlen und Reaktionszeiten in der Konditionierungsbedingung lassen den Schluss zu, dass die Nogo-Aufgabe deutlich mehr kognitive Ressourcen beansprucht, als die Go-Aufgabe. Diese Beanspruchung könnte in Verbindung mit dem oben erwähnten negativen Einfluss dopaminerger Medikation auf Inhibitionslernen dazu geführt haben, dass Levodopa-medizierte Patienten im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen nicht die kognitiven Ressourcen zur Bearbeitung der Aufgabe *und* zum Erlernen des Aufgabenschemas aufbringen konnten.

Drittens wurde hypothetisiert, dass Parkinsonpatienten im Medikations-OFF keine wesentlichen Unterschiede impliziter Lernperformanz im Vgl. zu gesunden Probanden aufweisen, da mesokortikale Funktionen weitgehend erhalten sind (entsprechend der Overdose-Hypothese). Diese Hypothese konnte bestätigt werden,

da sich für die Parameter Reaktionszeiten und Fehlerzahlen sowohl in der Konditionierungsbedingung als auch in der Dekonditionierungsbedingung beider Aufgaben beide Gruppen in gleicher Weise verhielten. In weiteren Subanalysen (Verhalten nach spezifischen Reizsequenzen) verhielten sich beide Gruppen ähnlich, stets im Gegensatz zu medizierten Parkinsonpatienten. Letztere zeigten keinen signifikanten Unterschied bei der Reaktion auf die unterschiedlichen nicht-Zielreiz-Sequenzen (siehe auch Abbildung 12.) Diese Ergebnisse rechtfertigen die Annahme, dass Patienten im Medikations-OFF nicht nur in ähnlicher Weise reagierten, wie gesunde Kontrollprobanden, sondern auch die gleiche Lernstrategie verwendeten.

Schlussendlich wurde vermutet, dass sowohl das implizite Erlernen handlungsrelevanter Stimulusverknüpfungen, als auch das Auflösen dieser Verknüpfungen, bei Parkinsonpatienten im Medikations-ON im Vergleich zum Medikations-OFF und im Vergleich zu gesunden Probanden durch eine exzessive dopaminerge Rezeptorstimulation im mesokortikalen System beeinträchtigt ist.

Wie bereits in Verbindung mit der zweiten Hypothese beschrieben, weisen die Ergebnisse der Patienten im Levodopa-ON darauf hin, dass die dopaminerge Substitutionstherapie zu einer im Vergleich zum Levodopa-OFF veränderten Aufgabenperformanz in der Dekonditionierungsbedingung beider Aufgaben führt. Die erhöhte Fehlerzahl in der Dekonditionierungsbedingung der Go-Aufgabe kann dahingehend interpretiert werden, dass Patienten unter dieser Lernvoraussetzung durch dopaminerge Medikation dazu neigen, erlerntes Verhalten exzessiv zu perpetuieren.

Der im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen bei den Patienten im Levodopa-ON ausbleibende Fehleranstieg in der Dekonditionierungsbedingung der Nogo-Aufgabe kann, wie bereits in Bezug auf die zweite Hypothese erwähnt, als Hinweis darauf gewertet werden, dass das der Aufgabe zugrunde liegende Konditionierungsschema nicht ausreichend erlernt wurde. Hierfür spricht weiterhin der Umstand, dass die Patienten im Medikations-ON im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede für die Reaktionszeiten auf die unterschiedlichen Sequenzen von nicht-Zielreizen zeigten: Patienten im Medikations-OFF und Kontrollprobanden zeigten eine signifikant schnellere Reaktion auf nicht-Zielreize, denen ein Zielreiz vorausgegangen war, als auf nicht-Zielreize, denen ein nicht-Zielreiz vorausgegangen war. Dieses Verhalten weist darauf hin, dass beide

Gruppen die Prädiktivität von Zielreizen für folgende nicht-Zielreize implizit erlernten und zur Bearbeitung der Aufgabe nutzten. Das Ausbleiben vergleichbarer Unterschiede in der Aufgabenperformanz der Patienten im Medikations-ON legt nahe, dass ein derartiger Lernprozess nicht stattfand und somit das Erlernen handlungsrelevanter Stimulusverknüpfungen durch die externe Levodopasubstitution erschwert wurde. Die Einordnung der erhobenen Ergebnisse in die Overdose-Hypothese und der Einfluss dopaminerger Medikation auf das mesokortikale System werden in 5.4 und 5.5 diskutiert.

4.4 Einordnung dieser Befunde in Konzepte Dopamin-abhängiger Lernmodulation

Prinzipiell stimmen die erhobenen Befunde mit Aussagen der Overdose-Hypothese (Gotham et al., 1988) überein, wonach eine dopaminerge Substitutionstherapie des dopaminergen Defizits zur Therapie motorischer Symptome des Morbus Parkinson zu einer Beeinträchtigung kognitiver Funktionen führt, die vorwiegend frontalen Regionen zugeordnet werden, deren dopaminerges Defizit wesentlich geringer ist als jenes im primär von der Krankheit betroffenen nigrostriatalen System (Bechara et al. 2001; Manes et al., 2002; Hodgson et al. 2002; Shurman et al. 2005; Floresco et al, 2006; Kish et al., 1988; Vermersch et al., 1992).

