

Aus dem Institut für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Einfluss von Levodopa auf implizites Lernverhalten bei
de novo Patienten mit Morbus Parkinson**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Geffe
aus Erfurt

Datum der Promotion: 7. Dezember 2018

Vorwort

Teilergebnisse der Monographie sind bereits im Rahmen des Artikels „The single intake of levodopa modulates implicit learning in drug naïve, de novo patients with idiopathic Parkinson’s disease” im Journal of Neural Transmission veröffentlicht wurden (1). Die durch mich erbrachten Anteile an der Publikation sind in Abschnitt 6.5.1 erläutert.

Inhaltsverzeichnis

Abstract (Deutsch).....	6
Abstract (English)	8
Abkürzungsverzeichnis	10
1. Einleitung und Einführung in die Fragestellung.....	11
1.1 Implizites Lernverhalten	11
1.1.1 Kriterien des impliziten Lernverhaltens	11
1.1.2 Paradigmen des impliziten Lernverhaltens.....	12
1.2 Dopamin.....	13
1.2.1 Synthese und Wirkmechanismus	13
1.2.2 Implizites Lernverhalten als dopaminerg vermittelte Funktion des nigrostriatalen Systems.....	14
1.2.3 Implizites Lernverhalten als dopaminerg vermittelte Funktion des mesokortikalen Systems	16
1.2.4 Wirkung und Nebenwirkungen der dopaminergen Substitution auf motorische und kognitive Funktionen bei Patienten mit Morbus Parkinson	17
1.3 Morbus Parkinson	18
1.3.1 Ätiologie und Pathophysiologie	18
1.3.2 Motorische und non-motorische Symptome	19
1.3.3 Die Wertigkeit des L-Dopa-Tests in der Diagnostik.....	20
1.3.4 Morbus Parkinson und implizites Lernverhalten	20
1.4 Herleitung und Fragestellung	22
2. Material und Methodik.....	24
2.1 Die Versuchsteilnehmer	24
2.2 Das Paradigma.....	25
2.2.1 Probanden.....	25
2.2.2 Aufbau des Go-/ NoGo Lernparadigmas	26

2.2.3	Konditionierungs- und Dekonditionierungsbedingung	27
2.2.4	Die Go- und die Nogo- Aufgabe	28
2.3	Ablauf des Experiments	29
2.4	Statistische Auswertung der Ergebnisse	30
2.4.1	Grundlagen	30
2.4.2	Neuropsychologische Testungen und demographische Daten	30
2.4.3	Behaviorale Daten	31
3.	Ergebnisse	34
3.1	Demographische Daten der Probanden	34
3.2	Klinische Testung und Fragebögen	36
3.2.1	Unterschiede der Patienten gegenüber den Kontrollprobanden	36
3.2.2	Unterschiede der Patienten vor und nach Einnahme des L-Dopas	36
3.3	Behaviorale Daten	39
3.3.1	Alle Teilnehmer	39
3.3.1.1	Fehlerzahlen für die Go- und für die NoGo-Aufgabe	39
3.3.1.2	Reaktionszeiten für die Go- und für die NoGo-Aufgabe	40
3.3.2	Die „Lerner“	41
3.3.2.1	Fehlerzahlen für die NoGo-Aufgabe	43
3.3.2.1.1	Fehler auf den Target	43
3.3.2.1.2	Fehler auf die Non-Targets	45
3.3.2.2	Reaktionszeiten für die NoGo-Aufgabe	47
3.3.2.3	Fehlerzahlen für die Go-Aufgabe	49
3.3.2.3.1	Fehler auf den Target	49
3.3.2.3.2	Fehler auf die Non-Targets	51
3.3.2.4	Reaktionszeiten für die Go-Aufgabe	52
4.	Diskussion	53
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	53

4.2	Fehlerzahlen und Reaktionszeiten in der Go-Aufgabe	54
4.3	Fehlerzahlen und Reaktionszeiten in der NoGo-Aufgabe	56
4.4	Einordnung der Ergebnisse in das Konzept dopaminerg vermittelten impliziten Lernverhaltens	58
4.5	Limitationen	60
4.6	Klinischer Nutzen und Ausblick	61
5.	Literaturverzeichnis	64
6.	Anhang	74
6.1	Abbildungsverzeichnis	74
6.2	Tabellenverzeichnis	74
6.3	Erklärung an Eides Statt	76
6.4	Curriculum Vitae	77
6.5	Publikationen und Präsentationen	78
6.5.1	Anteilsklärung an erfolgten Publikationen	78
6.5.2	Anteilsklärung an erfolgten Präsentationen	79
6.5.3	Publikationsliste	80
6.6	Danksagung	81

Abstract (Deutsch)

Hintergrund: Wir untersuchten den Einfluss von Levodopa (L-Dopa) auf implizites Lernverhalten in de novo Patienten mit Morbus Parkinson (MP). Während Studien aufzeigen konnten, dass Dopamin belohnungsassoziierte Verhaltensweisen verstärkt, bleibt unklar, welchen Einfluss es auf Verhaltensweisen hat, die weder positiv noch negativ bewertet werden. Im Rahmen von Voruntersuchungen wird beschrieben, dass die dopaminerge Substitution bei langjährig erkrankten Patienten mit MP die Initiierung von Verhaltensweisen verstärkt und es zu einem Wegfall der Unterstützung kommt, sobald eine Inhibition gefordert wird. Die Ergebnisse werfen die Frage auf, ob ein Effekt bei Diagnosestellung (de novo) des MP auftritt und entsprechend unabhängig von der Dauer der Substitution ist. Wir hypothetisierten, dass (i) implizites Lernverhalten von Kontrollprobanden und unbehandelten Patienten identisch ist, (ii) während es bei denselben Patienten nach erstmaliger Gabe des L-Dopas zu Veränderungen innerhalb impliziter Lernprozesse kommt. (iii) Das Lernverhalten ist abhängig von der Verhaltensanforderung: Inhibition versus Initiierung.

Methodik: 22 de novo MP Patienten vor und nach erstmaliger Medikamenteneinnahme und 23 Kontrollprobanden bearbeiteten eine Go-NoGo-Verhaltensaufgabe. Allen Probanden wurden wiederholt vier gleichhäufig auftretende, pseudorandomisierte Stimuli präsentiert. Einer dieser Stimuli wurde als Zielreiz prädefiniert. Diesem ging während der Lernbedingung derselbe Prästimulus voraus (Konditionierungsbedingung). In der nachfolgenden Verlernbedingung wurde die Kopplung aufgehoben (Dekonditionierungsbedingung). Im Rahmen der Initiierung sollte ausschließlich nach Erscheinen des Zielreizes ein Tastendruck erfolgen, während unter Inhibitionsanforderungen nach jedem Nicht-Zielreiz ein Tastendruck gefordert war.

Ergebnisse: Kernergebnisse der Untersuchung sind (i) das identische Lernverhalten der Kontrollen und der Patienten vor Medikamenteneinnahme bei (ii) abweichendem Lernverhalten derselben Patienten nach Substitution immer dann, wenn eine selektive Inhibition gefordert war. (iii) Während der NoGo-Aufgabe ließ sich implizites Lernverhalten für Kontrollprobanden ($p < .001$) und Patienten vor Medikamenteneinnahme ($p < .001$) durch einen Anstieg der Fehlerzahl während der Dekonditionierungsbedingung im Vergleich zur Konditionierungsbedingung detektieren. Bei Patienten nach Substitution

blieb dieser Anstieg aus ($p > .1$). Während der Go-Aufgabe konnte für keine der Gruppen ein Fehlerzahlanstieg ($p > .1$) ermittelt werden.

Schlussfolgerung: Implizites Lernverhalten von MP Patienten ist durch die einmalige dopaminerge Substitution modulierbar. Die Therapie verändert das Lernverhalten abhängig vom Handlungszusammenhang: unter Bedingungen der Handlungsunterdrückung verlieren Patienten nach Medikamenteneinnahme den Vorteil des Sequenzlernens. Aufgrund des eintretenden Effektes lassen sich die beschriebenen Veränderungen im Verhalten der Patienten nicht durch den Einfluss einer langjährigen dopaminergen Medikation erklären.

Abstract (English)

Background: We investigated the influence of L-Dopa on implicit learning in de novo patients with Parkinson's disease (PD). While studies demonstrated that dopaminergic substitution increases reward-related behaviours, it remains unclear which influence it has on behaviour sanctioned neither positive nor negative. Preliminary investigations in patients with progressed PD describe that L-Dopa reinforces the initiation of behaviours while leading to a loss of assistance once a selective inhibition is required. This raises the question, whether effects occur in drug-naïve patients and may therefore be irrespective of the substitutional duration. We hypothesized that (i) implicit learning of controls and untreated PD patients is identical (ii) while the same patients after first time dopaminergic substitution show a changed learning behaviour. (iii) Learning depends on the requested initiation versus inhibition of an action.

Methods: 22 de novo PD patients before and after first-time dopaminergic substitution and 23 healthy controls finished a Go-NoGo-behavioural task. Here, four equally occurring, pseudorandomised stimuli were presented to all subjects. One stimuli was predefined as a target. The same precue preceded this target during conditioning phase. In the subsequent phase of unlearning, the target-precue-coupling was dissolved (deconditioning phase). During Go-task a keypress was requested only after the target appeared, while in the NoGo-task participants were asked to respond only after any non-target stimulus.

Results: (i) Implicit learning behaviour of controls and drug-naïve patients was indistinguishable. (ii) The same patients after first L-dopa-intake differed in their learning abilities given that a selective inhibition had to be made. No group-specific differences could be described for the initiation of an action. (iii) During NoGo-task, learning in controls ($p < .001$) and patients before substitution ($p < .001$) was detectable due to an increase in the number of errors during deconditioning phase. This increase could not be demonstrated within the same patients after substitution ($p > .1$). During Go-task, an increase of errors during deconditioning phase could not be evidenced for any of the groups ($p > .1$).

Conclusions: Implicit learning behaviour can be modulated through onetime dopaminergic substitution. However, the type of requirement seems to have significant influence on implicit learning skills. For inhibiting an action, de novo patients as well as patients with a longstanding clinical history show restricted learning behaviour. Therefore, under conditions of action suppression, patients after substitution lose the advantage of sequence learning. Due to the occurring effect after onetime substitution, delineated changes in patient's behavior cannot be explained due to long term dopaminergic treatment.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACH	Acetylcholin
BG	Basalganglien
BDI	Beck's Depression Inventory Score
CBF	Campus Benjamin Franklin
Dopamin (D1, D2)	Dopamin, wirksam über D1- bzw. D2-Rezeptoren
Et al.	(lat.) "Et alii", "und Andere"
FSS	Fatigue Severity Scale
GABA	Gamma Aminobuttersäure
GLU	Glutamat
GP	Globus pallidus
GPe	externes Segment des Globus pallidus
GPI	internes Segment des Globus pallidus
L-Dopa	Levodopa
L-Dopa-Test	Levodopa-Test
LSVT	Lee Silverman Voice Treatment
MMSE	Mini Mental State Examination Score
MP	Morbus Parkinson
N, n	Anzahl
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assesment
PD	Parkinson`s disease
PFC	präfrontaler Kortex
SEM	Standard error of the mean
Sig.	Signifikanz
SN	Substantia nigra
Sp.	Stichproben
SRTT	Serial Reaction Time Task
Tab.	Tabelle
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VTA	Area tegmentalis ventralis
±	Standardabweichung
()	Spannweite

1. Einleitung und Einführung in die Fragestellung

1.1 Implizites Lernverhalten

1.1.1 Kriterien des impliziten Lernverhaltens

Die Fähigkeit, komplexe Regelmäßigkeiten innerhalb unserer Umgebung unbewusst wahrzunehmen, stellt einen fundamentalen Aspekt menschlicher Kognition dar. Sie spielt eine wichtige Rolle innerhalb der Strukturierung unserer Kenntnisse, unserer Auffassungen und Verhaltensweisen (2-4). Für eine Vielzahl der alltäglich genutzten Fähig- und Fertigkeiten benötigen wir eine präzise Wahrnehmung sequentiell strukturierter Stimuli sowie die damit einhergehende Wiedergabe fortlaufend geordneter Antworten. Während diese Abläufe den meisten Menschen vielfach bewusst sind und diese Wahrnehmungen wissentlich wiedergegeben werden können, so gibt es im Unterschied diejenigen Handlungs- und Verhaltensweisen, die ohne Absicht gelernt werden. Diese impliziten Lernprozesse erfordern keine bewusste Wahrnehmung der sequentiellen Regelmäßigkeiten, denen die behaviorale Leistung unterliegt (5, 6). Implizites Lernverhalten beschreibt das Lernen in Situationen, in denen Personen Strukturen und Abläufe erlernen, ohne dies zu beabsichtigen. Es ermöglicht uns das Lernen von Verhaltensabfolgen. Durch das wiederholte Auftreten gleicher Sequenzen findet die Aneignung neuer alltagsrelevanter Fähigkeiten statt. Im Unterschied zu den expliziten und damit bewusst ablaufenden, willkürlichen und reflektierenden Lernprozessen ist implizites Lernverhalten typischerweise durch eine Reihe assoziativer und unbeabsichtigter Lernprozesse subsumiert, in denen eine Wissensakquirierung durch erfahrungsbedingte Änderungen im Verhalten und ohne die Repräsentation bewusst zugänglicher Inhalte ausgedrückt werden kann (7, 8). Die Durchführung einer implizit akquirierten Fähigkeit wird häufig auch als automatisiert beschrieben, unbeeinflusst von den Beschränkungen der zentral prozessierenden Ressourcen (9). Es ist dem Teilnehmer im Unterschied zum expliziten Lernverhalten nicht möglich, Wissen zu beschaffen, beizubehalten oder abzurufen, um es dann bewusst und intentionell zu sammeln (10).

1.1.2 Paradigmen des impliziten Lernverhaltens

Die vorliegende Arbeit baut auf dem erstmals durch Nissen und Bullemer beschriebenen Konzept der Serial Reaction Time Task (SRTT) auf (11). Das Grundprinzip stellt die Nutzung unbewusster struktureller Merkmale dar, mit dem Ziel, eine explizit gegebene Aufgabenstellung zu lösen. Die Teilnehmer werden typischerweise instruiert, eine motorische Aufgabe zu bewältigen. Die Anleitung erfolgt jedoch ohne das vermittelte Wissen darüber, dass die einzelnen Stimuli in alternierender Reihenfolge innerhalb des Paradigmas zwischen einer unwillkürlichen und einer prädefinierten Abfolge hin und her wechseln. Ein Stimulus tritt innerhalb einer von mehreren Lokalisationen auf einem Computerbildschirm auf, mit jeder Lokalisation entsprechend einer Taste auf der Computertastatur. Über mehrere Blöcke hinweg folgt die Lokalisation des Stimulus einer bestimmten, vorher festgelegten Sequenz, die in regelmäßigen Intervallen wiederholt wird. Die Teilnehmer werden über diesen Zyklus nicht informiert. Es wird gefordert, diejenige Taste so schnell und genau wie möglich zu betätigen, die der jeweiligen Lokalisation des Stimulus auf dem Bildschirm entspricht. Lernverhalten wird als implizit angenommen und vorausgesetzt, da die Teilnehmer unwissend darüber sind, dass überhaupt ein Lernprozess stattgefunden hat. Implizite Lernleistungen werden durch verlängerte Reaktionszeiten und durch eine Erhöhung der Fehlerzahl nach Auflösen der Reizkopplung erfasst – also immer dann, wenn die zuvor unbewusst erlernte Sequenz nicht länger zur Lösung der Aufgabe genutzt werden kann.

Ein wichtiges Argument für die Nutzung der SRTT als Maß für implizite Lernleistungen ist die unabhängige Ausführung der Aufgabe von expliziten Lerninhalten. Patienten mit Temporallappendefiziten im Rahmen eines Korsakow-Syndroms (11), Morbus Alzheimer (12), anterograder Amnesie (13) oder Versuchsprobanden, die nach Einnahme von Scopolamin oder Lorazepam eine transiente Amnesie entwickelt haben (11, 14), zeigen typischerweise eine adäquate implizite Lernleistung innerhalb der Aufgabe. Kritisch zu bewerten ist, dass in der SRTT lediglich die Initiierung einer Handlung untersucht wird. In einem umfassenden Abbild der Wirklichkeit bestehen die alltäglich zu bewältigenden Aufgaben im Unterschied häufig aus gleichzeitig auszuführenden und zu unterdrückenden Handlungsvorgängen. Eine Möglichkeit, das Handlungsverhalten unter Antwortgabe und Antwortunterdrückung zu untersuchen stellen Go-NoGo-Verhaltensaufgaben dar, bei denen aufgrund des stetigen Wechsels zwischen zwei

oppositionellen Strategien und ohne die unmittelbare Rückkopplung an den Teilnehmer die Möglichkeit geschaffen wird, sich an realistische Umgebungsbedingungen des Alltags anpassen zu können (15, 16).

1.2 Dopamin

1.2.1 Synthese und Wirkmechanismus

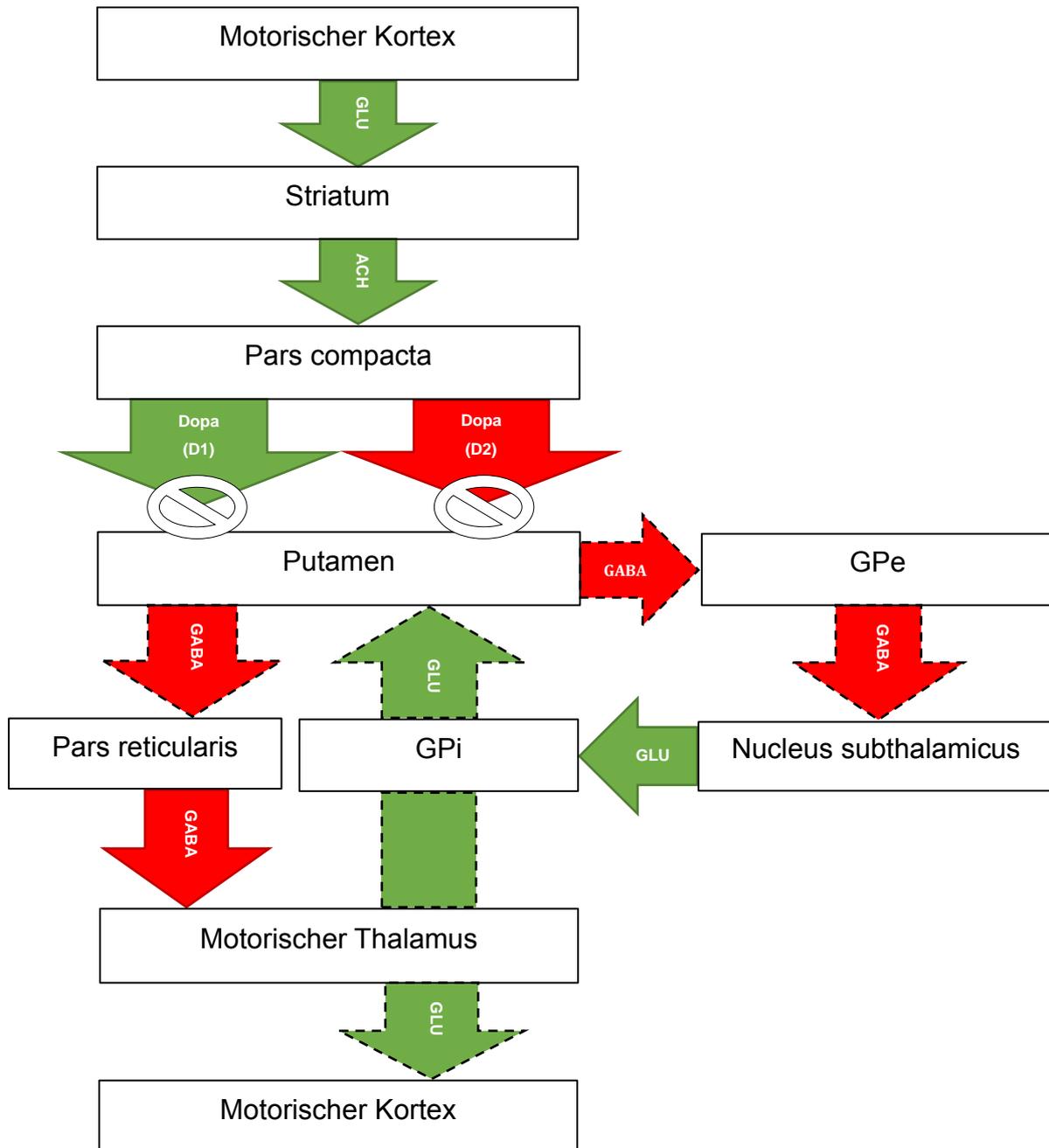
Dopamin ist ein biogenes Amin, welches ein essentielles Bindeglied in der Synthese der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin darstellt. Dopaminhaltige Neurone finden sich in den melaninhaltigen Neuronen der Substantia nigra (SN) des Mesencephalons, in der Area tegmentalis ventralis (VTA), sowie in den retrorubralen und olfaktorischen Fasern (17). Von dort aus innervieren sie eine Vielzahl neokortikaler Areale; insbesondere das limbische System, die Basalganglien (BG) und den präfrontalen Kortex (PFC) (18). Ausgangspunkt der Dopaminsynthese stellt die Aminosäure Tyrosin dar, aus der über die Zwischenstufe L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa) Dopamin synthetisiert wird. Die Dynamiken innerhalb der BG werden hauptsächlich durch die dopaminergen Neurone der nigrostriatalen Bahnen reguliert. Über D2-ähnliche-Rezeptoren wirkt Dopamin hemmend auf das extrapyramidal-motorische System, indem es vor allem diejenigen Neurone hemmt, die ihrerseits auf verschiedene Hirnregionen inhibitorisch wirken (19). Das Striatum erhält seine Afferenzen durch multiple kortikale Areale und projiziert durch den Globus pallidus (GP) und durch die SN zum Thalamus, der diesen Kreislauf durch die Projektion zum motorischen Kortex vervollständigt (20). Die afferenten Signale zum Striatum werden vor allem durch die Ausschüttung von Glutamat (GLU), aber auch durch die dopaminerge und cholinerge Modulation vermittelt und zum GP geleitet. Hier unterscheidet man zwischen der direkten Verschaltung zum internen Segment des Globus pallidus (GPi) („direkter Weg“) und der indirekten Verschaltung über das externe Segment des Globus pallidus (GPe) und den Nucleus subthalamicus („indirekter Weg“). Kommt es durch die Degeneration dopaminhaltiger Zellen zu einer Verminderung des Dopamins innerhalb des Striatums, so führt dies zu einer Inhibition des direkten Weges bei gleichzeitiger Überstimulation des indirekten Weges (21). In der Konsequenz kommt es zu einer motorischen Hemmung, zu unkoordinierten Bewegungsabläufen und zu einer Behinderung der Bewegungsinitiation: Symptome, die bei Patienten mit MP beobachtet werden können (22-24).

1.2.2 Implizites Lernverhalten als dopaminerg vermittelte Funktion des nigrostriatalen Systems

Das nigrostriatale System entspringt dem Mesenzephalon. Es projiziert zu den dorsalen Bereichen der BG. Im engeren anatomischen Sinne bestehen diese aus dem GP und dem Striatum, welches sich aus dem Nucleus caudatus und dem Putamen zusammensetzt. Funktionell werden von den meisten Autoren außerdem die SN selbst und der Nucleus subthalamicus hinzugezählt (25). Die genannten Kerngebiete spielen eine wichtige Rolle in der Steuerung von Einleitung und Unterdrückung verschiedener Bewegungsvorgänge, des Muskeltonus und des motorischen Gedächtnisses.

Der direkte Weg erleichtert die Ausführung von Antwortpotentialen, während der indirekte Leitungsweg diese inhibiert. Zellen innerhalb des direkten Weges projizieren ausgehend vom Striatum und inhibieren das GPi sowie die Pars reticularis der SN. Das GPi inhibiert seinerseits den Thalamus, so dass die Exzitation von GABAergen Neuronen zusammen mit der GPi-Inhibition den Thalamus disinhibieren. Diese doppelt negative Hemmung macht es dem Thalamus unmöglich, durch andere exzitatorische Neurone (über)erregt zu werden (26, 27). Zellen der indirekten Leitungsbahnen inhibieren das GPe, welches seinerseits durch den Wegfall der Inhibition auf den Nucleus subthalamicus das GPi hemmt. Durch die fehlende Verstärkung auf das GPi hat eine Aktivierung des indirekten Weges eine Inhibition des motorischen Thalamus und somit des motorischen Kortex zur Folge (23). Kommt es durch striatale Zellen der direkten Leitungsbahnen zu einer Disinhibition des Thalamus, so verbessern exzitatorische Leitungen durch die thalamokortikale Projektion die Aktivität der motorischen Kommandos. Diese sind repräsentativ für die Aktivität innerhalb des motorischen Kortex und ermöglichen überhaupt erst dessen Ausführung. Die BG agieren damit ähnlich einer Bremsvorrichtung innerhalb konkurrierender motorischer Kommandos. Nur das geeignetste Kommando hat die Möglichkeit, dieses Hindernis zu überwinden und damit die Ausführung der Bewegung zu ermöglichen. Dies hilft funktionell, um einfache motorische Kommandos zusammenzuhalten, bis ein anderes als geeigneter erscheint. Siehe Abbildung (Abb.) 1 für die pathologischen Veränderungen innerhalb der direkten und indirekten Leitungswege im Rahmen des MP.

Abb. 1: Vereinfachte Darstellung der pathologischen Veränderungen infolge der dopaminergen Mangelsituation bei Patienten mit MP. - = Aktivierung. - = Hemmung. - - = Beeinträchtigung durch die Degeneration innerhalb der Pars compacta der SN. DOPA (D1, D2) = Dopamin, wirksam über D1- bzw. D2-Rezeptoren. GABA = Gamma Aminobuttersäure. ACH = Acetylcholin. Modifizierte Grafik nach Klinke und Kollegen (28).



1.2.3 Implizites Lernverhalten als dopaminerg vermittelte Funktion des mesokortikalen Systems

Schon die einfachsten Verhaltensweisen erfordern Entscheidungen anhand der Teilstücke des Informationszugewinnes und der neu gelernten Möglichkeiten. Um überhaupt Entscheidungen treffen zu können bedarf es verschiedene zu berücksichtigende Faktoren, die entsprechend kombiniert und in die unterschiedlichen Umgebungsbedingungen integriert werden müssen. Das mesokortikale System entspringt der VTA und zieht mit seinen dopaminergen Neuronen zur Amygdala und zum Nucleus accumbens sowie zum Hippocampus. Weiterhin projiziert es in Bereiche des PFC, insbesondere in den orbitofrontalen Kortex, den dorsolateralen PFC und den anterioren cingulären Kortex (25). Eine besondere Bedeutung für das implizite Lernverhalten wird für dieses System angenommen, da hier am ehesten die Anpassung an ein sich ständig wechselndes Umfeld stattfindet (29). Für die BG wird eine Beteiligung an der Selektion und Prozessierung sowohl einfacher motorischer wie auch komplexer Handlungsmuster angenommen. Eine besondere Bedeutung hierbei kommt der Unterdrückung aktuell nicht geforderter, unerwünschter Aktivierungsmuster zu (30, 31). Eine insbesondere für die Handlungssteuerung wichtige Unterteilung der dopaminergen Freisetzung stellen die tonische und die phasische Dopaminfreisetzung dar. Die kontinuierliche tonische Freisetzung des Dopamins garantiert ein Grundniveau des Neurotransmitters in sowohl der ventro-striato-präfrontalen als auch in den dorso-striatalen Regionen. Im Gegensatz hierzu stellt die intermittierende, phasische und stimulusabhängige Freisetzung eine rapide Veränderung der Dopaminmenge dar, die ihrerseits Unterschiede zwischen zu erwartender und erhaltender Rückkopplung eines bestimmten Verhaltens darstellt (32, 33).

Der Bezug impliziter Lernprozesse zum mesokortikalen System wirft die Frage auf, inwiefern dieses Lernverhalten von zentralen Kontrollsystemen innerhalb verschiedener Aufmerksamkeitsprozesse abhängig ist. Der Lernerfolg nimmt zum Beispiel deutlich ab, wenn Anforderungen einer geteilten Aufmerksamkeit bedürfen. Während einige Autoren implizite Lernprozesse einem exekutiven Kontrollsystem unterordnen, so argumentieren andere, dass es unterschiedliche Funktionen sind, die konkurrierend dasselbe fronto-striatale Netzwerk nutzen (34-36). Hiernach verbessert eine effektive dopaminerge Substitution zwar das rein motorische Beschwerdebild, beeinträchtigt jedoch zugleich

non-motorische, kognitive Funktionen. Dies wird mit der "Overdose-Theory" erklärt (37). Gotham und Kollegen suggerieren hier, dass diejenige dopaminerge Substitution, die notwendig ist, um den beim MP charakteristischen Mangel innerhalb nigrostriataler Bahnen ausreichend zu substituieren, gleichzeitig zu einer Überdosierung des weitaus weniger betroffenen mesokortikalen Systems und in der Konsequenz zu Dysfunktionen innerhalb dieser Bahnen führt. Entsprechende Befunde für Defizite im Rahmen unterschiedlicher Verhaltensweisen wie Leistungen der Wahrnehmung, der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnisses oder der exekutiven Kontrollfunktionen wurden vielfach bei MP Patienten im Rahmen der applizierten dopaminergen Substitutionstherapie erhoben (37-42).

1.2.4 Wirkung und Nebenwirkungen der dopaminergen Substitution auf motorische und kognitive Funktionen bei Patienten mit Morbus Parkinson

Um ein bestimmtes Verhalten innerhalb dynamischer Umgebungsbedingungen erfolgreich aufrechterhalten zu können, müssen Individuen einerseits aus den Konsequenzen ihrer Aktionen lernen und andererseits die Auswirkungen ihres Verhaltens innerhalb eines gewissen Maßes vorhersagen können. Der Einfluss von Dopamin im Rahmen der Bewegungskontrolle wurde durch die Entdeckung einer direkten Assoziation zwischen der Menge an striataler Depletion und den motorischen Defiziten im Rahmen des MP bereits 1965 beschrieben (43) und zieht bis zum heutigen Tag eine Vielzahl von Experimenten und klinischen Studien nach sich. Ergebnisse führten zu zahlreichen therapeutischen Interventionen, um die Symptome zu mildern und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. So stellt zum Beispiel die Therapie mit L-Dopa neben den direkten Dopamin-Agonisten einen der wichtigsten Bestandteile in der Behandlung des MP dar (17). Es passiert die Blut-Hirn-Schranke über einen aktiven Aminosäureaustausch-Transporter und wird dort weiter zu Dopamin verstoffwechselt. Nur so kann es seine gewünschte pharmakologische Wirkung entfalten. Um den vorzeitigen extraneuralen Abbau des Prodrugs zu verhindern, erfolgt die Einnahme des Präparats in Kombination mit einem peripher wirksamen Decarboxylase-Hemmstoff (44). Bezugnehmend auf Gotham's overdose theory (37) können dopaminerge Medikamente zwar einige kognitive Defizite des MP mildern, gleichzeitig können sie zu einer Einschränkung derjenigen kognitiven Fähigkeiten führen, die von der Intaktheit der BG abhängen (38, 39, 45, 46). Es werden eine Abnahme der Wahrnehmung, der

Aufmerksamkeit und Konzentration, der Sprache, des Arbeitsgedächtnisses und der Exekutivkontrolle beschrieben. Die selektiven kognitiven Beeinträchtigungen werden einer Überdosierung des Dopamins in Regionen der BG zugeschrieben, die von dem Mangel an Dopamin geschont bleiben (37, 38). Die Patienten zeigen sich insbesondere in denjenigen frontallappenabhängigen Aufgaben eingeschränkt, die ein schrittweises Lernen von Stimulus-Antwort-Assoziationen oder ein probabilistisch kategoriales Lernen beinhalten (siehe zum Beispiel „weather prediction task“ (47, 48)), während das deklarative Gedächtnis unbeeinflusst bleibt. Knowlton und Kollegen (47) zeigten, dass Patienten mit MP im Rahmen des inkrementellen Lernens gegenüber Patienten mit mnestischen Defiziten deutlich beeinträchtigt waren, während sie Aufgaben, die lediglich das deklarative Gedächtnis forderten, nahezu ungehindert lösten. Cools und Kollegen beschreiben in ihrer Arbeit ebenfalls unbeeinträchtigte dorso-striatale, präfrontale Kortexschleifen bei gleichzeitiger Beeinflussung ventro-striataler Schaltkreise (46). Während der Dopaminmangel in de novo Patienten auf das Putamen und den dorsalen Anteil des Nucleus caudatus beschränkt zu sein scheint, kommt es erst im Krankheitsverlauf zu Einschränkungen des mesolimbischen Systems und des ventralen Striatums (42).

1.3 Morbus Parkinson

1.3.1 Ätiologie und Pathophysiologie

Erstmals beschrieben wurde die Erkrankung im Jahre 1817 durch den englischen Arzt James Parkinson als „*Shaking Palsy*“ (49). Anfang der 1960er Jahre wurde ein selektives striatales Dopamindefizit als biochemisches Korrelat der Erkrankung nachgewiesen (43). Der MP ist nach dem Morbus Alzheimer die häufigste neurodegenerative Erkrankung mit steigender Prävalenz im Alter (50). Die Pathogenese dieser vergleichsweise häufigen Erkrankung ist bis heute nicht abschließend geklärt. In 5 % der Fälle ist eine monogene Ursache nachvollziehbar, während sich in der überwiegenden Mehrheit der Patienten keine kausalen Mutationen finden lassen und man vielmehr ein Zusammenspiel genetischer und lebensstil- sowie umweltassoziiierter Faktoren annimmt (51).

Die charakteristische Neuropathologie des MP beinhaltet die Degeneration und Atrophie von dopaminergen Zellen innerhalb der Pars compacta der SN und des ventralen Tegmentums (52), jedoch erst bei einem Neuronendefizit von mehr als 50%, da der Dopaminspiegel durch verschiedene Kompensationsmechanismen wie etwa durch die

verstärkte Dopaminsynthese der verbleibenden Zellen bisweilen ausgeglichen werden kann (53, 54). In frühen Stadien der Erkrankung ist der Mangel auf nigrostriatale Regionen beschränkt. Aufgrund der vielfältigen Symptomatik der Erkrankung verstehen wir den MP als Multisystemerkrankung mit einer Neurodegeneration nicht nur des zentralen, sondern auch des peripheren und autonomen Nervensystems.

1.3.2 Motorische und non-motorische Symptome

Zu Beginn der Erkrankung findet der Untergang der dopaminergen Neurone allen voran in den nigrostriatalen Neuronen statt, die aus der Pars compacta der SN in das Putamen und in den Nucleus caudatus projizieren. Die Beeinträchtigung dieses neuronalen Netzwerkes führt zu den für den MP charakteristischen motorischen Defiziten, die durch die dopaminerge Substitutionstherapie behandelt werden können. Die motorischen Kardinalsymptome des MP zeichnen sich durch 1) Bradykinesie, 2) Akinesie, 3) Tremor, 4) Rigor, 5) posturale Instabilität, 6) motorischen Arrest und 7) Dysarthrie aus (55, 56). Auch vegetative Symptome wie Impotenz, Obstipation und vermehrte Speichelproduktion werden von den Patienten angegeben (57, 58). Interessant ist hier, dass autonome Funktionsstörungen bereits Dekaden vor den motorischen Beeinträchtigungen auftreten können (58, 59).

“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: the senses and intellects being uninjured“ (49).

Wie schon durch James Parkinson in seiner Abhandlung über die Schüttellähmung beschrieben, wurde der MP eine lange Zeit als Erkrankung betrachtet, die im Wesentlichen Bewegungsabläufe beeinträchtigt, ohne jedoch Einfluss auf kognitive Funktionen zu haben. In den letzten Jahren rückt allmählich die Einsicht darüber in das Bewusstsein, dass der MP mindestens genauso progrediente Einschränkungen innerhalb kognitiver Leistungen mit sich bringt (60): Depression (61), Demenz (62), Fatigue, Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefizite (63). Durch die Degeneration dopaminergener Neurone im Bereich der VTA, die in verschiedene Regionen des frontalen Kortex projizieren, haben Patienten Schwierigkeiten nicht nur in der Initiierung einer Bewegung, sondern auch in ihrer Fortführung, Kontrolle und Unterdrückung, verursacht

durch kognitive Funktionsstörungen und eingeschränktes implizites Lernverhalten (64-68).