Weiterhin weisen die Ergebnisse insgesamt darauf hin, dass - wie unter Bedingungen klassischen Belohnungslernens - dopaminerge Stimulation auch unter Bedingungen impliziten Lernens Reiz-Reaktionskopplungen in pro-exekutiven Zusammenhängen (Go-Bedingung) verstärkt und diese schwächt, sofern selektive Inhibitionsleistungen gefordert sind (Nogo-Bedingung) (Gotham et al., 1988; Swainson et al., 2001; Cools et al., 2001, 2003, 2007; Peterson et al., 2009; Graef et al., 2010. Trotzdem sind die behavioralen Konsequenzen dopaminerger Stimulation für rückverstärkten versus nicht-rückverstärkten Lernens offensichtlich gegenläufig. Dies könnte daran liegen, dass die exzessive dopaminerge Stimulation mesokortikaler Areale das Grund- oder habituelle Verhalten stabilisiert, sofern eine spezifische, für das Individuum vorteilhafte Handlung (wie beim Belohnungslernen) nicht erkennbar wird. Auf diese Weise erscheint verständlich, dass medizierte Parkinsonpatienten

unter neutralen, wenn auch selektiven Handlungsbedingungen eine verminderte Bereitschaft entwickeln, Zielreize zu beantworten.

4.5 Physiologische Erklärung der Daten

Levodopa Medikation erhöht unspezifisch die tonische dopaminerge Stimulation mesokortikaler Neurone. Voraussetzung der Kodierung Reiz-bezogenen Verhaltens ist jedoch die Variabilität postsynaptischer dopaminerger Transmission in Form phasischer Entladungsbe- und -entschleunigungen (Bursts / Dips). Dabei scheint Burst-Transmission im Wesentlichen die Verstärkung spezifischer Handlungen zu unterstützen, während Transmissions-Dips eine wesentliche Bedingung zur Lösung erlernter Reiz-Reaktions-Kopplungen sind. Es wird vermutet, dass eine dauerhafte Erhöhung dopaminerger Stimulation durch entsprechende Levodopaeinnahme lediglich das Absinken der Transmissionsrate beeinträchtigt, während Bursting in vollen Umfang möglich bleibt oder sogar verstärkt wird (Frank *et al.*, 2004, 2005).

Dieses Konzept ist mit den in dieser Studie nachgewiesenen Dekonditionierungseffekten in der Go-Bedingung bei Levodopa-behandelten Parkinsonpatienten vereinbar, sofern die vermehrte Fehlerrate als Defizit der Lösung zuvor etablierter Reiz-Reaktions-Kopplungen aufgefasst würde.

4.6 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse belegen Kontext-spezifische Effekte dopaminerger Medikation auf implizite Lernleistungen, die wahrscheinlich unabhängig von der zugrunde liegenden Parkinsonerkrankung sind.

In einer Lernumgebung ohne Rückkopplung des Handlungserfolgs scheint Levodopa-Medikation habituelle Verhaltensweisen zu verstärken, sofern selektiv exekutives Verhalten gefordert ist. Da in allen Verhaltenszusammenhängen, in denen Zielhandlungen auf nur einen aus vielen Umweltreizen erfolgen, das vorwiegende Verhalten passiver Natur ist, könnte diese Wirkung eine Erklärung für häufig zu beobachtende Inaktivität bei Parkinsonpatienten nach langjähriger dopaminerger Therapie sein (Marsden & Parks., 1977; Aarsland *et al.*, 1999 Dujardin *et al.*, 2007). Dies ist in zweierlei Hinsicht von Interesse: Erstens werden

entsprechende Verhaltensstörungen bei Parkinsonpatienten lediglich mit der Erkrankung, nicht aber mit deren Behandlung in Verbindung gebracht. Zweitens werden dopaminerg vermittelte Verhaltensstörungen bislang lediglich im Zusammenhang mit exzessivem Verhalten, z. B. Spielsucht oder Punding, in Verbindung gebracht, als deren Grundlage die Verstärkung hedoner Impulse angesehen wird (Weintraub & Potenza; 2006; Molina, 2000; Lawrence, 2003; Evans, 2004, 2010; Voon, 2006, 2007; Potenza, 2007; O'Sullivan et al.; 2010).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können in diesem Kontext als ein Erklärungskonzept für exzessiv passives Verhalten als Resultat dopaminerg vermittelter Effekte auf implizite Lernleistungen verstanden werden.