1.3.3 Die Wertigkeit des L-Dopa-Tests in der Diagnostik

Die Diagnose des MP wird hauptsächlich klinisch gestellt. Die Diagnosekriterien sind in den UK Brain Bank Criteria for PD zusammengefasst (55, 56). Die Bestätigung der Diagnose setzt eine Besserung motorischer Symptome nach der dopaminergen Substitution im Rahmen des L-Dopa-Tests um mindestens 30% voraus. Hierfür wird dem Patienten nach einer mindestens 48-stündigen Vorbehandlung mit einem peripher wirksamen Dopamin-Antagonisten zur Vermeidung gastrointestinaler Nebenwirkungen nahrungsmittelunabhängig L-Dopa zusammen mit dem Decarboxylasehemmer Benserazid verabreicht. Alternativ ist die subkutane Applikation von Apomorphin möglich. Sowohl vor der Verabreichung des Medikamentes als auch nach Wirkeintritt erfolgt die klinische Evaluation des Krankheitsverlaufs anhand der Unified PD Rating Scale (UPDRS). Mit dieser Beurteilungsskala werden kognitive und motorische Funktionen, Alltagstauglichkeit und im Verlauf der Krankheit auch Therapiekomplicationen und unerwünschte Nebenwirkungen erfasst (69). Die Stadieneinteilung des MP erfolgt anhand der Skala nach Hoehn und Yahr (70, 71) unter Einbeziehung der Bewegungseinschränkung, des Gleichgewichtes und der Hilfsbedürftigkeit im Alltag.

1.3.4 Morbus Parkinson und implizites Lernverhalten

Bildgebende Untersuchungen anhand durchgeführter SRTT unter gesunden Kontrollprobanden haben ergeben, dass ein verteiltes neuronales Netzwerk kortikaler und subkortikaler Areale in die Wissensakquirierung im Rahmen impliziter Lernprozesse involviert zu sein scheint (72-76). Während das deklarative Gedächtnis klar assoziiert ist mit dem Temporallappen (77), so sind die neuroanatomischen Korrelate die dem impliziten Lernen unterliegen, noch immer nicht gänzlich verstanden. Innerhalb der Studien zum impliziten Lernverhalten von MP Patienten sind die Ergebnisse uneinheitlich. Einerseits wird eine eindeutige Verschlechterung im Lernverhalten der Patienten beschrieben (78-82). Andererseits detektierten Forscher lediglich marginale Defizite innerhalb der impliziten Lernprozesse von MP Patienten (14, 83, 84). Selbst ein weitgehend unbeeinträchtigtes Lernverhalten der Patienten gegenüber altersentsprechenden Kontrollgruppen wurde in der Vergangenheit dokumentiert (85-87).

Meist ist es schwierig zu unterscheiden, ob die nachgewiesenen Defizite durch die Medikation oder aber durch die Krankheit selbst entstehen. Studien, die kognitive Funktionen von MP Patienten vor und nach L-Dopa-Gabe untersuchten, fanden heraus, dass Dopamin kognitive Funktionen wie das Arbeitsgedächtnis, die Entscheidungsfindung oder Aufmerksamkeitsprozesse in Abhängigkeit der gegebenen Aufgabenstellung sowohl verbessern als auch verschlechtern kann (37-39). Ursachen für die diskrepanten Ergebnisse stellen zum einen die Unterschiede innerhalb der Krankheitsschwere (76) und dem Untersuchungszeitpunkt, zum anderen die klinischen Charakteristika der Patienten und die unterschiedlichen Behandlungsschemata dar (88). Hayes und Mitarbeiter (89) zeigten in ihrer Metaanalyse über implizites motorisches Sequenzlernen bei MP Patienten, dass in allen untersuchten Studien im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden Defizite innerhalb des impliziten motorischen Lernens detektiert werden konnten. Wie schon in der Review-Arbeit von Siegert und Kollegen (90) beschrieben, nahmen die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung ihre dopaminerge Dauermedikation ein. Lediglich in vier der 15 untersuchten Studien wurde die Einnahme der dopaminergen Medikation für die Untersuchung unterbrochen. Häufig wurden weder motorische noch kognitive oder krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten beschrieben. In de novo Patienten wurde implizites Lernverhalten bisher nicht untersucht.

Viele Verhaltensstudien übersehen die Menge an der dopaminergen Substitution, die dem Patienten zugeführt wird, und schaffen somit einen Störfaktor für die Interpretation der experimentellen Ergebnisse. Wenn keine Effekte gefunden wurden, werden die Ergebnisse häufig als erfolgreiche Substitution des Dopamins gewertet. Können Effekte dargestellt werden, ist es schwer einzuschätzen, ob diese durch den Dopaminmangel hervorgerufen werden oder in Zusammenhang stehen mit der vorhandenen Dauermedikation. Die unvorhersehbaren Effekte der L-Dopa-Substitution können nur dann gelöst werden, wenn die Krankheitsdauer, die regelmäßige Einnahme der dopaminergen Substitutionstherapie der Patienten sowie die wirklichkeitsabbildenden Handlungsoptionen aus sich gegenseitig bedingender Antwortunterdrückung und Antwortgabe in die Untersuchungen mit einbezogen werden.

1.4 Herleitung und Fragestellung

Implizites Lernverhalten beschreibt das Lernen in Situationen, in denen Personen Strukturen und Abläufe erlernen, ohne dies zu beabsichtigen. Die Paradigmen zum impliziten Lernen bilden dabei zumeist Lernsituationen ab, in denen Menschen scheinbar beiläufig und intuitiv lernen (4, 6). Dieses Lernverhalten führt zu einer Verbesserung der eigenen Leistung, ohne dass eine bewusste Wahrnehmung über die hierfür genutzten Informationen oder den vorangegangenen Prozess der Wissensakquirierung stattfindet (3, 15).

Dopamin ist ein regulierender Neurotransmitter mit hoher Relevanz für sowohl menschliches Lernverhalten als auch für alltägliche Entscheidungsfindungen. Es ist jedoch noch nicht verstanden, welchen Einfluss das biogene Amin auf Verhaltensweisen hat, die dem impliziten Lernverhalten unterliegen. Die Beantwortung dieser Frage ist insbesondere unter den alltäglichen Bedingungen, die ohne eine unmittelbare Rückmeldung ablaufen, von Bedeutung. Eine Modellkrankheit, anhand dessen die dopaminergen Funktionen beispielhaft dargestellt werden können, ist der MP. Verschiedene Studien mit MP Patienten konnten aufzeigen, dass die dopaminerge Substitutionstherapie nicht nur motorische Defizite über lange Krankheitsphasen hinweg lindert, sondern gleichzeitig zu komplexen kognitiven Veränderungen der Patienten führen kann (siehe zum Beispiel (37-41, 45, 46, 91, 92)).

Im Rahmen von Voruntersuchungen (64) wird beschrieben, dass sich Dopamin bei Patienten mit MP in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf implizites Lernverhalten auswirkt. Während die aufgabenbezogenen Leistungen von gesunden Kontrollprobanden und Patienten vor L-Dopa-Einnahme annähernd identisch waren, unterschieden sich beide Gruppen maßgeblich vom Verhalten derselben Patienten nach Verabreichung des Medikamentes. In dem durchgeführten Experiment wurden allen Probanden wiederholt vier gleichhäufig auftretende visuelle Stimuli präsentiert. Einer dieser Stimuli wurde als Zielreiz prädefiniert. Während der Lernbedingung ging dem Zielreiz immer der gleiche Prästimulus voraus (Konditionierungsbedingung). In der nachfolgenden Verlernbedingung wurde diese Prästimulus-Zielreiz-Kopplung für die Patienten unbewusst aufgehoben (Dekonditionierungsbedingung). Die Lernaufgabe wurde unter Anforderungen einer Antwortinitiierung (Go-Aufgabe) sowie einer

Antwortinhibition (NoGo-Aufgabe) untersucht. Patienten vor Medikamenteneinnahme und gesunde Kontrollprobanden zeigten einen Anstieg der Fehlerrate lediglich für die geforderte Handlungsunterdrückung, während im Verlauf der Initiierungsanforderung keine Veränderungen innerhalb der Aufgabenstrategie nachvollziehbar waren. Umgekehrt kam es bei denselben Patienten nach Medikamenteneinnahme lediglich unter Initiierungsanforderungen zu einem Anstieg der Fehlerrate.

Die beschriebenen Ergebnisse werfen die Frage auf, ob erste Effekte bereits bei Diagnosestellung unbehandelter MP Patienten auftreten und entsprechend unabhängig von der Dauer der dopaminergen Substitutionstherapie sind. Wir hypothesierten, dass (i) implizites Lernverhalten von Kontrollprobanden und unbehandelten MP Patienten weitestgehend identisch ist, (ii) während es bei denselben Patienten nach L-Dopa-Substitution zur Veränderung des impliziten Lernverhaltens kommt. (iii) Das Lernverhalten ist abhängig von der Verhaltensanforderung: Inhibition versus Initiierung einer Handlung. In dem hier vorliegenden Experiment bearbeiteten dieselben unbehandelten MP Patienten ohne Medikation und ein weiteres Mal im Rahmen des L-Dopa-Tests sowie eine Gruppe gesunder Kontrollprobanden die oben beschriebene modifizierte Go-NoGo-Lernverhaltensaufgabe. Die Untersuchung von de novo Patienten mit MP ist von großem Interesse, um zeigen zu können, dass nachgewiesene Effekte durch die einmalige dopaminerge Substitution bereits im Frühstadium der Erkrankung entstehen und somit nicht (nur) von der Dauer und Progredienz der Erkrankung abhängen.

2. Material und Methodik

2.1 Die Versuchsteilnehmer

Die Patienten wurden im Rahmen des stationären Aufenthaltes zur Erstdiagnose des MP von einem Neurologen der Charité, Campus Benjamin Franklin (CBF), aufgenommen, untersucht und diagnostiziert. Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt werden: 1) Erstdiagnose eines MP gemäß Brain Bank Criteria (56), 2) Mini Mental State Examination Score (MMSE) > 25, hinweisend auf das Fehlen einer Demenz (93), 3) Beck Depression Inventory Score (BDI) < 16, hinweisend auf eine fehlende klinisch manifeste affektive Störung (94), 4) die Abwesenheit einer / mehrerer neurologischer und / oder psychiatrischer Vorerkrankungen neben dem MP zum Zeitpunkt der Untersuchung, 5) keine Einnahme zentralwirksamer Medikamente, sowie 6) das vorliegende Einverständnis des Patienten (entsprechend dem Ethikvotum EA 4/016/15).

Die an der Untersuchung teilnehmenden Kontrollprobanden wurden im Rahmen einer klinikinternen Ausschreibung rekrutiert. Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt werden: 1) Ausschluss einer neurologischen und / oder psychiatrischen Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung, 2) MMSE > 25, 3) BDI < 16, 4) keine Einnahme zentralwirksamer Medikamente, sowie 5) das vorliegende schriftliche Einverständnis des Patienten.

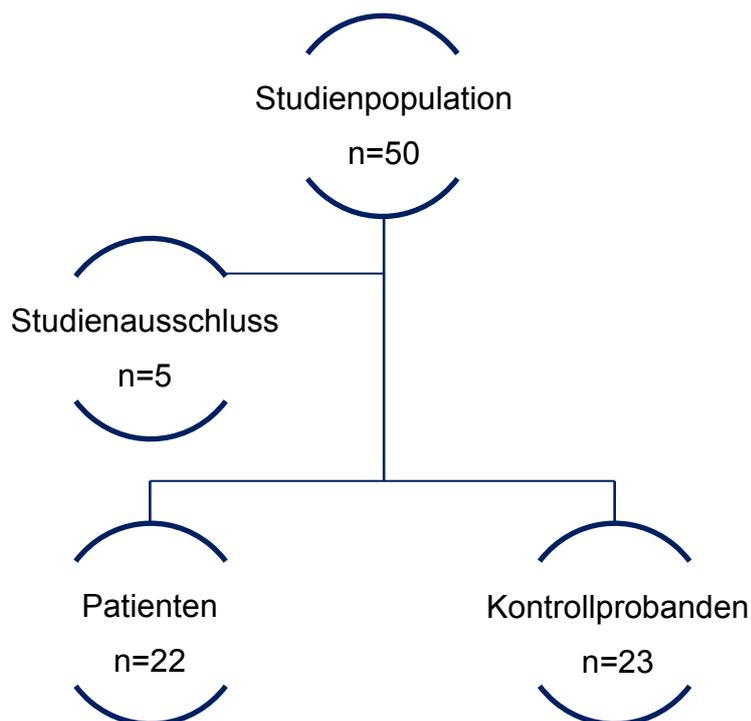
Alle Teilnehmer der Studie wurden sowohl mündlich als auch schriftlich über die Art, den Umfang, die Ziele und den Ablauf des Experiments aufgeklärt. Alle Teilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis mit der Möglichkeit, dieses jederzeit zurückzuziehen. Ein positives Ethikvotum der Charité liegt uns vor (EA 4/016/15).

2.2 Das Paradigma

2.2.1 Probanden

An der Untersuchung nahmen insgesamt 27 an MP erkrankte Patienten und 23 gesunde Kontrollprobanden aus dem Großraum Berlin-Brandenburg teil. Da drei MP Patienten die Untersuchung abbrachen und bei zwei Patienten im Verlauf des stationären Aufenthaltes keine Diagnose eines idiopathischen MP gestellt werden konnte (Studienausschluss), wurden 22 MP Patienten und 23 gesunde Kontrollprobanden in das Experiment eingeschlossen.

Abb. 2: Schematische Darstellung der eingeschlossenen Studienteilnehmer.



2.2.2 Aufbau des Go-/ NoGo Lernparadigmas

Entsprechend der Voruntersuchung von Marzinzik und Kollegen (64) wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge allen Versuchsteilnehmern gleichhäufig auftretende Stimuli in Form von vier unterschiedlichen Symbolen in einem Quadrat (6 x 6 cm) auf einem Computerbildschirm für je 250 Millisekunden präsentiert (siehe Abb. 3). Das Interstimulusintervall lag bei 750 Millisekunden. Einer der vier Stimuli wurde als Zielreiz (im Folgenden Target) prädefiniert. Während der Lern- oder Konditionierungsbedingung ging dem Target ohne das Wissen des Probanden ein prädefiniertes Prästimulus (im Folgenden Precue) voraus. Diese Regel wurde in der Verlern- oder Dekonditionierungsbedingung aufgehoben.

Das Paradigma bestand aus zwei Aufgaben: einer Go- und einer NoGo-Aufgabe. Beide Aufgaben wurden den Teilnehmern fortlaufend in wechselnder Reihenfolge präsentiert. Um etwaige Effekte durch die Abfolge der Aufgabe zu verhindern, bearbeitete etwa die Hälfte der Teilnehmer zuerst die Go-Aufgabe und die andere Hälfte zuerst die NoGo-Aufgabe. In beiden Aufgaben wurden jeweils 800 Stimuli präsentiert. Das Paradigma beinhaltete vier Blöcke, bestehend aus jeweils drei Lernanteilen (L1, L2, L3) und einem Verlernanteil (V) sowie einer Pause nach den einzelnen Blöcken. Die Aufgabenblöcke wurden in vier Durchgängen zu jeweils 200 Stimuli präsentiert. Durch die sich nach jedem Durchgang anschließenden Pausen von jeweils 60 Sekunden trat die Verlernbedingung in jedem Block an einem unterschiedlichen Zeitpunkt innerhalb des Durchgangs ein (siehe Abb. 4). Folglich konnten eine mögliche Vigilanzminderung sowie Konzentrationseinbußen nicht konsequent in der Verlernbedingung auftreten.

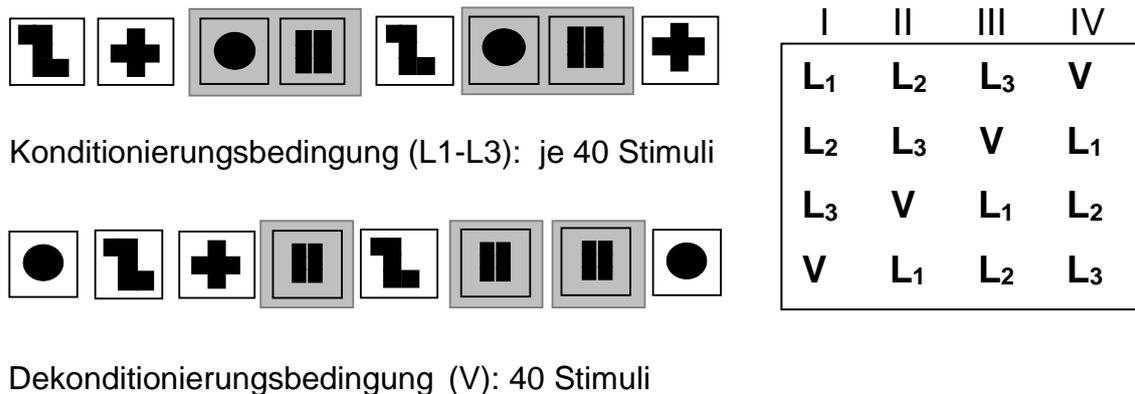
Abb. 3: Die Stimuli (nicht-maßstabgetreu).



2.2.3 Konditionierungs- und Dekonditionierungsbedingung

Im vorliegenden Experiment ging dem Target über eine Sequenz von 120 Stimuli immer derselbe Precue voraus. Nach Ablauf dieser Sequenzabfolge wurde die Kopplung aus Target-auf-Precue über die Dauer von 80 Sequenzen aufgehoben. Innerhalb dieser Sequenzabfolge gingen dem Target alle Non-Targets ungekoppelt voraus (siehe Abb. 4). Dies erfolgte für die Teilnehmer unbewusst. Die Sequenz, die das implizite Lernschema beinhaltete, wurde als *Konditionierungs-* oder *Lernbedingung* bezeichnet. Die Sequenz, in der es zur Aufhebung dieses Lernschema kam, wurde als *Dekonditionierungs-* oder *Verlernbedingung* deklariert.

Abb. 4: Aufbau der Reihenfolge von Konditionierungsbedingung (entsprechend der Lernanteile L1, L2, L3) und Dekonditionierungsbedingung (V) für die Durchgänge I bis IV mit Pausen nach jedem Durchgang modifiziert nach Marzinik und Kollegen (64).



2.2.4 Die Go- und die Nogo- Aufgabe

Während der Go-Aufgabe wurden die Teilnehmer dazu aufgefordert, immer dann mit einem Tastendruck zu reagieren, wenn der Target auf dem Bildschirm erscheint. Nach Erscheinen von einem der Non-Targets sollte kein Tastendruck erfolgen.

Während der NoGo-Aufgabe wurden die Teilnehmer aufgefordert, immer dann mit einem Tastendruck zu reagieren, wenn einer der Non-Targets auf dem Bildschirm erscheint. Nach Erscheinen des Targets sollte hingegen kein Tastendruck erfolgen.

Abb. 5: Das Paradigma bestehend aus einer Go- und einer NoGo-Aufgabe. Modifizierte Grafik nach Marzinik und Kollegen (64).

		Non-Targets		Target
Go-Aufgabe				
				
Nogo-Aufgabe				
				

 = Tastendruck
 = kein Tastendruck

2.3 Ablauf des Experiments

Das Experiment fand sowohl für die Patienten als auch für die Kontrollprobanden in den Räumen der Hochschulambulanz am CBF der Charité statt. Die Patienten wurden im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes in einem Intervall von 48 Stunden zweimalig in randomisierter Reihenfolge getestet. Die eine Hälfte der Patienten bearbeiteten die Aufgabe zuerst im Rahmen des L-Dopa-Tests zur Diagnose des MP und infolge ohne dopaminerge Medikation. Die andere Hälfte absolvierte die Untersuchung in umgekehrter Reihenfolge. Nach einer zweitägigen Vorbehandlung mit insgesamt 60 mg Domperidon wurde den Patienten im Rahmen des L-Dopa-Tests 250 mg L-Dopa / 62,5 mg Benserazid verabreicht. Die Testung erfolgte 45-60 Minuten nach Medikamenteneinnahme, alsbald motorische Effekte auftraten. Diese wurden mittels erneuter Durchführung des motorischen Teils des UPDRS (69) ermittelt. Die Testung der Kontrollprobanden erfolgte nach telefonischer Terminvereinbarung einmalig. Vor Beginn des Experiments wurde sowohl für Kontrollprobanden als auch für unmedizierte Patienten der MMSE, sowie das Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA, siehe zum Beispiel (95)) entsprechend der Ausschlusskriterien durchgeführt. Der BDI wurde zur Erfassung einer affektiven Komorbidität durchgeführt. Zusätzlich wurde die Fatigue Severity Scale (FSS) eines jeden Teilnehmers erhoben (siehe zum Beispiel (96)), um mögliche Variablen bezogen auf Vigilanz und Konzentration zu evaluieren. Mittels Anamnese und ausführlicher körperlicher Untersuchung durch einen im Umgang mit MP erfahrenen Neurologen wurden neurologische und psychiatrische Erkrankungen neben dem MP ausgeschlossen. Die Erhebung einer etwaigen Einnahme zentralwirksamer Medikamente erfolgte anamnestisch. Mittels UPDRS wurde die Schwere der motorischen Betroffenheit der Patienten bestimmt (einmal vor und ein weiteres Mal nach Medikamenteneinnahme). Die Stadieneinteilung des MP erfolgte für Patienten vor Medikamenteneinnahme anhand der Skala nach Hoehn und Yahr (70, 71).

Im Rahmen des darauffolgenden Go- / NoGo Lernparadigmas nahmen die Probanden mit einem Abstand von 1,5 m vor dem Computerbildschirm Platz. Die Diagonale des Bildschirms betrug 17 Zoll. Eine Drucktaste zur Bearbeitung des Experiments wurde an der rechten Armlehne befestigt. Anhand eines Ausdrucks der vier unterschiedlichen Stimuli wurde die Aufgabe für die Patienten möglichst verständlich erklärt. Nach Beantwortung etwaiger Fragen erfolgte jeweils ein Probedurchgang von insgesamt 20

aufeinander folgenden Stimuli. Dieser wurde in die Auswertung nicht mit einbezogen. Eine Wiederholung des Probedurchlaufes war bei keinem Teilnehmer erforderlich.

In einer standardisierten mündlichen Befragung nach Beendigung aller Aufgaben konnte keiner der Teilnehmer ein Signalmuster oder eine Alternanz der Aufgabensequenz explizit wiedergeben. Diese Aussage unterstützt den Umstand, dass die Aufgabenstruktur für alle Teilnehmer unbewusst blieb und implizites, feedback-unabhängiges Lernverhalten für alle Teilnehmer gleichermaßen untersuchbar wurde.

2.4 Statistische Auswertung der Ergebnisse

2.4.1 Grundlagen

Alle Probanden wurden hinsichtlich demographischer Daten, der Ergebnisse innerhalb der klinischen Testung und behavioraler Daten, definiert durch Reaktionszeiten und Fehlerzahlen, innerhalb des von uns konzipierten Paradigmas miteinander verglichen.

Insgesamt wurden drei verschiedene Gruppen, bestehend aus Patienten vor Einnahme des L-Dopas (PRÄ), dieselben Patienten nach L-Dopa-Einnahme (POST) und gesunden Kontrollprobanden (KON), gebildet. Da sich beide Patientengruppen aus demselben Kollektiv zusammensetzten, beinhaltet die statistische Auswertung der klinischen und behavioralen Testergebnisse eine Kombination aus Innersubjektvariablen und Intersubjektvariablen. Die Untersuchung derselben Patienten vor und nach einmaliger L-Dopa-Gabe erfolgte, um eine möglichst genaue Analyse der Dopamin-abhängigen Modulation impliziter Lernleistungen zusammen mit einer umfassenden Bewertung mutmaßlicher Wechselwirkungen der Testfaktoren erfassen zu können.

2.4.2 Neuropsychologische Testungen und demographische Daten

Da Kontrollprobanden und Patienten nicht dasselbe Kollektiv darstellen, wurden für die neuropsychologische Testung wie auch für die erhobenen demographischen Daten Testverfahren für unverbundene Stichproben genutzt. Mittels der Nutzung des Kolmogorow-Smirnoff-Tests sowie der graphischen Einschätzung anhand von Normalverteilungsdiagrammen wurde überprüft, ob eine Normalverteilung angenommen werden kann. Ein Alpha-Level von 5% wurde hierfür angesetzt. War eine

Normalverteilung nicht gegeben, erfolgte der Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test, einer nichtparametrischen Testmethode für zwei unverbundene Stichproben (PAT-KON). Bei gegebener Normalverteilung wurde der Levene-Test auf Fehlervarianzhomogenität angewandt. War diese gegeben, erfolgte der Gruppenvergleich mittels parametrischer Testung, dem Zweistichproben-t-Test für unabhängige, normalverteilte Stichproben. War die Fehlervarianzhomogenität nicht gegeben, erfolgte der Welch-Test zur Gruppenvergleichbarkeit.

Da sich die Patienten vor und nach L-Dopa-Einnahme aus demselben Kollektiv zusammenstellten, erfolgte der Vergleich beider Gruppen mittels Testverfahren für verbundene Stichproben. Auch hier wurde mittels Kolmogorow-Smirnow-Tests für abhängige Variablen sowie der graphischen Einschätzung anhand von Normalverteilungsdiagrammen überprüft, ob eine Normalverteilung vorliegt. Ein Alpha-Level von 5% wurde ebenfalls angesetzt. Bei nicht gegebener Normalverteilung erfolgte der Vergleich mittels Durchführung des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben. War eine Normalverteilung gegeben, erfolgte die Berechnung mittels gepaartem t-Test für zwei verbundene, normalverteilte Stichproben. Bei kategorialen Variablen wurde der Pearson-Chi-Quadrat-Test angewandt. Bei einer Stichprobengröße < 50 erfolgte die Korrektur nach Yates. Bei Zellhäufigkeiten < 5 wurde der exakte Test nach Fisher verwandt.

Sämtliche statistische Berechnungen erfolgten durch das Statistical Package for Social Science Software (SPSS 22.0, SPSS Inc. Chicago, ILL / USA).

2.4.3 Behaviorale Daten

Die statistische Auswertung von Fehlerzahlen und Reaktionszeiten erfolgte für beide Aufgabenbedingungen durch eine ANOVA mit Messwiederholungen. Wir führten getrennte Analysen für die Go-Aufgabe und für die NoGo-Aufgabe durch. Für beide Aufgaben erfolgte die Analyse für Targets und Non-Targets jeweils separat. Die abhängigen Variablen unterschieden sich je nach Aufgabenstellung: während in der Go-Aufgabe (1) Fehlerzahlen nach Erscheinen des Targets, (2) Fehlerzahlen nach Erscheinen der Non-Targets und (3) Reaktionszeiten auf den Target untersucht wurden, so analysierten wir in der NoGo-Aufgabe ebenfalls (4) Fehlerzahlen nach Erscheinen des

Targets, (5) Fehlerzahlen nach Erscheinen der Non-Targets und im Gegensatz zur Go-Aufgabe (6) Reaktionszeiten auf die Non-Targets.

Der Faktor Lernphase stellte innerhalb der Auswertung den vierstufigen Messwiederholungsfaktor (L1, L2, L3, V) dar. Einbezogen wurden vier gleich lange Abschnitte der Konditionierungsbedingung L1, L2, L3 und der Dekonditionierungsbedingung V (à 40 Stimuli, siehe Abb. 4) sowie der Faktor Gruppe, der den dreistufigen Zwischensubjektfaktor (KON, PRÄ und POST) darstellte. Für die Analyse der Non-Target-Stimuli wurde ein zusätzlicher zweistufiger Faktor Fehlertyp (Precue, Neutrals) in die Auswertung mit einbezogen, um eine Vergleichbarkeit zwischen Precue und neutralen Reizen (Neutrals) über den Verlauf der Aufgabenbedingungen hinweg herzustellen.

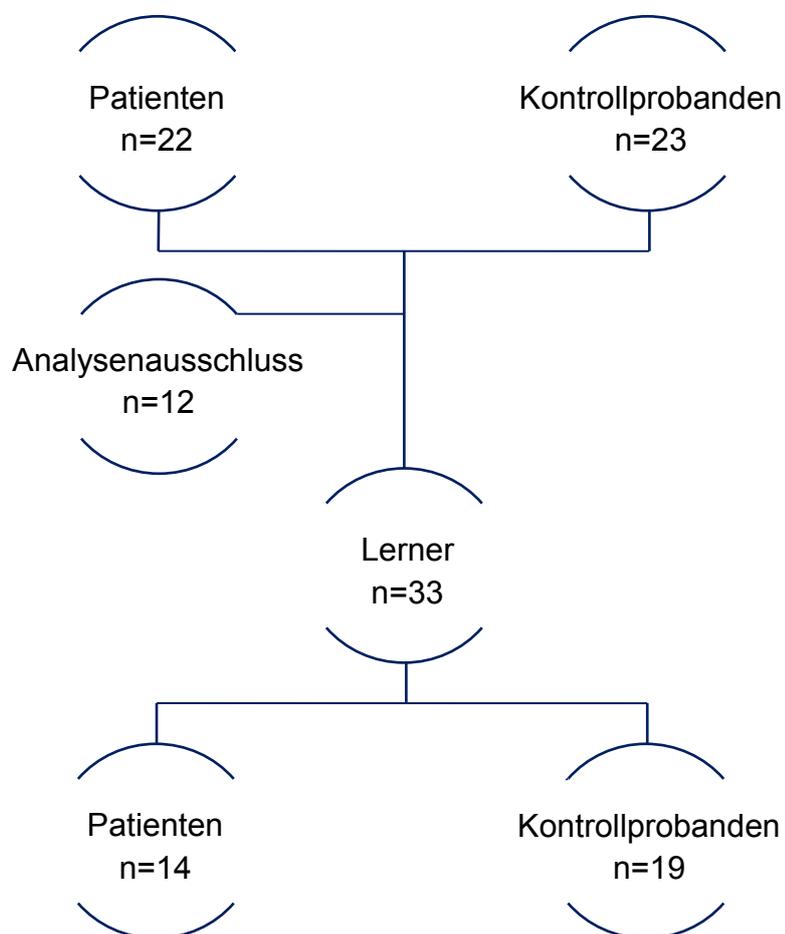
Mittels Durchführung des Levene-Tests erfolgte die Varianzhomogenitätstestung. Da signifikante Interaktionen der erhobenen Verhaltensdaten nicht wie üblich mittels Kruskal-Wallis-Tests, sondern nur mit ANOVAs berechnet werden konnten, erfolgte eine Varianzanalyse auch dann, wenn die Varianzhomogenität und / oder die Normalverteilung der Daten nicht erfüllt wurden. Die Sphärizität wurde mittels Mauchly-Sphärizitätstestung interpretiert. Ergaben sich hier Signifikanzen, erfolgte unter Berücksichtigung des Korrekturfaktors Epsilon die Korrektur der Werte mittels Huynh-Feldt-Korrektur oder Greenhouse-Geisser-Korrektur.

Wurde der Gruppenvergleich anstelle einer Varianzanalyse mit drei Einzeltests durchgeführt, so wurde aufgrund der Alpha-Inflation ein Bonferroni-korrigiertes Alpha von 1,67 verwendet. Ergaben sich signifikante Ergebnisse der Hauptfaktoren einzeln oder in Interaktion miteinander, wurden im Folgenden post-hoc-Tests durchgeführt. Bei der Berechnung von post-hoc Tests nach ANOVA wurde die beschriebene Korrektur ebenfalls angewandt.

Sollte sich in der Gesamtgruppe ein signifikanter Anstieg der Fehlerrate während der Dekonditionierungs- im Vergleich zur Konditionierungsbedingung bei Durchführung der NoGo-Aufgabe darstellen, so wurden in einer zusätzlichen Analyse lediglich diejenigen Kontrollprobanden sowie die Patienten vor L-Dopa-Einnahme involviert, die einen Lerneffekt entsprechend eines Anstieges von zwei Standardabweichungen (+/- 2

Standardabweichungen) der Fehler auf den Target im Rahmen der Verlernbedingung darstellen (Analyseauschluss, siehe Abb. 6). Die definierte Untergruppe wird im Folgenden als „Lerner“ definiert. Bei Übertragen dieser Strategie auf die Go-Aufgabe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Lernern und Gesamtkollektiv im Hinblick auf die Auswertung der behavioralen Daten.

Abb. 6: Schematische Darstellung der in die Subanalyse eingeschlossenen Studienteilnehmer.



3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten der Probanden

Die demographischen Daten der MP Patienten und der Kontrollprobanden sind in Tabelle (Tab.) 1 dargestellt. Die statistische Auswertung der Daten ist in Tab. 2 zusammengefasst. Patienten und Kontrollprobanden unterschieden sich weder hinsichtlich ihres Alters noch in ihrer schulischen Ausbildung voneinander. In der Geschlechterverteilung gab es einen nicht signifikanten Frauenüberschuss innerhalb der Kontrollgruppe. Unter den MP Patienten war die geschlechtliche Verteilung ausgeglichen. Die Händigkeit wurde mit Hilfe des Händigkeitsfragebogens (97) erfasst.

	Patienten	Kontrollprobanden
N	22	23
Alter zum Testungszeitpunkt	66.36 ± 14.36 (35-83)	67.17 ± 10.45 (46-81)
Männlich: Weiblich	11:11	8:15
Absolvierte Bildungsjahre	14.18 ± 2.36 (11-17)	14.78 ± 2.25 (11-17)
Rechts- / Linkshändigkeit	21:1	22:1

Tab. 1: Demographische Daten der MP Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden. N=Anzahl, ± Standardabweichung, () = Spannweite.

	T	DF	Sig. (2-seitig)	Sig. (1-seitig)	Testverfahren	
Geschlecht		1	.302		Pearson-Chi-Quadrat	
Alter	.124	37.76	.902		Welch-Test	
Bildungsjahre	.874	43	.387		T-Test (unabhängige Sp.)	
Händigkeit				1	.744	Exakter Test nach Fisher

Tab. 2: Statistischer Vergleich von Geschlechterverteilung, Alter, Bildungsjahren und Händigkeit zwischen Patienten und Kontrollprobanden. Sig. = Signifikanz. Sp. = Stichproben.

3.2 **Klinische Testung und Fragebögen**

Die Symptombdauer in Jahren sowie das Hoehn und Yahr Stadium wurde innerhalb des Patientenkollektivs einmalig zu Beginn der Untersuchung erhoben. Der UPDRS wurde bei Patienten vor und nach Einnahme des Medikamentes im Rahmen des L-Dopa-Tests sowie einmalig auch bei den gesunden Kontrollprobanden durchgeführt. Die kognitive Untersuchung, die Testung auf das Vorliegen einer manifesten Depression sowie auf das Vorliegen einer Konzentrations- oder Vigilanzstörung erfolgte für die Patienten wie auch für die Kontrollprobanden einmalig im Rahmen der Erstuntersuchung.

3.2.1 **Unterschiede der Patienten gegenüber den Kontrollprobanden**

Erwartungsgemäß waren die Kontrollprobanden gegenüber den Patienten vor (PRÄ) und nach (POST) L-Dopa-Gabe innerhalb der Ergebnisse des durchgeführten UPDRS besser beweglich. Kontrollprobanden erzielten weiterhin einen geringeren Punktwert in den Ergebnissen des BDI. Innerhalb des implementierten MMSE und des FSS konnten keine Unterschiede zwischen den erzielten Ergebnissen innerhalb des Patientenkollektivs gegenüber der Kontrollprobanden nachgewiesen werden. Siehe Tab. 3 und Tab. 4.

3.2.2 **Unterschiede der Patienten vor und nach Einnahme des L-Dopas**

Entsprechend der dopaminergen Wirkung erzielten dieselben Patienten vor Einnahme des L-Dopas einen höheren Punktwert im implementierten UPDRS als nach Medikamentengabe. Siehe auch Tab. 3 und 4.