5 Zusammenfassung

In zahlreichen Studien zum Belohnungslernen konnte gezeigt werden, dass Dopamin Verhaltensweisen verstärkt, die für das Individuum positive Konsequenzen haben. Ob und, wenn ja, welche Funktionen Dopamin in Lernsituationen hat, in denen Handlungen weder belohnt noch negativ bewertet werden, ist allerdings noch unklar. In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von Dopamin auf Feedback-unabhängiges, implizites Lernen unter der grundsätzlichen Annahme analysiert, dass Lernmodulation durch Dopamin allgemein und nicht ausschließlich im Kontext bewusst erlebter Verhaltensgratifikation oder -sanktion stattfindet.

Dazu bearbeiteten neben gesunden Kontrollprobanden Levodopa-behandelte Parkinsonpatienten im medikamentösen OFF und ON zwei Aufgaben. Den Probanden wurden wiederholt vier gleichhäufige Stimuli in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert. Einer dieser Stimuli fungierte als Zielreiz, dem während einer ‚Konditionierungsphase‘ zunächst immer der gleiche Stimulus (Precue) vorausging. In der nachfolgenden ‚Dekonditionierungsphase‘ wurde diese Precue-Zielreiz-Kopplung aufgehoben, ohne dass dieses Schema den Teilnehmern bewusst (gemacht) wurde. In der *Go-Aufgabe* sollte nach Erscheinen des Zielreizes ein Tastendruck erfolgen, während keine Reaktion nach allen anderen Stimuli gefordert war. In der *Nogo-Aufgabe* sollte nach jedem nicht-Zielreiz ein Tastendruck erfolgen, während nur nach Erscheinen des Zielreizes der Tastendruck unterdrückt werden sollte.

Kernergebnis der Untersuchung war, dass die Aufgabenperformanz von Patienten im OFF der von gesunden Kontrollprobanden ähnelte, sich jedoch deutlich von der Performanz im ON unterschied: Patienten im OFF und Kontrollprobanden zeigten einen Fehleranstieg in der Dekonditionierungsphase der Nogo-Aufgabe, während sich im Verlauf der Go-Aufgabe keine Unterschiede der Fehlerrate entwickelten. Umgekehrt trat ein Fehleranstieg bei Patienten im Levodopa-ON nur in der Dekonditionierungsphase der Go-Aufgabe auf, während dies in der Nogo-Aufgabe nicht der Fall war.

Die Fehleranstiege in der Dekonditionierungsphase können in erster Linie als ‚Carry-Over-Effekte‘ im Sinne der Fortführung von in der Konditionierungsphase erlernten Verhaltensmustern verstanden werden. Die Modulation dieser Effekte durch

Levodopa-Medikation weist darauf hin, dass die Verfügbarkeit von Dopamin das Erlernen ‚neutraler‘, also weder belohnter noch sanktionierter, Verhaltensweisen beeinflusst. Die differentiellen Effekte in Go- versus Nogo-Aufgabe wurden als Hinweis darauf verstanden, dass hohe Spiegel (in erster Linie innerhalb des dopaminergen mesokortikalen Systems) in pro-exekutiven Zusammenhängen (Go-Aufgabe) ‚habituelles‘ Verhalten verstärken, während sie – entsprechend Ergebnissen aus dem Bereich des Belohnungslernens – implizite Lernleistungen eher abschwächen, sofern eine inhibitorische Leistung zu erbringen ist (Nogo-Bedingung). Aus klinischer Sicht ist diese Interpretation vor allem hinsichtlich verstärkter Passivität von Parkinsonpatienten von modellhaftem Interesse. Entsprechenden Verhaltensweisen könnten demnach – nebst Krankheits-inhärenten – auch erlernte Faktoren zugrunde liegen, da dopaminerge Medikation in allen selektiven Handlungszusammenhängen (in denen auf nur einen aus vielen ‚neutralen‘ Reizen zu reagieren bzw. zu handeln ist) das inaktive Grundverhalten verstärken würde.

Schriftenverzeichnis

1. Aarsland, D., J. P. Larsen, et al. (1999). "Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67(4): 492-496.
2. Agid, Y. (1991). "Parkinson's disease: pathophysiology." *Lancet* 337(8753): 1321-1324.
3. Albin, R. L., A. B. Young, et al. (1989). "The functional anatomy of basal ganglia disorders." *Trends Neurosci* 12(10): 366-375.
4. Alexander, G. E., M. R. DeLong, et al. (1986). "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." *Annu Rev Neurosci* 9: 357-381.
5. Ardouin, C., V. Voon, et al. (2006). "Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation." *Mov Disord* 21(11): 1941-1946.
6. Bartholini, G. and A. Pletscher (1975). "Decarboxylase inhibitors." *Pharmacol Ther B* 1(3): 407-421.
7. Bechara, A., H. Damasio, et al. (1999). "Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making." *J Neurosci* 19(13): 5473-5481.
8. Bechara, A., H. Damasio, et al. (1998). "Dissociation Of working memory from decision making within the human prefrontal cortex." *J Neurosci* 18(1): 428-437.
9. Bechara, A., S. Dolan, et al. (2001). "Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers." *Neuropsychologia* 39(4): 376-389.
10. Beck, A. T., C. H. Ward, et al. (1961). "An inventory for measuring depression." *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-571.
11. Bernheimer, H., W. Birkmayer, et al. (1962). "[Behavior of monoamine oxidase in the brain of man after therapy with monoamine oxidase inhibitors]." *Wien Klin Wochenschr* 74: 558-559.

12. Beste, C., R. Willemsen, et al. (2010). "Response inhibition subprocesses and dopaminergic pathways: basal ganglia disease effects." *Neuropsychologia* 48(2): 366-373.
13. Birkmayer, W. (1969). "[Experimental results of the combined treatment of parkinsonism using L-DOPA and a decarboxylase inhibitory agent (Ro 4-4602)]." *Wien Klin Wochenschr* 81(39): 677-679.
14. Bokura, H., S. Yamaguchi, et al. (2005). "Event-related potentials for response inhibition in Parkinson's disease." *Neuropsychologia* 43(6): 967-975.
15. Bolam, J. P., J. J. Hanley, et al. (2000). "Synaptic organisation of the basal ganglia." *J Anat* 196 (Pt 4): 527-542.
16. Bonifati, V., P. Rizzu, et al. (2003). "Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism." *Science* 299(5604): 256-259.
17. Cedarbaum, J. M. (1987). "Clinical pharmacokinetics of anti-parkinsonian drugs." *Clin Pharmacokinet* 13(3): 141-178.
18. Cepeda, C., N. A. Buchwald, et al. (1993). "Neuromodulatory actions of dopamine in the neostriatum are dependent upon the excitatory amino acid receptor subtypes activated." *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(20): 9576-9580.
19. Chen, N. H., I. M. White, et al. (2001). "Neuronal activity in dorsomedial frontal cortex and prefrontal cortex reflecting irrelevant stimulus dimensions." *Exp Brain Res* 139(1): 116-119.
20. Chevalier, G. and J. M. Deniau (1990). "Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions." *Trends Neurosci* 13(7): 277-280.
21. Chudasama, Y. and T. W. Robbins (2006). "Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans." *Biol Psychol* 73(1): 19-38.
22. Cohen, J. D., F. S. D., et al. (1993). "Activation of the prefrontal cortex in a nonspatial working memory task with functional MRI." *Human Brain Mapping* 1(4): 293-304.
23. Cools, R., R. A. Barker, et al. (2001). "Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands." *Cereb Cortex* 11(12): 1136-1143.

24. Cools, R., R. A. Barker, et al. (2003). "L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease." *Neuropsychologia* 41(11): 1431-1441.
25. Cools, R., S. J. Lewis, et al. (2007). "L-DOPA disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease." *Neuropsychopharmacology* 32(1): 180-189.
26. Cooper, J. A., H. J. Sagar, et al. (1994). "Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease." *Brain* 117 (Pt 3): 517-529.
27. Corti, O., C. Hampe, et al. (2005). "Parkinson's disease: from causes to mechanisms." *C R Biol* 328(2): 131-142.
28. Dauer, W. and S. Przedborski (2003). "Parkinson's disease: mechanisms and models." *Neuron* 39(6): 889-909.
29. de Rijk, M. C., L. J. Launer, et al. (2000). "Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group." *Neurology* 54(11 Suppl 5): S21-23.
30. Destrebecqz, A. and A. Cleeremans (2001). "Can sequence learning be implicit? New evidence with the process dissociation procedure." *Psychon Bull Rev* 8(2): 343-350.
31. Di Monte, D. A. (2003). "The environment and Parkinson's disease: is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins?" *Lancet Neurol* 2(9): 531-538.
32. Dias, R., T. W. Robbins, et al. (1996). "Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts." *Nature* 380(6569): 69-72.
33. Dias, R., T. W. Robbins, et al. (1997). "Dissociable forms of inhibitory control within prefrontal cortex with an analog of the Wisconsin Card Sort Test: restriction to novel situations and independence from "on-line" processing." *J Neurosci* 17(23): 9285-9297.
34. Dienes, Z. a. B., D. (1997). "Implicit learning: Below the subjective threshold " *Psychonomic Bulletin & Review* 4(1): 3-23.
35. Dodd, M. L., K. J. Klos, et al. (2005). "Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease." *Arch Neurol* 62(9): 1377-1381.