	Patienten PRÄ/POST	Kontrollprobanden
Krankheitsdauer in Jahren	2.2 (± 2.2)	
Hoehn und Yahr Stadium	2.1 (± 0.6)	
UPDRS	29.5 (± 0.6) / 20.6 (± 8.4)	0.7 (± 1.5)
MMSE	29.2 (± 1.1)	29.4 (± 0.9)
BDI	8.4 (± 5.3)	3.8 (± 3.7)
FSS	34.7 (± 14.5)	27 (± 13.7)

Tab. 3: Klinische Daten und Ergebnisse der im Studienprotokoll festgelegten Tests der gesunden Kontrollprobanden und der Patienten vor (PRÄ) und nach (POST) L-Dopa-Einnahme (\pm Standardabweichung).

	T	DF	Sig. (2-zeitig)	Testverfahren
UPDRS				
KON-PRÄ			.001	Mann-Whittney-U-Test
KON-POST			.001	Mann-Whittney-U-Test
PRÄ-POST			.001	Wilcoxon-Test
BDI				
KON-PRÄ	3.827	43	.001	T-Test (unabhängige Sp.)
MMSE				
KON-PRÄ			.395	Mann-Whittney-U-Test
FSS				
KON-PRÄ	1.796	43	.08	T-Test (unabhängige Sp.)

Tab. 4: Statistische Auswertung der klinischen Testergebnisse zwischen Kontrollen und Patienten vor Einnahme des L-Dopas (KON-PRÄ), zwischen Kontrollen und Patienten nach Einnahme des L-Dopas (KON-POST), sowie zwischen denselben Patienten vor und nach Medikamenteneinnahme (PRÄ-POST).

3.3 Behaviorale Daten

3.3.1 Alle Teilnehmer

3.3.1.1 Fehlerzahlen für die Go- und für die NoGo-Aufgabe

Die Varianzanalyse der Fehlerzahl wurde getrennt für die Go- und die NoGo-Aufgabe mit dem Messwiderholungsfaktor *Lernphase* (L1, L2, L3 und V) sowie dem Gruppenfaktor *Gruppe* (KON, PRÄ, POST) untersucht. Für die Analyse der Fehlerzahlen auf die Non-Targets wurde ein zusätzlicher Faktor *Fehlertyp* (Neutrals und Precue) betrachtet.

Für die NoGo-Aufgabe konnte unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit ein Haupteffekt *Lernphase* [Korrektur durch Huynh-Feldt: $(F(3,192)=14,55; p<.001)$] gefunden werden. Die durchgeführten post-hoc-Tests demonstrierten über alle Gruppen hinaus einen Anstieg der Fehlerzahlen zwischen der Lernbedingung und der Verlernbedingung ($p<.001$).

In der Auswertung der Go-Version fanden wir über alle Teilnehmer hinaus einen Haupteffekt *Lernphase* [$(F(3,192)=7,97; p<.001)$]. Die entsprechend des Haupteffektes implementierten post-hoc Tests lieferten jedoch keine Erklärung für den angenommenen Lerneffekt; es zeigte sich kein Anstieg der Fehlerzahl zwischen Lern- und Verlernbedingung ($p>.9$).

Wenngleich sich ein Haupteffekt für *Gruppe* [$(F(2, 64)=3,33; p<.04)$] zeigte, so sahen wir in den durchgeführten post-hoc-Tests weder Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen ($p=1$), noch zwischen den Kontrollprobanden und den Patienten vor ($p>.1$) oder nach ($p>.05$) L-Dopa-Einnahme.

3.3.1.2 Reaktionszeiten für die Go- und für die NoGo-Aufgabe

Die statistische Untersuchung der mittleren Reaktionszeiten erfolgte durch eine Varianzanalyse mit *Lernphase* als Messwiederholungsfaktor (L1, L2, L3 und V) und *Gruppe* als Gruppenfaktor (KON, PRÄ, POST). Diese wurde getrennt für die mittleren Reaktionszeiten der Antworten auf den Target für die Go-Aufgabe und auf die Non-Targets für die NoGo-Aufgabe untersucht.

In der NoGo-Aufgabe zeigte sich ein Haupteffekt für *Lernphase* [korrigiert nach Huynh-Feldt ($F(3,192)=28,27$; $p<.001$)]. Post-hoc-Tests zeigten einen über die drei Gruppen hinausgehenden Anstieg der Reaktionszeiten innerhalb der Verlernbedingung gegenüber der Lernbedingung ($p<.001$). Zudem ließ sich ein Haupteffekt für den Faktor *Gruppe* [($F(2,64)=3,43$; $p<.04$)] nachweisen. Die Kontrollprobanden zeigten über den Gesamtverlauf der Aufgabe hinweg niedrigere Reaktionszeiten als die Patienten vor ($p<.04$) und nach L-Dopa-Substitution ($p<.03$). Die beiden Patientengruppen unterschieden sich in ihren Reaktionszeiten nicht wesentlich voneinander ($p>.9$).

Die statistische Auswertung der Go-Aufgabe demonstrierte einen Haupteffekt *Lernphase* [korrigiert nach Greenhouse-Geisser ($F(3,192)=64,81$; $p<.001$)]. Wie auch für die NoGo-Aufgabe konnten wir durch die implementierten post-hoc-Tests einen über die drei Gruppen hinausgehenden Anstieg der Reaktionszeiten innerhalb der Verlernbedingung gegenüber der Lernbedingung ($p<.001$) darstellen. Es konnten weiterhin Gruppenunterschiede gefunden werden: Haupteffekt *Gruppe* [($F(2,64)=2,64$; $p<.05$)]. Post-hoc-Tests zeigten unabhängig von der Bedingung eine insgesamt geringere Reaktionszeit der Kontrollprobanden im Vergleich zu den Patienten nach ($p<.02$), aber nicht vor Einnahme des L-Dopas ($p>.09$). Die beiden Patientengruppen unterschieden sich in ihren Reaktionszeiten nicht signifikant voneinander ($p>.5$).

3.3.2 Die „Lerner“

Stellte sich in der Gesamtgruppe ein signifikanter Anstieg der Fehlerrate während der Dekonditionierungs- im Vergleich zur Konditionierungsbedingung ein, so wurden in einer zusätzlichen Analyse diejenigen Kontrollprobanden (n=19) sowie die Patienten vor L-Dopa-Einnahme involviert (n=14), die einen Lerneffekt entsprechend eines Anstieges von mindestens zwei Standardabweichungen (± 2 Standardabweichungen) der Fehler auf den Target innerhalb der Dekonditionierungsbedingung der NoGo-Aufgabe darstellen. Im Folgenden präsentieren wir die statistischen Ergebnisse für beide Aufgaben des Paradigmas durch Einschluss von ausschließlich den so definierten „Lernern“.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung für alle Teilnehmer vergleichend zu den lernenden Teilnehmern hinsichtlich Reaktionsgeschwindigkeiten sowie der Fehler auf den Target und auf die Non-Targets sind nach Geffe et al. (1) modifiziert und in den Tab. 5 und 6 zusammengefasst.

NoGo-Aufgabe	Alle Teilnehmer			Lerner		
	DF	F-Wert	p-Wert	DF	F-Wert	p-Wert
Fehler Target Stimulus						
Lernphase	3,192	14,55	<.001	3,132	22,96	<.001
Gruppe	2,64	0,52	>.6	2,44	0,34	>.7
Gruppe X Lernphase	6,192	1,18	>.3	6,132	2,58	<.021
Fehler Non-Target Stimuli						
Lernphase	3,192	0,19	>.9	3,132	0,74	>.5
Gruppe	2,64	7,09	<.002	2,44	9,31	<.001
Gruppe X Lernphase	6,192	0,65	>.6	6,132	0,58	>.7
Reaktionszeiten Non-Target Stimuli						
Lernphase	3,192	28,27	<.001	3,132	20,37	<.001
Gruppe	2,64	3,43	<.04	2,44	2,10	>.1
Gruppe X Lernphase	6,192	1,02	>.4	6,132	0,81	>.5

Tab. 5: Ergebnisse der ANOVA-Analyse für Fehler auf den Target sowie Fehler und Reaktionszeiten auf Non-Targets für alle Teilnehmer und die Lerner innerhalb der NoGo-Aufgabe.

Go-Aufgabe	Alle Teilnehmer			Lerner		
	DF	F-Wert	p-Wert	DF	F-Wert	p-Wert
Fehler Target Stimulus						
Lernphase	3,192	7,97	<.001	3,132	5,49	<.008
Gruppe	2,64	3,33	<.04	2,44	3,53	<.017
Gruppe X Lernphase	6,192	1,01	>.4	6,132	0,53	>.7
Fehler Non-Target Stimuli						
Lernphase	3,192	0,78	>.5	3,132	0,74	>.5
Gruppe	2,64	0,7	>.4	2,44	0,5	>.6
Gruppe X Lernphase	6,192	0,46	>.8	6,132	0,87	>.5
Reaktionszeiten Target Stimuli						
Lernphase	3,192	64,81	<.001	3,132	50,27	<.001
Gruppe	2,64	2,64	<.05	2,44	1,37	>.2
Gruppe X Lernphase	6,192	0,53	>.7	6,132	1,05	>.3

Tab. 6: Ergebnisse der ANOVA-Analyse für Fehler und Reaktionszeiten auf den Target sowie Fehler auf Non-Targets für alle Teilnehmer und die Lerner innerhalb der Go-Aufgabe.

3.3.2.1 Fehlerzahlen für die NoGo-Aufgabe

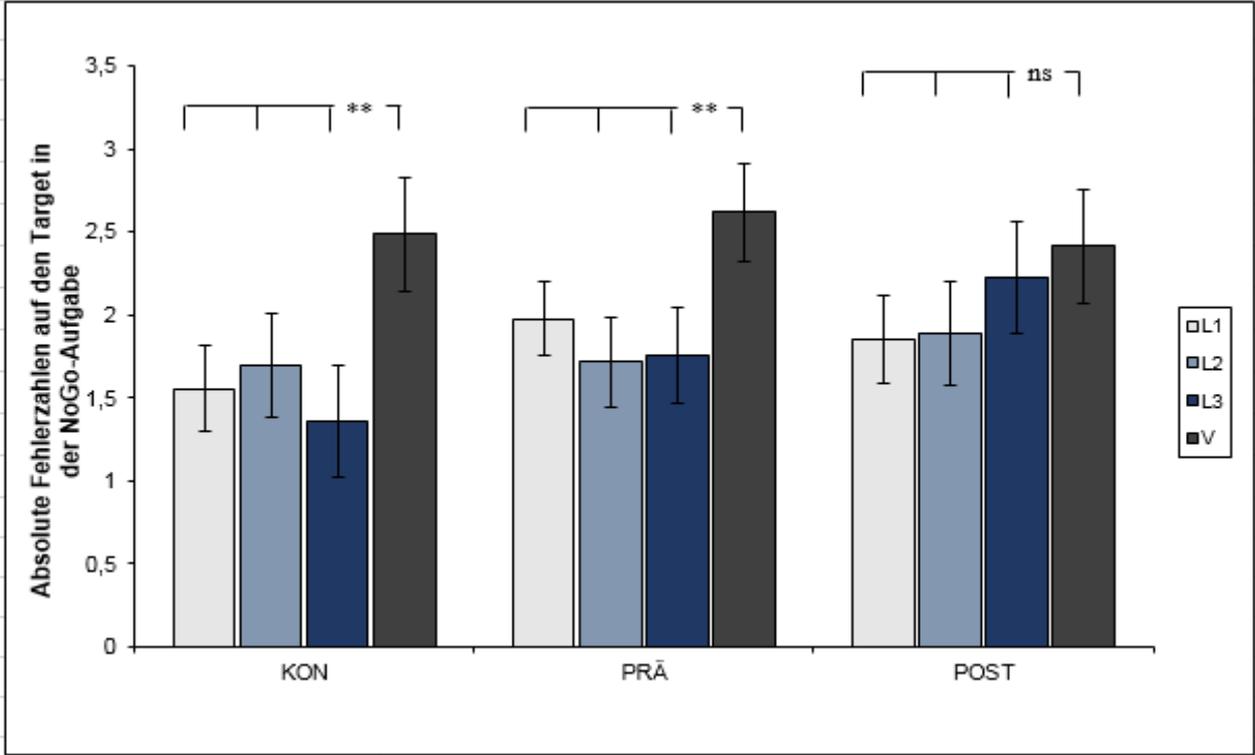
3.3.2.1.1 Fehler auf den Target

Als Fehler auf den Target innerhalb der NoGo-Aufgabe wurde das Drücken nach Erscheinen des Targets gewertet.

Für die NoGo-Aufgabe konnte ein Haupteffekt *Lernphase* [Korrektur durch Huynh-Feldt: (F(3,132)=22,96; $p < .001$)] gefunden werden. Der Effekt konnten durch die Interaktion zwischen den beiden Faktoren *Gruppe X Lernphase* [Korrektur durch Huynh-Feldt: (F(6,132)=2,58; $p < .021$)] modifiziert werden.

Die implementierten post-hoc-Tests zeigten einen Anstieg der Fehlerzahl während der Verlernbedingung im Vergleich zu den Lernanteilen L1, L2 und L3 für die gesunden Kontrollprobanden ($p < .003$, $p < .006$, $p < .001$), sowie für die Patienten vor L-Dopa-Gabe ($p > .001$, $p < .001$, $p < .001$). Dieser Effekt konnte für dieselben Patienten nach Medikamentengabe nicht nachgewiesen werden ($p > .3$, $> .3$, $p = 1$). Siehe nachfolgend Abb.7 basierend auf unserer Vorarbeit (1).

Abb. 7: Absolute Fehlerzahlen auf den Target für die drei Gruppen während der Lern- (L1, L2, L3) und während der Verlernbedingung (V) ± Standard error of the mean (±SEM) innerhalb der NoGo-Aufgabe. ns = nicht signifikant ($p > .05$). ** = signifikant ($p < .001$).



3.3.2.1.2 Fehler auf die Non-Targets

Als Fehler auf einen Non-Target innerhalb der NoGo-Aufgabe wurde das Nichtdrücken nach Erscheinen eines der Non-Targets gewertet.

Für die Analyse der Non-Target-Stimuli wurde ein zusätzlicher zweistufiger Faktor Fehlertyp (Neutrals, Precue) in die Auswertung mit einbezogen, um eine Vergleichbarkeit zwischen den beiden Fehlertypen über den Verlauf der Aufgabenbedingungen hinweg herzustellen.

Für die Fehler auf die Non-Targets ergab sich ein Haupteffekt für den Faktor *Gruppe* [(F(2, 44) = 9,31; p<.001)], der durch die 3-fach-Interaktion *Gruppe X Lernphase X Fehlertyp* modifiziert wurde: [(F(6,132)=2,45; p<.03)]. Ein Haupteffekt für die beiden Faktoren *Lernphase* und *Fehlertyp* konnte nicht nachgewiesen werden: *Lernphase* [(F(3,132)=0,74; p>.5)] und *Fehlertyp* [(F(1,44)=2,31; p>.1)].

Die aufgrund der 3-fach-Interaktion durchgeführten post-hoc-Analysen zeigten eine niedrigere Anzahl an Fehlern (Neutrals und Precue) der Kontrollprobanden gegenüber der Patienten vor L-Dopa-Einnahme (p<.004) und nach Einnahme des L-Dopas (p<.001) über den Gesamtverlauf der Aufgabe hinweg. Siehe hierfür Tab. 7.

Faktor Gruppe: post-hoc-Tests

(I) Gruppe	(J) Gruppe	mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sig.
PRÄ	POST	-.099	.270	1
PRÄ	KON	.865	.252	.004
POST	KON	.964	.252	.001

Tab. 7: Ergebnisse der post-hoc-Tests zu den Fehlerzahlen innerhalb der drei Gruppen (PRÄ, KON, POST) auf die Non-Targets für den Faktor *Gruppe* während der NoGo-Aufgabe.

3.3.2.2 Reaktionszeiten für die NoGo-Aufgabe

Als Reaktionszeiten auf einen Non-Target wurde in der Nogo-Aufgabe das Zeitintervall zwischen dessen Erscheinen und dem folgenden Tastendruck erhoben.

Aus der Analyse der mittleren Reaktionszeiten ergab sich der Haupteffekt *Lernphase* [Korrektur durch Huynh-Feldt: $(F(3,132)=20,37, p<.001)$], modifiziert durch die 2-fach-Interaktion *Fehlertyp X Lernphase* [$(F(3,132)=8,36; p<.001)$]. Ein Haupteffekt *Gruppe* konnte nicht dargestellt werden: [$(F(2,44)=2,10; p>.1)$].

In den post-hoc-Tests fanden wir über alle Lerngruppen hinweg längere Reaktionszeiten innerhalb der Verlernbedingung V verglichen mit den Lernanteilen L1 ($p<.001$), L2 ($p<.001$) und L3 ($p<.001$). Siehe hierfür Tab. 8.

Es ließ sich weiterhin einen Haupteffekt *Fehlertyp* ermitteln: [Korrektur durch Huynh-Feldt: $(F(1,44)=11,02; p<.002)$]. Post-hoc-Tests zeigten hier, dass die Probanden im Verlauf schneller auf den Precue als auf die Neutrals ($p<.002$) reagierten. Siehe hierfür auch Tab. 9.

Faktor Lernphase: post-hoc-Tests

(I) Lernphase	(J) Lernphase	mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sig.
L1	L2	1.935	2.496	.442
	L3	2.858	3.106	.362
	V	-18.498	3.755	<.001
V	L1	18.498	3.755	<.001
	L3	20.433	3.662	<.001
	L3	21.356	3.351	<.001

Tab. 8: Ergebnisse der post-hoc-Tests zu den gruppenübergreifenden Reaktionszeiten auf die Non-Targets während der NoGo-Aufgabe für den Faktor *Lernphase*.

Faktor Fehlertyp: post-hoc-Tests

(I) Precue	(J) Neutrals	mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sig.
Neutrals	Precue	-8.020	2.416	.002

Tab. 9: Ergebnisse der post-hoc-Tests während der NoGo-Aufgabe für den Faktor *Fehlertyp*.

3.3.2.3 Fehlerzahlen für die Go-Aufgabe

3.3.2.3.1 Fehler auf den Target

Als Fehler auf den Target innerhalb der Go-Aufgabe wurde das Nichtdrücken nach seinem Erscheinen gewertet.