36. Downes, J. J., A. C. Roberts, et al. (1989). "Impaired extra-dimensional shift performance in medicated and unmedicated Parkinson's disease: evidence for a specific attentional dysfunction." *Neuropsychologia* 27(11-12): 1329-1343.
37. Dujardin, K., P. Sockeel, et al. (2007). "Characteristics of apathy in Parkinson's disease." *Mov Disord* 22(6): 778-784.
38. Eriksen, B. A. and C. W. Eriksen (1974). "Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task." *Perception & Psychophysics* 16(1): 143-149.
39. Evans, A. H., R. Katzenschlager, et al. (2004). "Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome." *Mov Disord* 19(4): 397-405.
40. Evans, A. H., A. D. Lawrence, et al. (2010). "Compulsive use of dopaminergic drug therapy in Parkinson's disease: reward and anti-reward." *Mov Disord* 25(7): 867-876.
41. Fahn, S., R. Elton, et al. (1987). "Unified Parkinson's Disease Rating Scale. ." Recent
42. developments in Parkinson's disease. 2: 153-163.
43. Fahn, S. and D. Sulzer (2004). "Neurodegeneration and neuroprotection in Parkinson disease." *NeuroRx* 1(1): 139-154.
44. Fellows, L. K. and M. J. Farah (2005). "Different underlying impairments in decision-making following ventromedial and dorsolateral frontal lobe damage in humans." *Cereb Cortex* 15(1): 58-63.
45. Ferraro, F. R., D. A. Balota, et al. (1993). "Implicit memory and the formation of new associations in nondemented Parkinson's disease individuals and individuals with senile dementia of the Alzheimer type: a serial reaction time (SRT) investigation." *Brain Cogn* 21(2): 163-180.
46. Fillenbaum, G., A. Heyman, et al. (1990). "Sensitivity and specificity of standardized screens of cognitive impairment and dementia among elderly black and white community residents." *J Clin Epidemiol* 43(7): 651-660.
47. Floresco, S. B. and O. Magyar (2006). "Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory." *Psychopharmacology (Berl)* 188(4): 567-585.

48. Floresco, S. B., O. Magyar, et al. (2006). "Multiple dopamine receptor subtypes in the medial prefrontal cortex of the rat regulate set-shifting." *Neuropsychopharmacology* 31(2): 297-309.
49. Floresco, S. B. and A. G. Phillips (2001). "Delay-dependent modulation of memory retrieval by infusion of a dopamine D1 agonist into the rat medial prefrontal cortex." *Behav Neurosci* 115(4): 934-939.
50. Folstein, M. F., S. E. Folstein, et al. (1975). "'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." *J Psychiatr Res* 12(3): 189-198.
51. Forno, L. S. (1986). "Lewy bodies." *N Engl J Med* 314(2): 122.
52. Frank, M. J. (2005). "Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism." *J Cogn Neurosci* 17(1): 51-72.
53. Frank, M. J., J. Samanta, et al. (2007). "Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism." *Science* 318(5854): 1309-1312.
54. Frank, M. J., L. C. Seeberger, et al. (2004). "By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism." *Science* 306(5703): 1940-1943.
55. Freedman, M. and M. Oscar-Berman (1986). "Selective delayed response deficits in Parkinson's and Alzheimer's disease." *Arch Neurol* 43(9): 886-890.
56. Frensch, P. A., J. Lin, et al. (1998). "Learning versus behavioral expression of the learned: The effects of a secondary tone-counting task on implicit learning in the serial reaction task " *Psychological Research* 61(2): 83-98.
57. Gancher, S. T., J. G. Nutt, et al. (1987). "Peripheral pharmacokinetics of levodopa in untreated, stable, and fluctuating parkinsonian patients." *Neurology* 37(6): 940-944.
58. Gasser, T. (2009). "Molecular pathogenesis of Parkinson disease: insights from genetic studies." *Expert Rev Mol Med* 11: e22.
59. Gerfen, C. R. (2000). "Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways." *Trends Neurosci* 23(10 Suppl): S64-70.
60. Gerfen, C. R. and W. S. Young, 3rd (1988). "Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: an in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study." *Brain Res* 460(1): 161-167.

61. Glass, G. V., Peckham, P. D., & Sanders, J. R. (1972). Consequences of failure to meet assumptions underlying the fixed effects analysis of variance and covariance. *Review of educational research*, 42, 237–288.
62. Glick, S. D., D. A. Ross, et al. (1982). "Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain." *Brain Res* 234(1): 53-63.
63. Goldman-Rakic, P. S. (1996). "Regional and cellular fractionation of working memory." *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(24): 13473-13480.
64. Gorelova, N. A. and C. R. Yang (2000). "Dopamine D1/D5 receptor activation modulates a persistent sodium current in rat prefrontal cortical neurons in vitro." *J Neurophysiol* 84(1): 75-87.
65. Gotham, A. M., R. G. Brown, et al. (1988). "'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa." *Brain* 111 (Pt 2): 299-321.
66. Graef, S., G. Biele, et al. (2010). "Differential influence of levodopa on reward-based learning in Parkinson's disease." *Front Hum Neurosci* 4: 169.
67. Gullledge, A. T. and D. B. Jaffe (1998). "Dopamine decreases the excitability of layer V pyramidal cells in the rat prefrontal cortex." *J Neurosci* 18(21): 9139-9151.
68. Hodgson, T. L., D. Mort, et al. (2002). "Orbitofrontal cortex mediates inhibition of return." *Neuropsychologia* 40(12): 1891-1901.
69. Hoehn, M. M. and M. D. Yahr (1967). "Parkinsonism: onset, progression and mortality." *Neurology* 17(5): 427-442.
70. Hsiao, A. T. and A. S. Reber (2001). "The dual-task SRT procedure: fine-tuning the timing." *Psychon Bull Rev* 8(2): 336-342.
71. Hughes, A. J., S. E. Daniel, et al. (2002). "The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service." *Brain* 125(Pt 4): 861-870.
72. Hughes, A. J., S. E. Daniel, et al. (1992). "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(3): 181-184.
73. Ibanez, P., A. M. Bonnet, et al. (2004). "Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease." *Lancet* 364(9440): 1169-1171.

74. Jackson, D. M. and A. Westlind-Danielsson (1994). "Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioural aspects." *Pharmacol Ther* 64(2): 291-370.
75. Jackson, G. M., S. R. Jackson, et al. (1995). "Serial reaction time learning and Parkinson's disease: evidence for a procedural learning deficit." *Neuropsychologia* 33(5): 577-593.
76. Jenner, P. and C. W. Olanow (2006). "The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease." *Neurology* 66(10 Suppl 4): S24-36.
77. Jorga, K., B. Fotteler, et al. (1997). "The effect of COMT inhibition by tolcapone on tolerability and pharmacokinetics of different levodopa/benserazide formulations." *Eur Neurol* 38(1): 59-67.
78. Kalbe, E., P. Calabrese, et al. (2008). "Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument." *Parkinsonism Relat Disord* 14(2): 93-101.
79. Kirik, D., C. Rosenblad, et al. (2002). "Parkinson-like neurodegeneration induced by targeted overexpression of alpha-synuclein in the nigrostriatal system." *J Neurosci* 22(7): 2780-2791.
80. Kish, S. J., K. Shannak, et al. (1988). "Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications." *N Engl J Med* 318(14): 876-880.
81. Klinker, Pape, Kurtz, Silbernagl: *Physiologie*. 6. Auflage, Thieme, 2009: 757-799
82. Kubota, K. and H. Niki (1971). "Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys." *J Neurophysiol* 34(3): 337-347.
83. Langston, J. W., P. Ballard, et al. (1983). "Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis." *Science* 219(4587): 979-980.
84. Lawrence, A. D., A. H. Evans, et al. (2003). "Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry?" *Lancet Neurol* 2(10): 595-604.
85. Löffler, Petrides Heinrich: *Biochemie und Pathobiochemie*. 8. Auflage, Springer, 2006: 1024-1036
86. Logan, G. D. (1985). "EXECUTIVE CONTROL OF THOUGHT AND ACTION." *Acta Psychologica* 60: 193-210.

87. MacAvoy, M. G., J. P. Gottlieb, et al. (1991). "Smooth-pursuit eye movement representation in the primate frontal eye field." *Cereb Cortex* 1(1): 95-102.
88. Manes, F., B. Sahakian, et al. (2002). "Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex." *Brain* 125(Pt 3): 624-639.
89. Marsden, C. D., P. E. Barry, et al. (1973). "Treatment of Parkinson's disease with levodopa combined with L-alpha-methyldopahydrazine, an inhibitor of extracerebral DOPA decarboxylase." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 36(1): 10-14.
90. Marsden, C. D. and J. D. Parkes (1977). "Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease." *Lancet* 1(8007): 345-349.
91. McCarthy, G., A. Puce, et al. (1996). "Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI." *Cereb Cortex* 6(4): 600-611.
92. Micieli, G., P. Tosi, et al. (2003). "Autonomic dysfunction in Parkinson's disease." *Neurol Sci* 24 Suppl 1: S32-34.
93. Mimura, M., R. Oeda, et al. (2006). "Impaired decision-making in Parkinson's disease." *Parkinsonism Relat Disord* 12(3): 169-175.
94. Miyasaki, J. M., K. Al Hassan, et al. (2007). "Punding prevalence in Parkinson's disease." *Mov Disord* 22(8): 1179-1181.
95. Molina, J. A., M. J. Sainz-Artiga, et al. (2000). "Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment?" *Mov Disord* 15(5): 869-872.
96. Muslimovic, D., B. Post, et al. (2007). "Motor procedural learning in Parkinson's disease." *Brain* 130(Pt 11): 2887-2897.
97. Naccache, L., S. Dehaene, et al. (2005). "Effortless control: executive attention and conscious feeling of mental effort are dissociable." *Neuropsychologia* 43(9): 1318-1328.
98. Nichols, W. C., N. Pankratz, et al. (2005). "Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial Parkinson's disease." *Lancet* 365(9457): 410-412.
99. Nieoulon, A. (2002). "Dopamine and the regulation of cognition and attention." *Progress in Neurobiology* 67: 63-83.