Die Analyse zur Auswertung der Fehler auf den Target ermittelte einen Haupteffekt *Lernphase* [$F(3,132)=5,49$; $p<.008$], wobei post-hoc-Tests hierfür keinen Unterschied zwischen der Lernbedingung und der Verlernbedingung ergaben. Daneben fand sich ein Haupteffekt *Gruppe* [$F(2,44)=5,49$; $p<.007$].

Post-hoc-Tests zeigten eine über alle Bedingungen hinausgehend geringere Fehlerzahl der Kontrollprobanden im Vergleich zu den Patienten nach L-Dopa-Gabe ($p<.009$). Siehe hierfür Tab. 10 und Tab.11.

Hauptfaktor Gruppe: post-hoc-Tests

(I) Gruppe	(J) Gruppe	mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sig.
PRÄ	POST	-.050	.063	1
PRÄ	KON	.134	.059	.081
POST	KON	.184	.059	.009

Tab. 10: Ergebnisse der post-hoc-Tests zu absoluten Fehlerzahlen der drei Gruppen auf den Target für den Faktor *Gruppe* im Rahmen der Go-Aufgabe.

Faktor Lernphase: post-hoc-Tests

(I) Lernphase	(J) Lernphase	mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sig.
L1	L2	-0.25	.059	1
	L3	-.175	.061	.037
	V	-.091	.061	.869
V	L1	.091	.061	.869
	L3	.066	.052	1
	L3	-.084	.066	1

Tab. 11: Ergebnisse der post-hoc-Tests zu absoluten Fehlerzahlen innerhalb der drei Gruppen auf den Target während der Go-Aufgabe für den Faktor *Lernphase*.

3.3.2.3.2 Fehler auf die Non-Targets

Als Fehler auf einen der Non-Targets innerhalb der Go-Aufgabe wurde das Drücken nach dessen Erscheinen gewertet.

Es ergaben sich keine signifikanten Veränderungen für die Fehler auf Non-Targets zwischen der Lern- und der Verlernbedingung: *Lernphase* [(F(3,132)=0,74; p>.5)]. Weiterhin konnten wir keine Gruppenunterschiede demonstrieren: *Gruppe* [(F(2,44)=0,5,p>.6)].

3.3.2.4 Reaktionszeiten für die Go-Aufgabe

In der Analyse zeigte sich ein Haupteffekt für *Lernphase* [Korrektur durch Greenhouse-Geisser: $(F(3,132)=50,27; p<.001)$].

Die post-hoc-Tests ergaben, dass sich die Reaktionszeiten für die drei Lernanteile L1 ($p<.001$), L2 ($p<.001$) und L3 ($p<.001$) von der Verlernbedingung unterschieden. Siehe hierfür Tab. 12. Der Haupteffekt *Gruppe* [$(F(2,44)=1,37; p>.2)$] sowie die Interaktion *Lernphase X Gruppe* [$(F(6,132)=1,05; p>.3)$] zeigten sich nicht signifikant.

Faktor Lernphase: post-hoc-Tests

(I) Lernphase	(J) Lernphase	mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sig.
L1	L2	1.394	1.652	1
	L3	.790	1.806	1
	V	-22.283	2.706	<.001
V	L1	22.283	2.706	<.001
	L3	23.677	2.761	<.001
	L3	23.073	2.890	<.001

Tab. 12: Ergebnisse der post-hoc-Tests zu den Reaktionszeiten auf den Target für die drei Gruppen während der Initiationsbedingung für den Faktor *Lernphase*.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorgelegten Arbeit untersuchten wir den Einfluss der einmaligen L-Dopa-Gabe auf implizites Lernverhalten in neudiagnostizierten, bisher nicht behandelten Patienten mit MP. Hierfür nahmen dieselben Patienten vor und nach erstmaliger dopaminergem Substitution an einer modifizierten Go-NoGo-Verhaltensaufgabe teil. Implizites Lernverhalten wurde anhand von Reaktionszeiten und Fehlerzahlen gemessen. Beide Aufgaben bestanden jeweils aus zwei Bedingungen: einer Konditionierungs- oder Lernbedingung und einer Dekonditionierungs- oder Verlernbedingung. Während dem prädefinierten Target innerhalb der Konditionierungsbedingung stets ein Precue vorausging und die Teilnehmer so die Möglichkeit hatten, das Aufgabenschema implizit zu erlernen, wurde diese Kopplung im Rahmen der darauffolgenden Dekonditionierungsbedingung aufgehoben. Entsprechend erwarteten wir bei wegfallender Kopplung einen Anstieg der Fehlerrate und der Reaktionszeiten unter der Voraussetzung eines intakten Lernverhaltens. Die behavioralen Daten der Patienten vor und nach L-Dopa-Gabe wurden mit denen gesunder Kontrollprobanden verglichen.

Während das Antwortverhalten der Kontrollprobanden mit dem Verhalten der Patienten vor Einnahme des L-Dopas für beide Aufgaben übereinstimmte, unterschieden sich dieselben Patienten nach L-Dopa-Gabe in ihrem impliziten Lernverhalten von den Kontrollprobanden immer dann, wenn eine selektive motorische Handlungsunterdrückung gefordert war (NoGo-Aufgabe). Für die Initiierung einer Aktion konnten keine lernspezifischen Unterschiede zwischen den drei Gruppen nachgewiesen werden (Go-Aufgabe).

Die Ergebnisse lassen sich als Hinweis darauf verstehen, dass die einmalige dopaminerge Substitution implizites Lernverhalten innerhalb der Gruppe der an MP erkrankten Patienten maßgeblich beeinflusst. Die Beeinflussung scheint jedoch abhängig von der gegebenen Aufgabenstellung: Inhibition versus Initiierung einer Handlung.

4.2 Fehlerzahlen und Reaktionszeiten in der Go-Aufgabe

Unter der Voraussetzung eines intakten Lernverhaltens erwarteten wir im Rahmen der Go-Aufgabe eine Veränderung der Aufgabenperformanz für die gesunden Kontrollprobanden wie auch für die L-Dopa naiven MP Patienten im Sinne eines Anstieges von Reaktionszeiten und Fehlerzahlen für die Verlernbedingung, da hier das während der Lernbedingung implizit akquirierte Kopplungsschema aufgelöst und für die Teilnehmer nicht mehr länger nutzbar ist. Für dieselben Patienten nach erstmaliger dopaminerger Substitution erwarteten wir keine Veränderung der Aufgabenperformanz zwischen Lern- und Verlernbedingung, da wir annahmen, dass die Patienten in ihrem impliziten Lernverhalten eingeschränkt sind und entsprechend nicht in der Lage waren, das konstruierte Paradigma von Beginn an überhaupt erst zu erlernen.

Anders als erwartet konnten wir unter Anforderungen der Handlungsausführung für sowohl die Kontrollprobanden als auch für die Patienten vor und nach L-Dopa-Gabe einen Anstieg der Reaktionszeiten auf den Target während der Verlernbedingung im Unterschied zur Lernbedingung nachvollziehen. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass alle Teilnehmer das Lernschema implizit erlernten und so von der Kopplung zwischen Target und Precue profitierten. Es ist anzunehmen, dass die einmalige L-Dopa-Gabe keinen Einfluss auf das Lernverhalten der de novo Patienten im Rahmen der Initiierung einer Handlung zu haben scheint. Im Rahmen der Dekonditionierungsbedingung war darüber hinaus für keine der drei Teilnehmergruppen ein Anstieg der Fehler auf den Target im Sinne eines Auslassens auf die geforderte motorische Antwort zu demonstrieren. Es ergaben sich weiterhin keine signifikanten Veränderungen für die Fehler auf Non-Targets zwischen den beiden Bedingungen im Sinne eines Tastendruckes auf die aktuell nicht geforderte Antwort.

In Aufgaben, in denen auf Grundlage aufgehobener Konditionierungsregeln ein reaktionszeitbezogenes Antwortverhalten verlangt wird, ist ein Anstieg der Rate an falschen Handlungsentscheidungen entsprechend eines „speed-accuracy-tradeoff’s“ (98) zu erwarten. Der ausbleibende Anstieg der Fehlerzahlen während der Dekonditionierungsbedingung unter der Voraussetzung einer gleichzeitigen Verlängerung der Reaktionszeiten kann übertragend auf unsere Ergebnisse als Hinweis darauf verstanden werden, dass die Aufgabe für alle Gruppen einfach genug war, um

nach Auflösen des Kopplungsschemas ein adäquates Antwortverhalten allein durch einen Anstieg der Reaktionszeiten zu bewahren. Das „Sequential Sample Model“ besagt, dass innerhalb von Entscheidungskonflikten zwischen zwei oder mehr geschwindigkeitsabhängigen Reaktionsmöglichkeiten so viele für die Entscheidung notwendige Informationen gesammelt werden, bis die Menge an Beweisen vorhanden ist, um eine der möglichen Optionen zu wählen (1, 99). Die Aufgabenleistung wird als abhängig von der Reaktionszeit und der Menge an vorhandenen Informationen beschrieben. Übertragen auf die Go-Aufgabe waren die implizit erlernten Strategien ausreichend, um für alle Teilnehmer eine adäquate Aufgabenperformanz zu gewährleisten. Somit waren die Kompensationsmechanismen auch für die de novo Patienten nach L-Dopa-Gabe noch intakt.

Gamble et al. (100) nutzten eine „Triplets Learning Task“ um implizites Lernverhalten in MP Patienten zu untersuchen. Es konnte so demonstriert werden, dass hippocampal-abhängiges implizites Lernverhalten in MP Patienten intakt erscheint, während striatal-abhängiges Lernen eingeschränkt ist. Dementsprechend scheinen Defizite in der Ablaufplanung striatalen Beeinträchtigungen geschuldet, während andere Hirnareale in der Lage sind, diese Defizite zu kompensieren. Übertragen auf unsere Ergebnisse unterstreicht diese Studie die Annahme, dass de novo MP Patienten mit einer kurzen Krankheitsdauer in der Lage sind, die dopaminergen Veränderungen durch zum Beispiel eine effiziente hippocampale Leistung zu kompensieren, insofern die Initiierung einer Handlung gefordert wird. In späteren Krankheitsstadien sind die Patienten nach dopaminergem Substitution nicht länger fähig, die progressiven striatalen Beeinträchtigungen auszugleichen (1, 100).

Unterstützend zu dieser Annahme zeigten Marzinzik und Kollegen in einer Vorarbeit aus 2011, dass die hier getesteten, langjährig dopaminerg substituierten MP Patienten im Rahmen der Go-Aufgabe die in der Konditionierungsbedingung erreichte Antwortgenauigkeit während der Dekonditionierungsbedingung trotz verlängerter Reaktionszeiten nicht aufrechterhalten konnten und stattdessen das zuvor erlernte Antwortschema fortführten (64).

4.3 Fehlerzahlen und Reaktionszeiten in der NoGo-Aufgabe

Wie bereits für die Initiierung einer Aktion (siehe 4.2) angenommen, erwarteten wir für die NoGo-Aufgabe eine Veränderung der Aufgabenperformanz gesunder Kontrollprobanden und MP Patienten vor Einnahme des L-Dopas für die Verlernbedingung, während wir für dieselben Patienten nach erstmaliger dopaminerger Substitution keine Veränderungen zwischen beiden Bedingungen annahmen. Entsprechend unserer Hypothese zeigten für die NoGo-Aufgabe sowohl Kontrollprobanden als auch MP Patienten vor Medikamenteneinnahme einen signifikanten Anstieg der Fehlerrate gegenüber dem Target im Sinne eines nicht geforderten Tastendruckes während der Dekonditionierungsbedingung im Vergleich zur Konditionierungsbedingung. Im Unterschied zeigten dieselben Patienten nach Einnahme des Medikamentes keine Veränderungen der Fehlerrate im Rahmen der Dekonditionierungsbedingung. Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit sahen wir einen über die drei Gruppen hinausgehenden Anstieg der Reaktionszeiten während der Verlernbedingung. Trotz einer Verlängerung der Reaktionszeiten konnten Patienten vor L-Dopa-Einnahme und Kontrollprobanden ihr Fehlerverhalten gegenüber dem Target nicht beibehalten. Für die Fehler auf die Non-Targets zeigte sich eine niedrigere Anzahl an Fehlern der Kontrollprobanden gegenüber den Patienten vor und nach L-Dopa-Einnahme über den Gesamtverlauf der Aufgabe hinweg, hinweisend auf ein selektives Antwortverhalten der Teilnehmer auf den Target.

Übertragen auf die konkrete Aufgabenstellung und unter Berücksichtigung der „speed-accuracy-tradeoff's“ würde der Anstieg der Fehlerzahl auf den Target in der Nogo-Aufgabe für Kontrollprobanden und Patienten vor Medikamenteneinnahme bedeuten, dass sich eine akkurate Aufgabenperformanz selbst auf der Grundlange verlängerter Reaktionszeiten innerhalb der Verlernbedingung nicht aufrecht erhalten ließ. Es ist anzunehmen, dass beide Teilnehmergruppen in der Lage waren, das gegebene implizite Lernschema während der Konditionierungsbedingung zu internalisieren. Da das gelernte Schema nicht auf die Dekonditionierungsbedingung angewendet werden konnte, benötigten die Teilnehmer mehr Zeit, um eine neue Verhaltensstrategie zu entwickeln. Gleichzeitig nahm die Fehlerrate für beide Gruppen zu. Unter Inhibitionsanforderungen kam es aufgrund der höheren Anforderung an den Teilnehmer zu einem Anstieg der Rate falscher Handlungsentscheidungen für sowohl Kontrollprobanden als auch für de novo

Patienten vor erstmaliger dopaminergem Substitution, sobald der Vorteil der im Rahmen der Lernbedingung erlernten Handlungsstrategien weggefallen ist.

Die Patienten nach Medikamenteneinnahme zeigten eine Aufrechterhaltung ihres Antwortverhaltens über die gesamte Aufgabe hinweg, darauf hindeutend, dass diese Gruppe nicht in der Lage war, die Aufgabenstruktur im Rahmen der Lernbedingung überhaupt erst zu erlernen. Entsprechend konnte diese Teilnehmergruppe unter Bedingungen der Handlungsunterdrückung den Vorteil des Sequenzlernens aufgrund des eingeschränkten impliziten Lernverhaltens nicht adäquat nutzen. Der ausbleibende Fehleranstieg der substituierten Patienten ist gut zu vereinen mit früheren Studien, die einen negativen Effekt dopaminergem Substitution auf Inhibitionslernen demonstrieren konnten (40, 64).

In der Studie von Marzinzik und Kollegen zeigten sich für die NoGo-Aufgabe innerhalb der Patientengruppe nach Einnahme des L-Dopas ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Fehlerzahlen zwischen Konditionierungs- und Dekonditionierungsbedingung. Auch in späteren Krankheitsstadien lernen die Patienten nach Substitution unter Voraussetzungen einer selektiven Inhibition im Sinne einer Unterdrückung des geforderten Tastendrucks auf einen Zielreiz weniger als unmedizierte Patienten und gesunde Kontrollprobanden.

Für die Fehlerzahl auf die Non-Targets zeigt sich für keine der drei Gruppen eine Veränderung zwischen Lern- und Verlernbedingung im Sinne eines Nicht-Drückens auf eine geforderte Antwort. Interessanterweise reagieren alle Teilnehmer über den Verlauf der Aufgabe hinweg schneller auf den dem Target vorausgehenden Precue als auf die neutralen Reize. Dies könnte dahingehend verstanden werden, dass die Kopplung zwischen dem Target und dem Precue diesen Non-Target zu einem selektiven Reiz bestimmt, der die Aufgabenteilnehmer unter Voraussetzung eines impliziten Erlernens des Kopplungsschemas einen Performanzvorteil generieren lässt.

4.4 Einordnung der Ergebnisse in das Konzept dopaminerg vermittelten impliziten Lernverhaltens

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die einmalige dopaminerge Substitution implizites Lernverhalten in de novo MP Patienten unter Inhibitionsanforderungen beeinflusst. Für die Patienten nach L-Dopa-Gabe waren wir in der Lage, eine medikamenteninduzierte Einschränkung des impliziten Lernverhaltens zu demonstrieren. Unter Initiierungsanforderungen gelang es uns nicht, eine unterschiedliche Performanz derselben Patienten vor und nach der dopaminergen Substitution nachzuweisen. Schlussfolgernd beeinflusst die dopaminerge Verfügbarkeit implizite Lernleistungen in Abhängigkeit der gegebenen Aufgabenstellung: die Medikamentengabe schwächt das Lernverhalten unter der Anforderung einer selektiven Inhibition, während sich das habituelle Verhalten im Rahmen der Handlungsinitiierung verstärkt.

Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse innerhalb beider Aufgaben könnte in dem vergleichsweise niedrigen Anforderungsniveau der Go-Aufgabe gegenüber den Partizipierenden liegen. Es wurde in lediglich einem Viertel der in der Aufgabe präsentierten Stimuli ein Tastendruck gefordert, während er im Rahmen der NoGo-Aufgabe nach Erscheinen der Non-Targets in drei Viertel der Aufgabe erfolgen sollte. Die Anforderung an die Antwortgenauigkeit und an das implizite Lernverhalten der Patienten könnten während der Go-Aufgabe wesentlich geringer sein und aufgrund der vorhandenen Kompensationsmechanismen der de novo Patienten weiterhin erhalten. Die erheblich höhere Fehlerzahl innerhalb der NoGo-Aufgabe gegenüber den Fehlern in der Go-Aufgabe deutet auf eine potentielle Kohärenz zwischen dem Schwierigkeitsgrad und der Anforderung an die geforderte Handlung hin: einmal internalisierte Verhaltensweisen können nicht adäquat kontrolliert werden, sobald ein hoher kognitiver Aufwand gefordert wird um die Aufgabe zu bewältigen. Wenn nun aber ein niedrigerer kognitiver Aufwand gefordert wird, so können die kognitiven Ressourcen adäquat mobilisiert werden. Die erhobenen Ergebnisse rechtfertigen die Annahme, dass Patienten vor Einnahme des L-Dopas nicht nur in ähnlicher Weise wie gesunde Kontrollprobanden lernten, sondern auch ähnliche Kompensationsmechanismen im Sinne verlängerter Reaktionszeiten verwendeten. Im Unterschied kam es bei denselben Patienten nach Einnahme des L-Dopas unter Inhibitionsanforderungen aufgrund eines beeinträchtigten Lernverhaltens

des Kopplungsschemas zu keiner Veränderung der Fehlerrate. Ein Wegfall des Lernvorteils während der Verlernbedingung führte nicht wie bei unmedizierten Patienten und gesunden Kontrollprobanden zu einem Anstieg der Fehlerzahlen sondern zur Beibehaltung des über den gesamten Aufgabenverlauf partizipierten Antwortverhaltens.