100. Nieuwenhuis, S., J. F. Stins, et al. (2006). "Accounting for sequential trial effects in the flanker task: conflict adaptation or associative priming?" *Mem Cognit* 34(6): 1260-1272.
101. Nissen, M. J. a. B., P. (1987). "Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures." *Cognitive Psychology* 19: 1-32.
102. Nussbaum, R. L. and C. E. Ellis (2003). "Alzheimer's disease and Parkinson's disease." *N Engl J Med* 348(14): 1356-1364.
103. Nutt, J. G. and J. H. Fellman (1984). "Pharmacokinetics of levodopa." *Clin Neuropharmacol* 7(1): 35-49.
104. Nutt, J. G., W. R. Woodward, et al. (1992). "Effect of long-term therapy on the pharmacodynamics of levodopa. Relation to on-off phenomenon." *Arch Neurol* 49(11): 1123-1130.
105. Olanow, C. W. and W. G. Tatton (1999). "Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease." *Annu Rev Neurosci* 22: 123-144.
106. Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." *Neuropsychologia* 9(1): 97-113.
107. O'Sullivan, S. S., A. Djamshidian, et al. (2010). "Excessive hoarding in Parkinson's disease." *Mov Disord* 25(8): 1026-1033.
108. Owen, A. M., A. C. Roberts, et al. (1993). "Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease." *Brain* 116 (Pt 5): 1159-1175.
109. Owen, A. M., A. C. Roberts, et al. (1991). "Extra-dimensional versus intra-dimensional set shifting performance following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man." *Neuropsychologia* 29(10): 993-1006.
110. Parkinson, J. (2002). "An essay on the shaking palsy. 1817." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(2): 223-236; discussion 222.
111. Periquet, M., C. Lucking, et al. (2001). "Origin of the mutations in the parkin gene in Europe: exon rearrangements are independent recurrent events, whereas point mutations may result from Founder effects." *Am J Hum Genet* 68(3): 617-626.
112. Peterson, D. A., C. Elliott, et al. (2009). "Probabilistic reversal learning is impaired in Parkinson's disease." *Neuroscience* 163(4): 1092-1101.

113. Polymeropoulos, M. H., J. J. Higgins, et al. (1996). "Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23." *Science* 274(5290): 1197-1199.
114. Potenza, M. N., V. Voon, et al. (2007). "Drug Insight: impulse control disorders and dopamine therapies in Parkinson's disease." *Nat Clin Pract Neurol* 3(12): 664-672.
115. Ratcliff, R., A. Thapar, et al. (2004). "A diffusion model analysis of the effects of aging on recognition memory." *J Mem Lang* 50(4): 408-424.
116. Reber, A. S. (1967). "Implicit learning of artificial grammars. ." *Journal of Verbal Learning & Verbal behavior* 6: 855-863.
117. Reese, J. P., Y. Winter, et al. (2011). "[Parkinson's disease: cost-of-illness in an outpatient cohort]." *Gesundheitswesen* 73(1): 22-29.
118. Rogers, R. D., B. J. Sahakian, et al. (1998). "Dissociating executive mechanisms of task control following frontal lobe damage and Parkinson's disease." *Brain* 121 (Pt 5): 815-842.
119. Rolls, E. T. (1999). "The functions of the orbitofrontal cortex. ." *Neurocase* 5: 301-312.
120. Sawaguchi, T., M. Matsumura, et al. (1988). "Dopamine enhances the neuronal activity of spatial short-term memory task in the primate prefrontal cortex." *Neurosci Res* 5(5): 465-473.
121. Schwartz, J. E., L. Jandorf, et al. (1993). "The measurement of fatigue: a new instrument." *J Psychosom Res* 37(7): 753-762.
122. Seeman, P., H. C. Guan, et al. (1993). "Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia." *Nature* 365(6445): 441-445.
123. Segawa, M. (2000). "Development of the nigrostriatal dopamine neuron and the pathways in the basal ganglia." *Brain Dev* 22 Suppl 1: S1-4.
124. Seger, C. A. (1994). "Implicit learning." *Psychol Bull* 115(2): 163-196.
125. Seger, C. A. (2006). "The basal ganglia in human learning." *Neuroscientist* 12(4): 285-290.
126. Shanks, D. R. a. S. J., M.F. (1994). "Characteristics of dissociable human learning systems. ." *Behavioral and Brain Sciences* 17: 367-395.
127. Shohamy, D., C. E. Myers, et al. (2005). "The role of dopamine in cognitive sequence learning: evidence from Parkinson's disease." *Behav Brain Res* 156(2): 191-199.