Die beschriebene Inkonsistenz zwischen dopaminerger Substitution und Aufgabenleistung steht in Übereinstimmung mit Gotham`s Overdose Theory (37). Entsprechend scheinen die weniger betroffenen mesokortikalen Strukturen bei gleichzeitigem Ausgleich des Dopaminmangels im nigrostriatalen System durch die externe L-Dopa-Gabe überstimuliert zu werden. Die Folge ist eine dopaminerge Dysbalance innerhalb unterschiedlicher striataler Regionen (37, 39, 46). Durch die Substitution scheinen die Dopaminlevel im dorsalen Striatum erfolgreich wiederhergestellt zu sein, während sie gleichzeitig zu einer Überstimulation ventraler Strukturen führen könnten. In der Konsequenz führen medizierte Patienten Aufgaben, die von Strukturen abhängen, welche einen starken Dopaminmangel aufweisen, besser aus als diejenigen Aufgaben, die von weniger stark betroffenen Strukturen abhängen. Evidenz für diese Ergebnisse kommt von verschiedenen Studien (38, 101).

Insgesamt zeigten die Patienten nach L-Dopa-Einnahme für beide Aufgaben tendenziell längere Reaktionszeiten als die Kontrollprobanden. Gephstein und Kollegen (102) untersuchten in ihrer Studie die Schlüsselrolle von Dopamin für ein erfolgreiches Verhalten in dynamischen Umgebungen und schlussfolgerten, dass dieses Verhalten nur dann aufrechterhalten werden kann, wenn Organismen in der Lage sind, aus den Konsequenzen ihres Handelns zu lernen und Handlungsergebnisse vorherzusagen. Es wird angenommen, dass tonische Dopamin-Werte im dorsalen Striatum teilweise eine normale Bewegung ermöglichen, indem sie die Empfindlichkeit gegenüber der energetischen Kosten einer Bewegung kodieren und so ein implizites motorisches Signal für die Bewegung bereitstellen. Patienten mit MP und gesunde Kontrollprobanden führten schnelle sequentielle Bewegungen aus, die mit unterschiedlichen Risiken und unterschiedlichen Energiekosten verbunden waren. Unter Bedingungen, die mit einem geringen motorischen Aufwand verbunden sind, partizipierten die Patienten ähnlich zu gesunden Teilnehmern. Stieg der motorische Aufwand, sank umgekehrt die Leistung der Patienten unterhalb des Niveaus der gesunden Teilnehmer. Die Ergebnisse demonstrieren, dass die Fähigkeit zur effizienten Planung vom energetischen Aufwand

der Aktion abhängt und dass diese Wirkung auf das Handeln durch Dopamin vermittelt wird (102). Wie schon von Mazzoni et al. in ihrer Bradykinesie-Hypothese suggerierten, so scheint das motorische System einen eigenen Schaltkreis zu haben, der die Aktionskraft kontrolliert und durch die von den Teilnehmern wahrgenommenen Energiekosten einer Bewegung moduliert wird (103). Die langsamen Bewegungen bei MP Patienten könnten damit einen Hinweis dafür liefern, energetisch kostbare Bewegungen im Sinne eines Kompensationsmechanismus für die verminderte Genauigkeit der Bewegung in Assoziation mit dem Parkinsonismus durchzuführen. Die Patienten bevorzugen langsame Bewegungen eher, als dass sie Fehler machen bei schnelleren Zielbewegungen oder schlimmer, die Bewegungen gar nicht ausführen können.

4.5 Limitationen

Die dargestellten Ergebnisse müssen hinsichtlich verschiedener Einschränkungen interpretiert werden. Die Zahl der eingeschlossenen Patienten reichte nicht aus für die Analyse von Subgruppen. Es ist zukünftig eine größere Stichprobe notwendig, um Gruppenunterschiede nach weiteren Kriterien wie Lateralisierung oder Parkinsontyp präziser zu beurteilen.

Weiterhin sollte die neuropsychometrische Testbatterie noch erweitert werden (zum Beispiel (104)), um Lernleistungen mit kognitiven Fähigkeiten wie beispielsweise exekutiver Kontrolle oder Visuokonstruktion vergleichbarer zu machen.

Beide Aufgaben wurden relativ leicht konstruiert und die teilnehmenden MP Patienten waren aufgrund der kurzen Dauer der Erkrankung nur schwach in ihrer motorischen Leistung betroffen. Signifikante Unterschiede werden in späteren Stadien der Erkrankung nachgewiesen (64). Der nächste Schritt sollte eine Anpassung des Schweregrades insbesondere im Rahmen der Go-Aufgabe beinhalten, um durch eine erhöhte Fehlerrate und verlängerte Reaktionszeiten dezidiere Aussagen hinsichtlich des impliziten Lernverhaltens treffen zu können. In den durchgeführten Untersuchungen lassen sich lediglich Aussagen über die behaviorale Leistung der Teilnehmer gemessen an Reaktionszeiten und Anzahl der Fehler machen. Um Veränderungen innerhalb neuronaler Aktivität zu detektieren sind sich anschließende, bildgebende und elektrophysiologische Verfahren von großem Interesse. Baglio und Kollegen (105) initiierten in ihrer MRT-Studie ebenfalls ein Go-NoGo-Paradigma um etwaige

bildmorphologische Unterschiede in Patienten mit MP im Anfangsstadium nachzuweisen. Für die NoGo-Untersuchung sahen die Kollegen eine vermehrte Aktivität innerhalb des PFC und der BG während die Aktivität innerhalb des okzipitalen Kortex vermindert war. Rubia et al. (106) suggerierten bereits Jahre zuvor, dass die BG eine wichtige Rolle innerhalb der Prozessierung von Antwortselektion und motorischer Inhibition spielt. Ein weiterer Schritt wäre die Einbindung bildgebender sowie elektrophysiologischer Verfahren, um die funktionellen und neuroanatomischen Veränderungen besser nachvollziehen zu können.

4.6 Klinischer Nutzen und Ausblick

Lernen ist ein fortlaufender Prozess, in dem versucht wird, eine optimale Anpassung an die Umwelt zu erreichen - in unserem Experiment die Anpassung an die Eigenschaften einer nicht-Feedback basierten, implizit vermittelten Lernaufgabe. Dopamin ist dafür bekannt, implizites Lernverhalten zu beeinträchtigen (37-39, 107, 108). Studien, die kognitive Funktionen von MP Patienten vor und nach L-Dopa-Gabe untersuchten, fanden heraus, dass Dopamin Lernverhalten in Abhängigkeit der gegebenen Aufgabenstellung sowohl verbessern, als auch verschlechtern kann (siehe zum Beispiel (37-39)). Ursachen für die diskrepanten Ergebnisse stellen einerseits die Unterschiede innerhalb der Krankheitsschwere (76), in Abhängigkeit der Behandlungsstrategien und dem Untersuchungszeitpunkt, sowie der klinischen Charakteristika der Patienten dar (88).

In ihrer Metaanalyse beschreiben Hayes und Mitarbeiter (89), dass implizites Lernen notwendig ist für eine erfolgreiche Rehabilitation. Um funktionelle Aufgaben suffizient lösen zu können benötigt es die Wiederholung von Bewegungsabläufen und Strategien. Das Bewusstsein darüber, dass MP Patienten in ihren impliziten motorischen Lernvorgängen eingeschränkt sind, erlaubt Therapeuten und Ärzten alternative Lösungsvorschläge wie explizite Instruktionsanweisungen oder zusätzliche Übungseinheiten (109-111). Unter der Bedingung der Handlungsunterdrückung verlieren die Patienten nach L-Dopa-Gabe den Vorteil des Sequenzlernens. Die Folge ist ein schlechteres Inhibitionslernen. Für den klinischen Alltag bedeutet das die eingeschränkte Unterdrückung begonnener Bewegungen oder Gedanken. Therapeutische Möglichkeiten sind die explizite Aufgabenstellung. Diese Annahme wird durch Pascual-Leone und Kollegen (87) gestützt: in ihrer Studie untersuchten sie explizites und implizites

Lernverhalten in MP Patienten. Ergebnisse zeigen, dass die Patienten in implizit gegebenen Aufgabenstellungen gegenüber gesunden Kontrollprobanden deutlich beeinträchtigt waren, während sie in expliziten Fragestellungen durch die Nutzung deklarativer Gedächtnisinhalte deutlich bessere Ergebnisse erzielten und im Rahmen von Mehrfachversuchen eine stetige Lernkurve entwickelten.

Kognitive Dysfunktionen sind unumstritten eines der non-motorischen Symptome, welche die Lebensqualität der MP Patienten maßgeblich beeinflussen. Während die dopaminerge Substitutionstherapie hauptsächlich auf die Linderung der motorischen Symptome abzielt, entstehen einige der non-motorischen Symptome überhaupt erst durch ebenjene Substitution. Um differenzieren zu können, ob die nachgewiesenen Effekte durch die dopaminerge Medikation oder aber durch die Erkrankung selbst zustande kommen, ist die in dieser Arbeit durchgeführte Untersuchung an unbehandelten, de novo Patienten mit MP von großem Interesse. Hier zeigen wir, dass implizites Lernverhalten von MP Patienten bereits durch die einmalige dopaminerge Substitution modulierbar ist. Entsprechend der Ergebnisse scheinen nicht die Krankheit allein, sondern auch die dopaminerge Substitution Einfluss auf die sich verändernden Lernleistungen der Patienten zu haben. Häufig werden die auftretenden non-motorischen Einschränkungen im Rahmen der kognitiven Fähigkeiten und des Lernens jedoch vernachlässigt. Insbesondere auch auf Grundlage der sich im Krankheitsverlauf zunehmend verschlechternden motorischen Fähigkeiten mit konsekutivem Mehrbedarf des L-Dopas sowie den damit einhergehenden, zunehmenden Einschränkungen im Bereich des impliziten Lernens ist die Forderung nach bewusstem, expliziten Transfer nicht zu vernachlässigen. Viele der im Langzeitverlauf des MP auftretenden Probleme wie Gangunsicherheit oder Gleichgewichtsstörungen sprechen nur unzureichend auf Medikamente an. Selbst bei optimaler medikamentöser Einstellung tritt bei den Betroffenen eine Verarmung der Bewegungen ein. Die Aktivitäten des täglichen Lebens werden mit kleinamplitudigen Bewegungen ausgeführt. Im Rahmen der Berliner BIG-Studie wurde nach dem Vorbild des Lee Silverman Voice Treatments (LSVT) die Wirksamkeit aktivierender physiotherapeutischer Maßnahmen an leicht bis moderat erkrankten MP Patienten untersucht (112). Durch intensives Wiederholen der Übungen und Rückmeldung über die erzielten Ergebnisse werden im Rahmen des vorgegebenen Therapieplans ungenutzte Möglichkeiten aktiviert und ausgebaut. Der Therapeut motiviert den Patienten, jede Bewegung mit möglichst großem Einsatz auszuführen.

Durch das ständige Feedback des Therapeuten erlernt der Patient die explizite Wahrnehmung seiner eigenen Bewegungen (112). Implizite Bewegungsabläufe können so in eine explizite, bewusste Handlung übersetzt werden. Es sollte im Rahmen der medikamentösen Therapie über die potentiellen auf Lernleistungen bezogenen Nebenwirkungen aufmerksam gemacht werden, um gleichermaßen kognitive wie auch motorische Beeinträchtigungen für sowohl Behandler als auch für Betroffene in die Therapieentscheidungen einzubeziehen.

5. Literaturverzeichnis

1. Geffe S, Schindlbeck KA, Mehl A, Jende J, Klostermann F, Marzinzik F. The single intake of levodopa modulates implicit learning in drug naive, de novo patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(6):601-610.
2. Reber A. Implicit learning and tacit knowledge. *Journal of Experimental Psychology: General*. 1989;118(3):219-235.
3. Reber AS. Implicit Learning of Artificial Grammars. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*. 1967;6(6):855-863.
4. Stadler M, Frensch PA. (Eds.) *Handbook of implicit learning*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications. 1998.
5. Smith JG, McDowall J. The implicit sequence learning deficit in patients with Parkinson's disease: a matter of impaired sequence integration? *Neuropsychologia*. 2006;44(2):275-288.
6. Dienes Z, Berry D. Implicit learning: Below the subjective threshold? *Psychonomic Bulletin & Review*. 1997;4:3-23.
7. Squire LR. Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. In DL Schacter & E Tulving (Ed), *Memory systems* Cambridge, MA: MIT Press. 1994:203-231.
8. Barrett LF, Tugade MM, Engle RW. Individual differences in working memory capacity and dual-process theories of the mind. *Psychol Bull*. 2004;130(4):553-573.
9. Moors A, De Houwer J. Automaticity: a theoretical and conceptual analysis. *Psychol Bull*. 2006;132(2):297-326.
10. Cohen NJ, Squire LR. Preserved learning and retention of pattern analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science*. 1980;210: 207–209.
11. Nissen MJ, Bullemer P. Attentional requirements of learning: evidence from performance measures. *Cognit Psychol* 1987;19:1–32.
12. Knopman DS, Nissen MJ. Implicit learning in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology*. 1987;37(5):784-788.

13. Reber PJ, Squire LR. Parallel brain systems for learning with and without awareness. *Learn Mem* 1994;1:217-229.
14. Knopman DS. Unaware learning versus preserved learning in pharmacologic amnesia: similarities and differences. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1991;17(5):1017-1029.
15. Frensch PA, Lin J, Buchner A. Learning versus behavioral expression of the learned: the effects of a secondary tone-counting task on implicit learning in the serial reaction task. *Psychol Res.* 1998;61:83-98.
16. Hsiao AR, Reber AS. The dual task SRT procedure: Fine tuning the timing. *Psychonomic Bulletin and Review.* 2001;8:336-342.
17. Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium.* Thieme Verlag. 2005;360-361, 429.
18. Fuster J. *The Prefrontal Cortex.* Elsevier. 2015;5: Chapter II, VIII.
19. Flores-Hernandez J, Hernandez S, Snyder GL, Yan Z, Fienberg AA, Moss SJ, Greengard P, Surmeier DJ. D(1) dopamine receptor activation reduces GABA(A) receptor currents in neostriatal neurons through a PKA/DARPP-32/PP1 signaling cascade. *J Neurophysiol.* 2000;83(5):2996-3004.
20. DeLong MR, Alexander GE, Mitchell SJ, Richardson RT. The contribution of basal ganglia to limb control. *Progress in Brain Research* 1986;64:161-174.
21. Gerfen CR. Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends Neurosci.* 2000;23 (10 Suppl):64-70.
22. Kish SJ, Shanna K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med.* 1988;318:876–880.
23. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989;12:366–375.
24. Utter AA, Basso MA. The basal ganglia: an overview of circuits and function. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(3):333-342.
25. Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion.* Taschenbuch, Elsevier Verlag. 2008;4:32-39; 43-46.
26. Frank MJ, Loughry B, O'Reilly RC. Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: a computational model. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience.* 2001;1(2):137-160.

27. Chevalier G, Deniau JM. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends in neurosciences*. 1990;13(7):277-280.
28. Klinker R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. Thieme Verlag. 2009;6:757-799.
29. Floresco SB, Magyar O. Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;188(4):576-585.
30. Brown RG, Marsden CD. Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain*. 1988;111.
31. Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci*. 2004;8(12):539-546.
32. Schultz W. Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behav Brain Funct*. 2010;6:24.
33. Grace AA. The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction*. 2000;95(8s2):119-128.
34. Janacsek K, Nemeth D. The puzzle is complicated: when should working memory be related to implicit sequence learning, and when should it not? *Cortex*. 2015;64:411-2.
35. Martini M, Sachse P, Furtner MR, Gaschler R. Why should working memory be related to incidentally learned sequence structures? *Cortex*. 2015;64:407-410.
36. Janacsek K, Nemeth D. Implicit sequence learning and working memory: correlated or complicated? *Cortex*. 2013;49(8):2001-2006.
37. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. "Frontal" cognitive function in patients with Parkinson's disease "on" and "off" levodopa. *Brain* 1988;111(Pt 2):299–321.
38. Cools R, Baker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex* 2001;11(12):1136–1143.
39. Swinson R, Rogers RD, Sahakian BJ, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia* 2000;38(5):596–612.
40. Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly RC. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science*. 2004;306(5703):1940-1943.

41. Shohamy D, Myers CE, Grossman S, Sage J, Gluck MA. The role of dopamine in cognitive sequence learning: Evidence from Parkinson's disease. *Behavioral Brain Research*. 2005;156:191-199.
42. Graef S, Biele G, Krugel LK, Marzinzik F, Wahl M, Wotka J, Klostermann F, Heekeren HR. Differential influence of levodopa on reward-based learning in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci*. 2010;4:169.
43. Bernheimer H, Hornykiewicz O. Decreased homovanillic acid concentration in the brain in parkinsonian subjects as an expression of a disorder of central dopamine metabolism. *Klin Wochenschr* 1965;43(13):711-715.
44. LeWitt PA. The Pharmacology of Levodopa in Treatment of Parkinson's Disease: An Update. 1989;88:325-384.
45. Frank MJ. Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism. *J Cogn Neurosci* 2005;17:51–72.
46. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2003;41(11):1431-1441.
47. Knowlton BJ, Mangels JA, Squire LR. A neostriatal habit learning system in humans. *Science*. 1996;273(5280):1399-1402.
48. Gluck MA, Shohamy D, Myers C. How do people solve the "weather prediction" task?: individual variability in strategies for probabilistic category learning. *Learn Mem*. 2002;9(6):408-418.
49. Parkinson J. An essay on the shaking palsy 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223-36; discussion 2.
50. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15(12):1257-1272.
51. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2012;72(6):893-901.
52. Corti O HC, Darios F, Ibanez P, Ruberg M, Brice A. Parkinson's disease: from causes to mechanisms. [Review]. *C R Biol* 2005;328:131–142.
53. Agid Y, Javoy F, Glowinski J. Hyperactivity of remaining dopaminergic neurones after partial destruction of the nigro-striatal dopaminergic system in the rat. *Nat New Biol*. 1973;245(144):150-151.

54. LeWitt PA, Galloway MP, Matson W, Milbury P, McDermott M, Srivastava DK, Oakes D. Markers of dopamine metabolism in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1992;42(11):2111-2117.
55. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125(4):861-870.
56. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–184.
57. Langston JW. The Parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006;59:591–596.
58. Lang AE. The progression of Parkinson disease: A hypothesis. *Neurology*. 2007;68:948–952.
59. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, Grandinetti A, Blanchette PL, Popper JS, Ross GW. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:456–462.
60. Brown RG, Marsden CD. Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends in Neurosciences*. 1990;13(1):21-29.
61. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*. 1992;149(4):443-454.
62. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2(4):229-237.
63. Bosboom JL, Stoffers D, Wolters, E.Ch. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. . *J Neural Transm*. 2004;111:1303–1315.
64. Marzinzik F, Wotka J, Wahl M, Krugel LK, Kordsachia C, Klostermann F. Modulation of habit formation by levodopa in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2011;6(11):e27695.
65. Alonso-Prieto E, Esteban EM, Trujillo-Matienzo C, Lara-Fernández GE, Roussó-Viota T, Cordero-Eiriz A. Specific alterations in attention in the early stages of Parkinson's disease. *Rev Neurol*. 2003;36(11):1015-1018.
66. Owen AM. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist*. 2004;10(6):525-537.

67. Jahanshahi M, Obeso I, Rothwell JC, Obeso JA. A fronto-striato-subthalamic-pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(12):719-732.
68. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain.* 1988;111(Pt.4):941-959.
69. Fahn S, Elton R. UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors recent developments in Parkinson's disease Vol 2 Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information. 1987:153–163.
70. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427.
71. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 2004;19(9):1020-1028.
72. Curran T. Implicit sequence learning from a cognitive neuroscience perspective: What, how, and where? In MA Stadler & PA Frensch (Eds), *Handbook of implicit learning* Thousand Oaks, CA: Sage Publications. 1998:365-400.
73. Seidler RD, Purushotham A, Kim SG, Ugurbil K, Willingham D, Ashe J. Neural correlates of encoding and expression in implicit sequence learning. *Exp Brain Res.* 2005;165(1):114-124.
74. Willingham DB, Salidis J, Gabrieli JD. Direct comparison of neural systems mediating conscious and unconscious skill learning. *J Neurophysiol.* 2002;88(3):1451-1460.
75. Rauch SL, Whalen PJ, Savage CR, Curran T, Kendrick A, Brown HD, Bush G, Breiter HC, Rosen BR. Striatal recruitment during an implicit sequence learning task as measured by functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp.* 1997;5(2):124-132.
76. Doyon J, Gaudreau D, Laforce RJr, Castonguay M, Bédard PJ, Bédard F, Bouchard JP. Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain Cogn.* 1997;34(2):218-245.
77. Squire LR. Declarative and nondeclarative memory: multiple brain systems support learning and memory. D Schacter and E Tulving (Eds) *Memory systems*, Cambridge, MA 1994.

78. Jackson SR, Jackson GM, Harrison J, Henderson L, Kennard C. The internal control of action and Parkinson's disease: a kinematic analysis of visually-guided and memory-guided prehension movements. *Exp Brain Res.* 1995;105(1):147-162.
79. Smith JG, McDowall J. Impaired higher order implicit sequence learning on the verbal version of the serial reaction time task in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology.* 2004;18(4):679-691.
80. Stefanova ED, Kostic VS, Ziropadja L, Markovic M, Ocic GG. Visuomotor skill learning on serial reaction time task in patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000;15(6):1095-1103.
81. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain.* 2007;130(Pt 11):2887-2897.
82. Westwater H, McDowall J, Siegert R, Mossman S, Abernethy D. Implicit learning in Parkinson's disease: evidence from a verbal version of the serial reaction time task. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1998;20(3):413-418.
83. Sommer M, Grafman J, Clark K, Hallett M. Learning in Parkinson's disease: eyeblink conditioning, declarative learning, and procedural learning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(1):27-34.
84. Ferraro FR, Balota DA, Connor LT. 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.* 1993;21(2):163-180.
85. Kelly SW, Jahanshahi M, Dirnberger G. Learning of ambiguous versus hybrid sequences by patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2004;42(10):1350-1357.
86. Smith J, Siegert RJ, McDowall J, Abernethy D. Preserved implicit learning on both the serial reaction time task and artificial grammar in patients with Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 2001;45(3):378-391.
87. Pascual-Leone A, Grafman J, Clark K, Stewart M, Massaquoi S, Lou JS, Hallett M. Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Ann Neurol.* 1993;34(4):594-602.
88. Deroost N, Kerckhofs E, Coene M, Wijnants G, Soetens E. Learning sequence movements in a homogenous sample of patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2006;44(10):1653-1662.

89. Hayes HA, Hunsaker N, Dibble LE. Implicit Motor Sequence Learning in Individuals with Parkinson Disease: A Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis.* 2015;5(3):549-560.
90. Siegert RJ, Taylor KD, Weatherall M, Abernethy DA. Is implicit sequence learning impaired in Parkinson's disease? A meta-analysis. *Neuropsychology.* 2006;20(4):490-495.
91. Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, Lange KW, Robbins TW. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain.* 1992;115(Pt.6):1727-1751.
92. Lange KW, Robbins TW, Marsden CD, James M, Owen AM, Paul GM. L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology (Berl).* 1992;107(2-3):394-404.
93. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". *Journal of Psychiatric Research.* 1975;12(3):189-198.
94. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-571.
95. Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, Hilker R, Riedel O, Wittchen HU, Dodel R, Otto J, Ebersbach G, Kessler J. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(2):93-101.
96. Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB. The measurement of fatigue: a new instrument. *J Psychosom Res* 1993;37(7):753-762.
97. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971;9(1):97-113.
98. Starns JJ, Ratcliff R. The effects of aging on the speed-accuracy compromise: Boundary optimality in the diffusion model. *Psychol Aging.* 2010;25(2):377-390.
99. Ratcliff R, Thapar A, Gomez P, McKoon G. A diffusion model analysis of the effects of aging in the lexical-decision task. *Psychol Aging.* 2004;19(2):278-289.
100. Gamble KR, Cummings TJ Jr, Lo SE, Ghosh PT, Howard JH Jr, Howard DV. Implicit sequence learning in people with Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:563.
101. Mehta MA, Swinson R, Ogilvie AD, Sahakian J, Robbins TW. Improved short-term spatial memory but impaired reversal learning following the dopamine D(2)

- agonist bromocriptine in human volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;159(1):10-20.
102. Gepshtein S, Li X, Snider J, Plank M, Lee D, Poizner H. Dopamine function and the efficiency of human movement. *J Cogn Neurosci*. 2014;26(3):645-657.
 103. Mazzoni P, Hristova A, Krakauer JW. Why don't we move faster? Parkinson's disease, movement vigor, and implicit motivation. *J Neurosci*. 2007;27(27):7105-7116.
 104. Paajanen T, Hanninen T, Tunnard C, Mecocci P, Sobow T, Tsolaki M, Vellas B, Lovestone S, Soininen H. CERAD neuropsychological battery total score in multinational mild cognitive impairment and control populations: the AddNeuroMed study. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(4):1089-1097.
 105. Baglio F, Blasi V, Falini A, Farina E, Mantovani F, Olivetto F, Scotti G, Memni R, Bozzali M. Functional brain changes in early Parkinson's disease during motor response and motor inhibition. *Neurobiol Aging*. 2011;32(1):115-124.
 106. Rubia K, Smith AB, Woolley J, Nosarti C, Heyman I, Taylor E, Brammer M. Progressive increase of frontostriatal brain activation from childhood to adulthood during event-related tasks of cognitive control. *Hum Brain Mapp*. 2006;27(12):973-993.
 107. Cools R, Altamirano L, D'Esposito M. Reversal learning in Parkinson's disease depends on medication status and outcome valence. *Neuropsychologia*. 2006;44(10):1663-1673.
 108. Macdonald PA, Monchi O. Differential effects of dopaminergic therapies on dorsal and ventral striatum in Parkinson's disease: implications for cognitive function. *Parkinsons Dis*. 2011;572743.
 109. Kwakkel G. Impact of intensity of practice after stroke: issues for consideration. *Disabil Rehabil*. 2006;28(13-14):823-830.
 110. Molinari M. Plasticity properties of CPG circuits in humans: impact on gait recovery. *Brain Res Bull*. 2009;78(1):22-25.
 111. Hornby TG, Straube DS, Kinnaird CR, Holleran CL, Echaz AJ, Rodriguez KS, Wagner EJ, Narducci EA. Importance of specificity, amount, and intensity of locomotor training to improve ambulatory function in patients poststroke. *Top Stroke Rehabil*. 2011;18(4):293-307.

112. Ebersbach G, Ebersbach A, Edler D, Kaufhold O, Kusch M, Kupsch A, Wissel J. Comparing exercise in Parkinson's disease--the Berlin LSVT(R)BIG study. *Mov Disord.* 2010;25(12):1902-1908.

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb.1:** Vereinfachte Darstellung der pathologischen Veränderungen infolge der dopaminergen Mangelsituation bei Patienten mit MP.
- Abb. 2:** Schematische Darstellung der in das Paradigma eingeschlossenen Studienteilnehmer.
- Abb. 3:** Die Stimuli (nicht-maßstabgetreu).
- Abb. 4:** Aufbau der Reihenfolge von Konditionierungsbedingung und Dekonditionierungsbedingung für die Durchgänge I bis IV mit Pausen nach jedem Durchgang.
- Abb. 5:** Das Paradigma bestehend aus einer Go- und einer NoGo-Aufgabe.
- Abb. 6:** Schematische Darstellung der in die Subanalyse eingeschlossenen Studienteilnehmer.
- Abb. 7:** Absolute Fehlerzahlen auf den Target für die drei Gruppen während der Lern- und während der Verlernbedingung \pm Standard error of the mean innerhalb der NoGo-Aufgabe.

6.2 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1:** Demografische Daten der MP Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden.
- Tab. 2:** Statistischer Vergleich von Geschlechterverteilung, Alter, Bildungsjahren und Händigkeit zwischen Patienten und Kontrollprobanden.
- Tab. 3:** Klinische Daten und Ergebnisse der im Studienprotokoll festgelegten Tests der gesunden Kontrollprobanden und der Patienten vor und nach L-Dopa-Einnahme.
- Tab. 4:** Statistische Auswertung der klinischen Testergebnisse zwischen Kontrollen und Patienten vor Einnahme des L-Dopas, zwischen Kontrollen und Patienten nach Einnahme des L-Dopas sowie zwischen denselben Patienten vor und nach Medikamenteneinnahme.

- Tab. 5:** Ergebnisse der ANOVA-Analyse für Fehler auf den Target sowie Fehler und Reaktionszeiten auf Non-Targets für alle Teilnehmer und die Lerner innerhalb der NoGo-Aufgabe.
- Tab. 6:** Ergebnisse der ANOVA-Analyse für Fehler und Reaktionszeiten auf den Target sowie Fehler auf Non-Targets für alle Teilnehmer und die Lerner innerhalb der Go-Aufgabe.
- Tab. 7:** Ergebnisse der post-hoc-Tests zu den Fehlerzahlen innerhalb der drei Gruppen auf die Non-Targets für den Faktor Gruppe während der NoGo-Aufgabe.
- Tab. 8:** Ergebnisse der post-hoc-Tests zu den gruppenübergreifenden Reaktionszeiten auf die Non-Targets während der NoGo-Aufgabe für den Faktor Lernphase.
- Tab. 9:** Ergebnisse der post-hoc-Tests während der NoGo-Aufgabe für den Faktor Fehlertyp.
- Tab. 10:** Ergebnisse der post-hoc-Tests zu absoluten Fehlerzahlen der drei Gruppen auf den Target für den Faktor Gruppe im Rahmen der Go-Aufgabe.
- Tab. 11:** Ergebnisse der post-hoc-Tests zu absoluten Fehlerzahlen innerhalb der drei Gruppen auf den Target während der Go-Aufgabe für den Faktor Lernphase.
- Tab. 12:** Ergebnisse der post-hoc-Tests zu den Reaktionszeiten auf den Target für die drei Gruppen während der Initiationsbedingung für den Faktor Lernphase.

6.3 Erklärung an Eides Statt

„Ich, Sarah Geffe, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Der Einfluss von Levodopa auf implizites Lernverhalten bei de novo Patienten mit Morbus Parkinson“ selbstständig und ohne nicht offen gelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Ergebnisse entsprechen den URM (siehe oben) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (siehe oben) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Sarah Geffe
Promovendin

6.4 Curriculum Vitae

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

6.5 Publikationen und Präsentationen

6.5.1 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Sarah Geffe*, Katharina Anna Schindlbeck*, Arne Mehl, Johann Jende, Fabian Klostermann, Frank Marzinzik. **The single intake of levodopa modulates implicit learning in drug naive, de novo patients with idiopathic Parkinson's disease.** Journal of Neural Transmission (Vienna). 2016;123 (6) :601-10. *geteilte Erstautorenschaft.

Beitrag im Einzelnen: Die von mir durchgeführten Tätigkeiten umfassten zunächst die Erstellung und Rekrutierung der Fall-Kontroll-Paare sowie die Erfassung der jeweils zu analysierenden Daten. Hierzu wählte ich in Rücksprache mit den Stationsärzten der Allgemeinneurologie des CBF diejenigen Patienten aus, bei denen der Verdacht auf ein idiopathisches Parkinsonsyndrom bestand und im Rahmen des aktuellen stationären Aufenthaltes weiterführend abgeklärt werden sollte. Durch eine klinikinterne Ausschreibung erfolgte die Rekrutierung von alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen. Es erfolgte durch mich die anamnestische Erhebung der demographischen Daten, der Händigkeit und der Ein- und Ausschlusskriterien sowie gemeinsam mit einem im Umgang mit Bewegungsstörungen erfahrenen Fach- oder Oberarzt die klinische Untersuchung der Patienten sowie die Erhebung der Fragebögen (PANDA, UPDRS, FSS, MMSE, BDI). Weiterhin erfolgte die Durchführung des L-Dopa-Tests. Das Paradigma wurde nach standardisierter Aufklärung der Abläufe sowie nach Beantwortung etwaiger Fragen für das Patientenkollektiv zweimal und für die Kontrollprobanden einmalig begleitet. Im Anschluss erfolgte durch mich die statistische Analyse und Auswertung der Daten, die Erstellung der Ergebnisse sowie die Anfertigung der vorliegenden Monographie, Publikation und Kongresspräsentation. Weiterhin bearbeitete ich die Fragen und Anmerkungen der Reviewer im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens der Veröffentlichung.

PD Dr. med. F. Marzinzik
Betreuender Hochschullehrer

S. Geffe
Promovendin

6.5.2 Anteilserklärung an erfolgten Präsentationen

Sarah Geffe, Johann Jende, Jacob Gogarten, Fabian Klostermann, Frank Marzinzik. **„Ein Dilemma der dopaminergen Parkinsontherapie – schlechtere Motorik im Tausch gegen besseres Lernen?“** Poster 10, P 712: Neurowoche 2018 im Rahmen des Kongresses der deutschen Gesellschaft für Neurologie. Leipzig, September 2017.

Sarah Geffe hatte folgenden Anteil an der Präsentation: Rekrutierung der Patienten, Datenerhebung sowie statistische Analyse und Auswertung der Ergebnisse wie oben aufgeführt. Im Anschluss erfolgten die Anfertigung des Posters sowie die Präsentation der Arbeit auf der Poster-Session des 90. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Leipzig.

PD Dr. med. F. Marzinzik
Betreuender Hochschullehrer

S. Geffe
Promovendin

6.5.3 Publikationsliste

1. Schindlbeck KA, Mehl A, **Geffe S**, Benik S, Tütüncü S, Klostermann F, Marzinzik F. "Somatosensory symptoms in unmedicated de novo patients with idiopathic Parkinson's disease". J Neural Transm (Vienna). 2016;123(3):211-217.
2. **Geffe S**, Schindlbeck KA, Mehl A, Jende J, Klostermann F, Marzinzik F. „The single intake of levodopa modulates implicit learning in drug naïve, de novo patients with idiopathic Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna). 2016;123(6):601-610.
3. Schindlbeck KA, Becker J, Berger F, Mehl A, Rewitzer C, **Geffe S**, Koch PM, Preiß JC, Siegmund B, Maul J, Marzinzik F. „Impact of restless legs syndrome in patients with inflammatory bowel disease on sleep, fatigue, and quality of life." Int J Colorectal Dis. 2017;32(1):125-130.

6.6 Danksagung

Großen Dank möchte ich an sämtliche Studienteilnehmer aussprechen, ohne die das Gelingen der Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Frank Marzinik, der mir die theoretische Grundlage dieser Arbeit gelegt und es mir zur Bearbeitung überlassen hat. Ich danke dir herzlich für die weitreichende, stets kollegiale und interessierte Unterstützung, Förderung und für dein Vertrauen. Vielen Dank auch an Johan, Katharina, Arne und Fabian für eine stets angenehme Atmosphäre innerhalb der Arbeitsgruppe sowie für die nützlichen und intelligenten Korrekturen.

Danke und herzliche Umarmungen auch an meine Eltern, an Luise, Rachel, Frederick und Marina für das Gegenlesen der Arbeit sowie für die vielen positiven Impulse.

Das Wichtigste zum Schluss: mein wohl größter Dank gilt Tim, der mich in jeder Hinsicht geduldig begleitete, mich durch seine kritischen Anmerkungen stets unterstützte und motivierte, es nie leid war, einen weiteren Entwurf der Arbeit zu lesen oder mich einfach auf andere Gedanken gebracht hat. Ohne dich wäre ich wahrscheinlich schon auf halber Strecke liegen geblieben.