128. Shurman, B., W. P. Horan, et al. (2005). "Schizophrenia patients demonstrate a distinctive pattern of decision-making impairment on the Iowa Gambling Task." *Schizophr Res* 72(2-3): 215-224.
129. Siegert, R. J., K. D. Taylor, et al. (2006). "Is implicit sequence learning impaired in Parkinson's disease? A meta-analysis." *Neuropsychology* 20(4): 490-495.
130. Singer, T. P., N. Castagnoli, Jr., et al. (1987). "Biochemical events in the development of parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine." *J Neurochem* 49(1): 1-8.
131. Singleton, A. B., M. Farrer, et al. (2003). "alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease." *Science* 302(5646): 841.
132. Smith, J., R. J. Siegert, et al. (2001). "Preserved implicit learning on both the serial reaction time task and artificial grammar in patients with Parkinson's disease." *Brain Cogn* 45(3): 378-391.
133. Starns, J. J. and R. Ratcliff (2010). "The effects of aging on the speed-accuracy compromise: Boundary optimality in the diffusion model." *Psychol Aging* 25(2): 377-390.
134. Strange, P. G. (1988). "The structure and mechanism of neurotransmitter receptors. Implications for the structure and function of the central nervous system." *Biochem J* 249(2): 309-318.
135. Strange, P. G. (1993). "Dopamine receptors in the basal ganglia: relevance to Parkinson's disease." *Mov Disord* 8(3): 263-270.
136. Swinson, R., R. D. Rogers, et al. (2000). "Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication." *Neuropsychologia* 38(5): 596-612.
137. Tseng, K. Y. and P. O'Donnell (2004). "Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms." *J Neurosci* 24(22): 5131-5139.
138. Twelves, D., K. S. Perkins, et al. (2003). "Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease." *Mov Disord* 18(1): 19-31.
139. Utter, A. A. and M. A. Basso (2008). "The basal ganglia: an overview of circuits and function." *Neurosci Biobehav Rev* 32(3): 333-342.

140. Valente, E. M., P. M. Abou-Sleiman, et al. (2004). "Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1." *Science* 304(5674): 1158-1160.
141. Verin, M., A. Partiot, et al. (1993). "Delayed response tasks and prefrontal lesions in man--evidence for self generated patterns of behaviour with poor environmental modulation." *Neuropsychologia* 31(12): 1379-1396.
142. Vermersch, P., A. Delacourte, et al. (1993). "Dementia in Parkinson's disease: biochemical evidence for cortical involvement using the immunodetection of abnormal Tau proteins." *Ann Neurol* 33(5): 445-450.
143. Wade, D. N., P. T. Mearrick, et al. (1973). "Active transport of L-dopa in the intestine." *Nature* 242(5398): 463-465.
144. Wang, Y. and P. S. Goldman-Rakic (2004). "D2 receptor regulation of synaptic burst firing in prefrontal cortical pyramidal neurons." *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(14): 5093-5098.
145. Westwater, H., J. McDowall, et al. (1998). "Implicit learning in Parkinson's disease: evidence from a verbal version of the serial reaction time task." *J Clin Exp Neuropsychol* 20(3): 413-418.
146. Williams, G. V. and P. S. Goldman-Rakic (1995). "Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex." *Nature* 376(6541): 572-575.
147. Wilson, F. A., S. P. Scaidhe, et al. (1993). "Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex." *Science* 260(5116): 1955-1958.
148. Wylie, S. A., J. C. Stout, et al. (2005). "Activation of conflicting responses in Parkinson's disease: evidence for degrading and facilitating effects on response time." *Neuropsychologia* 43(7): 1033-1043.
149. Zahrt, J., J. R. Taylor, et al. (1997). "Supranormal stimulation of D1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance." *J Neurosci* 17(21): 8528-8535.

Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikation

Die Daten der vorliegenden Arbeit bildeten die Grundlage für die folgend genannte Publikation:

Marzinzik, F., Wotka, J., Wahl, M., Krugel, L.K., Kordsachia, C., Klostermann, F.: Modulation of habit formation by levodopa in Parkinson's disease (PLoS One. 2011;6(11):e27695. Epub 2011 Nov 16.).

Danksagung

Mein Dank gilt als erstes allen Probanden, die an der Studie teilnahmen. Ein weiterer großer Dank geht an meinen Doktorvater PD Dr. Fabian Klostermann, der mich über die gesamte Dauer des Projekts mit großem persönlichem Engagement und viel Zeit unterstützt hat.

Weiterhin zu Dank verpflichtet bin ich den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Kognition und Motorik“ des CBF, insbesondere Dr. Frank Marzinzik, Dr. Michael Wahl und Catarina Kordsachia für die Hilfe bei der Erhebung und Auswertung der verwendeten Daten.

Als letztes möchte ich meinen Eltern, Irma und Hans - Erwin Wotka, für ihre großartige Unterstützung nicht nur bei der Entstehung dieser Arbeit, sondern über den Verlauf meines gesamten Medizinstudiums danken.

Erklärung

„Ich, Johann Malte Enno Wotka, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel ‚Der Einfluss von Levodopa auf implizite Lernleistungen bei Patienten mit Morbus Parkinson‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift