

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss von dopaminergen Medikamenten
auf das Umkehrlernen bei Patientinnen und Patienten
mit idiopathischem Parkinsonsyndrom

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

vorgelegt der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Eva Marie Röck
aus Herrenberg

Datum der Promotion: 03. Dezember 2021

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.1	Abbildungsverzeichnis	1
1.2	Tabellenverzeichnis	1
1.3	Abkürzungsverzeichnis	2
2.1	Abstract	3
2.2	Zusammenfassung	4
3	Einleitung	5
3.1	Idiopathisches Parkinsonsyndrom	5
3.1.1	Nicht-motorische Symptome beim IPS	6
3.1.2	Pathophysiologie idiopathisches Parkinsonsyndrom	9
3.1.3	Parallele Basalganglien-Schleifen.....	10
3.1.4	Dopamin und <i>overdose theory</i> bei IPS	12
3.2	Lernen auf zellulärer Ebene.....	15
3.3	Umkehrlernen/ <i>reversal learning</i>	16
4	Fragestellung	20
5	Methoden	21
5.1	Parkinson- und Normalkollektiv	21
5.1.1	Parkinsonerkrankte	22
5.1.2	Gesunde Kontrollgruppe	23
5.2	Methoden	23
5.2.1	Paradigma	23
5.2.2	Ablauf.....	26
5.3	Datenanalyse	27
5.3.1	Analyse Paradigma.....	28
5.3.2	Lernphase.....	28
5.3.3	Zwischenphase	29
5.3.4	Reaktion auf negative Rückmeldung	29
5.3.5	Umkehrlernerfolg insgesamt	30
6	Ergebnisse	31
6.1	Klinische Daten	31
6.2	Umkehrlern-Paradigma	33
6.2.1	Fehler pro Lernphase.....	33
6.2.2	Durchgänge pro Lernphase	34
6.2.3	Durchgänge pro Zwischenphase	35
6.2.4	Umkehrlernen und Reaktion auf negatives Feedback	36

6.2.5	Umkehrlernenerfolg insgesamt	38
6.2.6	Parkinsonerkrankte: 1. versus 2. Messung	39
6.3	Korrelationen	42
6.3.1	Krankheitsjahre	42
6.3.2	UPDRS, Teil III.....	43
6.3.3	Alter	44
6.3.4	MoCA.....	45
6.3.5	Dopa-Äquivalenzdosis	45
6.4	Nachmessungen bei 3 Parkinsonpatienten	46
7	Diskussion.....	48
7.2	Auswirkungen von L-Dopa auf das Umkehrlernen	48
7.3	Die Zwischenphase und „reversal errors“	50
7.4	Wiederholte Messungen.....	53
7.5	Krankheitsprogression und Umkehrlernen/ <i>reversal learning</i>	54
7.5.1	Krankheitsdauer.....	54
7.5.2	UPDRS, Teil III.....	55
7.5.3	Alter	57
7.6	Tägliche Dopamindosis	58
7.7	Limitationen und Ausblick.....	59
8	Zusammenfassung.....	61
9	Literaturverzeichnis.....	62
10	Anhang	74
10.1	Eidesstattliche Versicherung	74
10.2	Lebenslauf.....	75
10.3	Publikation.....	75
10.4	Danksagung	76

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 klassisches Basalganglienmodell	9
Abbildung 2 parallele Schaltkreise.....	14
Abbildung 3 Messungen.....	21
Abbildung 4 Das Umkehrlern-Paradigma (<i>probabilistic reversal learning paradigm</i>).....	25
Abbildung 5 Anzahl der Fehler pro Lernphase.....	34
Abbildung 6 Anzahl der Durchgänge pro Lernphase.....	35
Abbildung 7 Anzahl der Durchgänge pro Zwischenphase.....	36
Abbildung 8 Umkehrlernen.....	38
Abbildung 9 Umkehrlernerfolg.....	39
Abbildung 10 Fehler pro Lernphase (ON-zuerst/ OFF-zuerst).....	40
Abbildung 11: Anzahl Phasen (ON-zuerst/ OFF-zuerst).....	41
Abbildung 12: Korrelation Krankheitsjahre.....	43
Abbildung 13: Korrelation UPDRS-III.....	44
Abbildung 14: Korrelation MoCA.....	45
Abbildung 15: Korrelation Dopa-Äquivalent.....	46
Abbildung 16: Nachmessungen 3 Parkinsonerkrankte.....	47

1.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Begriffserklärung zur Analyse des Paradigmas	28
Tabelle 2 Charakteristika der Parkinson- und Kontrollgruppe.....	31
Tabelle 3 Medikation der Parkinsonerkrankten.....	32
Tabelle 4: Vergleich der Parkinsonerkrankten, MOCA und UPDRS III (ON vs. OFF)...	33
Tabelle 5: ON-zuerst und OFF-zuerst Gruppe.....	39

1.3 Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck's Depression Inventory
BG	Basalganglien
cCT/cMRT	Craniale Computertomographie/ Magnetresonanztomographie
DA	Dopamin
DAT	Dopamin-Transporter
DaTSCAN	Dopamin-Transporter-Szintigraphie
DL-PFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DS	Dorsales Striatum
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure (Neurotransmitter)
GPe/ GPi	Globus pallidus externus/ internus
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
IQB	Interquartilsbereich
ISI	Inter-Stimulus-Intervall
L-Dopa	Levodopa, L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
LEDD	L-Dopa-Äquivalenz-Tagesdosis (levodopa equivalent daily dose)
M.	Morbus
MoCA	Montreal Cognitive Assessment, der MoCA-Test
MSN	Medium spiny neurons
OFC	Orbitofrontaler Kortex
OFF	Ohne dopaminerge Medikation
ON	Mit der täglichen dopaminergen Medikation
PFC	Präfrontaler Kortex (prefrontal cortex)
SD	Standard Deviation, Standardverteilung
SNc	Substantia nigra, pars compacta
SNr	Substantia nigra, pars reticulata
STN	Nucleus subthalamicus
UPDRS III	Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Teil III
VS	Ventrales Striatum
VTA	Ventrales tegmentales Areal (ventral tegmental area)

2.1 Abstract

Background and objective

Parkinson's Disease (PD) is defined by the clinical symptoms of bradykinesia/akinesia, tremor, rigidity and postural instability. However, the cognitive impairments associated with the disease are also immensely important for the quality of life.

Drug treatment with L-dopa in PD patients aims to improve motor function, although the effects on behavior and learning have been poorly studied. Previous studies showed that ventral areas of the striatum, in contrast to the dorsal striatum, degenerate later and thus cognitive and emotional processing might be affected due to an overdose by dopaminergic therapy, this relationship is known under the so-called overdose theory (Swainson *et al.*, 2000; Cools *et al.*, 2001).

The aim of this project was to investigate the role of L-dopa on learning and reversal learning behavior that should involve the relatively intact ventral striatum in PD patients using a probabilistic reversal learning paradigm.

methods

A total of 16 PD patients were studied both ON (with their dopaminergic medication) and OFF (without dopaminergic medication). Comparison was made with 16 age-matched controls. The probabilistic reversal learning paradigm was further developed from existing reversal learning paradigms (Swainson *et al.*, 2000; Cools *et al.*, 2001) and an intermediate phase was added.

results and conclusion

Previous studies have shown that L-dopa impairs reversal learning in the sense of overdose theory in PD patients (Graef *et al.*, 2010; MacDonald *et al.*, 2013). In the present patient population, no significant difference but a trend toward impaired reversal learning in the ON-condition was shown. The subgroup first measured in ON showed poorer reversal learning under dopaminergic medication. Thus, the present study confirms the postulated *overdose theory* of previous studies.

Neither patient age nor number of years since diagnosis of PD nor daily dopa equivalent dose had any effect on reversal learning in the studied patient population.

2.2 Zusammenfassung

Einleitung und Zielsetzung

Die Erkrankung Morbus Parkinson wird definiert durch die klinischen Symptome Bradykinese/Akinese, Tremor, Rigor und posturale Instabilität. Einen großen Einfluss auf die Lebensqualität haben aber insbesondere auch die kognitiven Beeinträchtigungen, die mit der Krankheit einhergehen.

Die medikamentöse Behandlung mit L-Dopa zielt bei Parkinsonerkrankten auf die Verbesserung der Motorik ab, wobei die Auswirkungen auf Verhalten und Lernen bisher wenig erforscht sind. Vorausgehende Studien zeigten, dass ventrale Bereiche des Striatums, im Gegensatz zum dorsalen Striatum, später degenerieren und so die darauf basierenden Funktionen durch die dopaminerge Therapie überdosiert werden könnten. Bekannt ist dieser Zusammenhang unter der sogenannten *overdose theory* (Swainson *et al.*, 2000; Cools *et al.*, 2001).

Das Ziel dieser klinischen Arbeit war es, die Rolle von L-Dopa auf das Lern- und Umkehrlernverhalten, welches auf dem relativ intakten ventralen Striatum basiert, bei Parkinsonerkrankten mittels eines probabilistischen Umkehrlernparadigmas (*probabilistic reversal learning paradigm*) zu untersuchen.

Methodik

Insgesamt wurden 16 Parkinsonerkrankte sowohl im ON (mit ihrer dopaminergen Medikation) als auch im OFF (ohne dopaminerge Medikation) untersucht. Es erfolgte der Vergleich mit 16 altersangepassten Kontrollen. Das *probabilistic reversal learning*-Paradigma wurde aus bestehenden Umkehrlern-Paradigmen weiterentwickelt (Swainson *et al.*, 2000; Cools *et al.*, 2001) und um eine Zwischenphase ergänzt.

Ergebnisse und Schlussfolgerung

In vorherigen Studien wurde gezeigt, dass L-Dopa im Sinne der *overdose theory* bei Parkinsonerkrankten das Umkehrlernen beeinträchtigt (Graef *et al.*, 2010; MacDonald *et al.*, 2013). In der vorliegenden Parkinsongruppe konnte kein signifikanter Unterschied, aber ein Trend zu einer Beeinträchtigung des Umkehrlernens im ON gezeigt werden. Die Parkinsonerkrankten, welche zuerst im ON gemessen wurden, waren unter dopaminerge Medikation im Umkehrlernen signifikant beeinträchtigt. Die vorliegende Studie bestätigt somit die postulierte *overdose theory* vorausgehender Studien.

Weder das Alter der Parkinsonerkrankten noch die Anzahl der Jahre seit der Diagnose noch die tägliche Dopa-Äquivalenzdosis hatten in der untersuchten Parkinsongruppe einen Einfluss auf das Umkehrlernen.

3 Einleitung

3.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom

Morbus Parkinson ist nach der Alzheimererkrankung die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit (de Lau and Breteler, 2017). Die Unterteilung der Parkinson- Syndrome erfolgt je nach Ursache in genetisch bedingte, symptomatische (sekundäre), atypische und idiopathische Parkinson-Syndrome (Oertel and Bartsch, 2012). In den meisten Fällen (bis zu 75%) handelt es sich um ein idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS, Morbus Parkinson), wobei die Ursache unbekannt ist.

Das IPS ist durch den Untergang dopaminergener Neurone im Bereich der Substantia nigra, pars compacta (SNc) gekennzeichnet (Kish *et al.*, 1988). In den meisten Fällen manifestiert sich die Erkrankung jenseits des 50. Lebensjahres. Die Definition setzt sich aus dem klinischen Bild der Bradykinese/ Akinese, sowie mindestens einem der Symptome Rigor, Ruhetremor oder posturale Instabilität zusammen (DGN S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom, 2016). Die Krankheit hat einen progredienten Verlauf, wobei die Parkinsonerkrankten nicht nur unter den motorischen Einschränkungen leiden, sondern auch durch nicht-motorische Symptome enorm an Lebensqualität einbüßen.

Die Diagnose des IPS ist eine klinische Diagnose. In der Leitlinie „idiopathisches Parkinsonsyndrom“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN S3-Leitlinie: Idiopathisches Parkinson Syndrom, 2016) werden die „UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria“ als Goldstandard beschrieben, wobei motorische Symptome und unterstützende Kriterien wie das motorische Ansprechen auf L-Dopa geprüft werden. Als Standard bei der Erstdiagnose erfolgt meist eine MRT oder cCT zum Ausschluss sekundärer Parkinsonsyndrome. Aktuell befindet sich die Leitlinie in Überarbeitung. Die Kriterien der „Movement Disorder Society“ (Postuma *et al.*, 2015), welche neben den motorischen auch nicht-motorische Parkinsonsymptome einschließen, zeigten eine höhere Sensitivität und Spezifität, ein IPS zu diagnostizieren (Postuma *et al.*, 2018).

Nach der Diagnosestellung wird die Therapie mit Medikamenten begonnen, die das Ungleichgewicht der Neurotransmitter beeinflussen, insbesondere durch einen Dopaminmangel ausgleichen. Zur Verfügung stehen L-Dopa (mit einem

Decarboxylasehemmer), MAO-B-Hemmer, Non-Ergot-Dopaminagonisten, Ergot-Dopaminagonisten, NMDA-Antagonisten, COMT-Hemmer und Anticholinergika.

Die medikamentöse Behandlung wird je nach Symptomatik, Alter und Ausprägung angepasst. Durch intensivierete Therapieformen wie die L-Dopa-Jejunalsonde oder die subkutane Apomorphinpumpe sowie die Tiefe Hirnstimulation können in fortgeschrittenen Krankheitsstadien Fluktuationen reduziert und orale Parkinsonmedikamente eingespart werden.

3.1.1 Nicht-motorische Symptome beim IPS

Schon in frühen Stadien des IPS treten nicht-motorische Symptome auf, häufig sogar bevor sich das Parkinsonsyndrom klinisch manifestiert (Berg *et al.*, 2015). Neben vegetativen Symptomen (u.a. Störung der Blutdruckregulation, Blasen- und Darmfunktion) und sensorischen Symptomen (u.a. Hyposmie und Schmerzen) leiden die Parkinsonerkrankten oft zusätzlich unter psychischen und kognitiven Beeinträchtigungen.

Bei einer Krankheitsdauer von zwanzig Jahren erreichen bis zu 80% der Parkinsonerkrankten das Stadium einer Demenz (Hely *et al.*, 2008). Bei neu diagnostizierten Parkinsonerkrankten wurden insbesondere kognitive Defizite festgestellt, welche die Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, visuospatiale Fähigkeiten und das Gedächtnis betreffen (Muslimovic *et al.*, 2005). Diese Vorstufen der Demenz werden als "leichte kognitive Störung" (engl. „mild cognitive impairment“, MCI) zusammengefasst. Wie Lawson *et al.* (Lawson *et al.*, 2014) zeigten, ist die Beeinträchtigung durch ein MCI ein unabhängiger Indikator für eine schlechtere Lebensqualität. Parkinsonerkrankte erleiden demnach dadurch einen stärkeren Lebensqualitätsverlust als durch ihre motorische Beeinträchtigung. Die kognitiven Defizite setzen dabei nicht nur den Parkinsonerkrankten selbst zu, sondern bedeuten auch für pflegende Angehörige eine zusätzliche Belastung.

Basalganglien

Als Basalganglien (BG) wird eine Gruppe von subkortikalen Kerngebieten im Gehirn zusammengefasst, die untereinander verschaltet sind. Dazugezählt werden Striatum

(mit Nucleus caudatus und Putamen), Globus pallidus (GP, Syn: Pallidum), Nucleus subthalamicus (STN) und Substantia nigra (SN). Die Substantia nigra wird in Pars compacta (SNc, hier liegen die Zellen dicht aneinander) und in Pars reticularis (SNr) unterteilt.

Die BG sind nicht nur für motorische Funktionen zuständig, sondern spielen auch eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung von kognitiven Prozessen und affektivem Verhalten.

Vor mehr als drei Jahrzehnten wurde das klassische BG-Modell durch anatomische Studien an Primaten und Nagern entwickelt (Albin *et al.*, 1989; DeLong, 1990). Es diente insbesondere dazu, die Informationsverarbeitung zum Ausführen einer Bewegung zu verdeutlichen. Obwohl neuere Studienergebnisse zu Modifikationen und Erweiterungen führten, sind einige Aspekte des klassischen Modells nach wie vor gültig. Einige aktuelle Studien unterstützen sogar die Theorie des klassischen BG-Modells u.a. mithilfe optogenetischer Aktivierung (Bateup *et al.*, 2010; Kravitz *et al.*, 2010).

Das Kernprinzip des klassischen Modells ist die Verarbeitung der Bewegungsinformation über einen direkten und indirekten Weg. Für die Initiierung einer Bewegung werden motorische Impulse des prämotorischen und supplementärmotorischen Kortex durch die BG und zurück zum Kortex geleitet. Die glutamatergen kortikalen Efferenzen projizieren zum Striatum, der Eingangsseite der BG. Über den direkten Weg wird der Globus pallidus internus (GPI) und die Substantia nigra, pars reticulata (SNr) gehemmt. Da diese Strukturen selbst hemmend auf den Thalamus wirken, resultiert eine Enthemmung und damit eine Bewegungsaktivierung.

Der indirekte Weg führt über GABAerge inhibitorische Projektionen des Striatums auf den Globus pallidus externus (GPe), welcher hemmend auf den Nucleus subthalamicus (STN) wirkt. Der STN projiziert als einziger Kern der BG erregend (glutamaterg) auf die Ausgangsseite der Basalganglien GPI/SNr, was in einer Verstärkung der hemmenden Wirkung auf den Thalamus resultiert und damit über die vermehrte Inhibition der thalamokortikalen Übertragung insgesamt zu einer Bewegungshemmung führt. Direkter und indirekter Weg haben somit jeweils einen gegenteiligen Effekt auf den Thalamus im Sinne einer Bewegungsinitiierung bzw. -inhibition. Als Erweiterung des klassischen BG-Modells beschreibt Mink (Mink, 1996), dass Bewegungspläne über den direkten Weg verarbeitet und konkurrierende Bewegungen über den indirekten Weg gehemmt werden.

Zusätzlich sind direkte glutamaterge Verbindungen zwischen dem Frontalcortex und dem STN vorhanden, die als hyperdirekter Weg bezeichnet werden (Nambu *et al.*, 2000). Diese sind somatotopisch organisiert und dienen der Hemmung bereits initiiertes Bewegungsprogramme (Chen *et al.*, 2020).

Zusammenfassend dienen die Basalganglien also, vereinfachend gesagt, der optimalen Bewegungsausführung, wofür innerhalb der BG verschiedene Einflüsse und vorgeschaltete Programme zeitgleich ablaufen.

Die größte Zellpopulation des Striatums sind sogenannte *medium spiny neurons (MSNs)* – Neurone, die einen mittelgroßen Zellkörper und einen ausgeprägten dendritischen Baum mit vielen Dornen haben. Etwa die Hälfte der MSNs projizieren über den direkten Weg und exprimieren D1-Dopaminrezeptoren (in geringem Maße auch D5-Rezeptoren). Wird der D1-Rezeptor durch Dopamin aktiviert, führt dies zu einer Steigerung der neuronalen Feuerrate, sodass der direkte Weg gefördert wird. Die andere Hälfte der MSNs exprimieren D2 -Rezeptoren (sowie D3- und D4-Rezeptoren) und projizieren über den indirekten Weg zum GPe. Diese vermindern ihre Aktivität, wenn Dopamin an sie bindet, was zu einer Schwächung des indirekten Weges führt. Somit wird mit der Ausschüttung des Neurotransmitters Dopamin die Bewegung über die Modulation beider Wege gefördert. Die Verbindungen über Synapsen werden zudem aktivitätsabhängig verändert, was unter dem Begriff der synaptischen Plastizität zusammengefasst wird. Ein wichtiges Phänomen ist dabei die Langzeitpotenzierung (*long term potentiation*). Werden kurze Serien von Aktionspotentialen generiert, führt dies zu einer anhaltenden Verstärkung der synaptischen Übertragung, die Stunden oder Tage andauern kann. Dabei werden unter anderem vermehrt Rezeptoren eingebaut (Jędrzejewska-Szmek and Blackwell, 2019). Die Verstärkung und Veränderung der synaptischen Verbindungen ist die Grundlage des Lernens und des Gedächtnisses. Der Effekt des Dopamins spielt als Verstärker dabei eine wichtige Rolle (Jay, 2003; Calabresi *et al.*, 2007; Shen *et al.*, 2008; Borroto-Escuela, Dasil O.Manger *et al.*, 2018). Wie sehr das Striatum auf Dopamin angewiesen ist, zeigt sich bei der Parkinsonerkrankung.

3.1.2 Pathophysiologie idiopathisches Parkinsonsyndrom

Die Degeneration der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra, pars compacta (SNc) führt beim Parkinsonsyndrom zu einem substanziellen Mangel an Dopamin im Striatum. Durch dieses Defizit entsteht ein Ungleichgewicht der BG-Aktivität zugunsten des indirekten Weges des klassischen BG-Modells. Eine Hyperaktivität des STN und die dadurch folgende Überstimulation des GPi und SNr führt zu einer starken Hemmung der thalamokortikalen Efferenzen (DeLong, 1990; Obeso *et al.*, 2000), was die typischen Symptome der Bewegungsarmut (Bradykinese und Rigor) hervorruft. Dies erklärt allerdings nur die motorischen Einschränkungen beim IPS, nicht die affektiven und kognitiven Defizite. Für eine schematische Übersicht siehe Abbildung 1, Seite 9, modifiziert nach Lanciego *et al.* (2012).

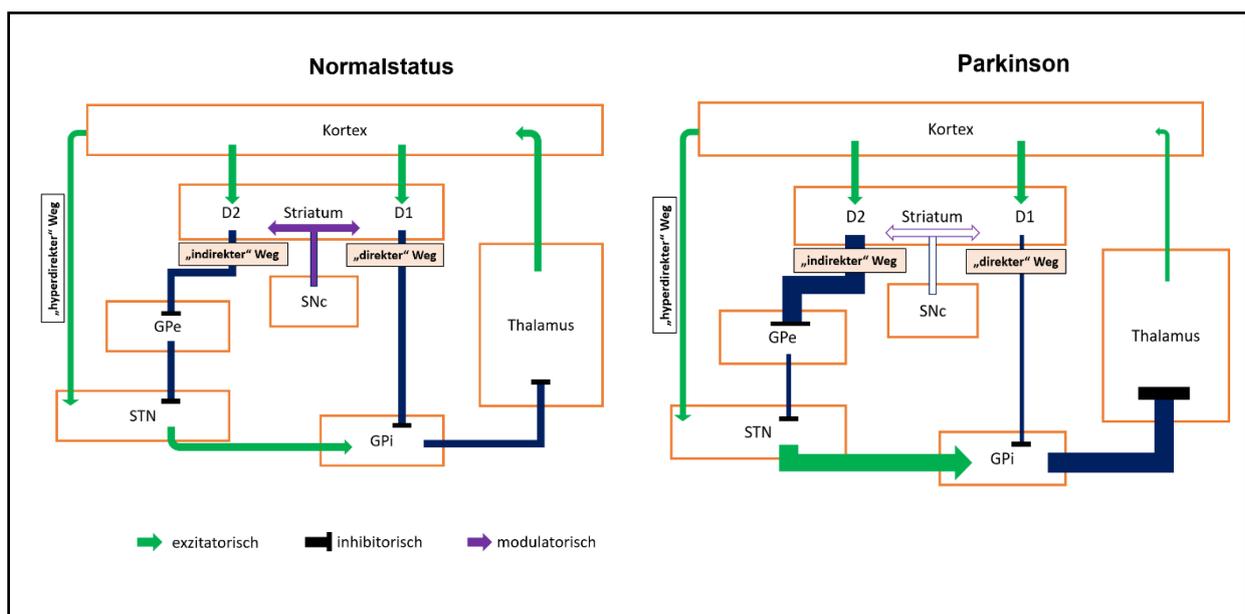


Abbildung 1 **klassisches Basalganglienmodell**, modifiziert nach Lanciego, Luquin and Obeso, 2012.

Der motorische Schaltkreis beinhaltet kortiko-striatale (putaminale) Projektionen, worauf zwei striatofugale Hauptverschaltungen folgen, welche über den direkten und indirekten Weg verlaufen. Die efferenten pallido-thalamo-kortikalen Projektionen vollenden den motorischen Schaltkreis. Die Dicke der Pfeile symbolisiert die Funktionalität der einzelnen Projektionen. Dickere Pfeile stehen für hyperaktive Verbindungen und dünnere Pfeile für hypoaktive Verbindungen. D1/D2: Dopaminrezeptoren, GPe/GPi: Globus pallidus externus/internus, SNc: Substantia nigra, pars compacta, STN: Nucleus subthalamicus.

3.1.3 Parallele Basalganglien-Schleifen

Um eine Bewegung situationsgerecht auszuführen, muss die Umgebung miteinbezogen und die Handlung an das gewohnte bzw. gelernte Verhalten angepasst werden. Dabei ist es von großer Bedeutung, die unterschiedlichsten visuellen, taktilen und akustischen Reize zu verarbeiten und die schon erlebten Situationen sowie deren positiven oder negativen Ausgang gegenüberzustellen. Wie werden nun alle diese Aspekte in die Bewegungsplanung integriert?

Man geht davon aus, dass das Verhalten ein Produkt paralleler Entscheidungssysteme ist (Morris *et al.*, 2015). Eine funktionell-anatomische Basis dieser Prozesse beschreiben Alexander *et al.* (1986). Innerhalb der Basalganglien wurden fünf parallele neuronale Schleifen (*loops*) identifiziert, welche jeweils unterschiedliche Funktionen erfüllen. Zwei motorische, zwei kognitive und eine limbische Schleife werden verschiedenen kortikalen Assoziationsgebieten zugeordnet. Dabei projizieren die motorischen Schleifen zum (prä-)motorischen Kortex und zum frontalen Augenfeld, die kognitiven Schleifen zum dorsolateralen präfrontalen Kortex und lateralen orbitofrontalen Kortex (OFC) und die limbische Schleife zum vorderen zingulären Kortex (ACC). Jede Schleife verläuft über abgrenzbare Teile des Striatums, Globus pallidus, SN, sowie des Thalamus und projiziert zurück zu dem jeweiligen Assoziationsgebiet. Die neuronale Verarbeitung scheint auf der Ebene der verschiedenen Kerne jeweils parallel synaptisch verschaltet zu sein und vergleichbar abzulaufen (Nauta and Cole, 1978; DeLong, 1990). Das Kernprinzip dieses Modells besteht also darin, dass die Verschaltungen des klassischen BG-Modells auf jeder Ebene vorhanden sind, jedoch in den unterschiedlichen Schaltkreisen parallel ablaufen.

Der „motorische Schaltkreis“, welcher über das dorsale Striatum läuft, ist relativ gut erforscht, wohingegen die Verarbeitung über das ventrale Striatum, welches einen kognitiven und den affektiven Schaltkreis beinhaltet, noch nicht bis ins Detail geklärt ist. Das ventrale Striatum enthält zwei Unterbereiche, den Nucleus accumbens und das olfaktorische Tuberkulum. Durch die umfangreichen Projektionen der sogenannten „limbischen Strukturen“ (Hippocampus, Amygdala, anteriorer zingulärer Kortex) (Selemon and Goldman-Rakic, 1985) und des orbitofrontalen Kortex (Groenewegen *et al.*, 1999; Stefanacci and Amaral, 2002) ist es in die Verarbeitung von Belohnung eingebunden (Morris *et al.*, 2015). Näheres zum Belohnungssystem und den

dazugehörigen Projektionen der dopaminergen Neurone folgt im Kapitel „3.2 Lernen auf zellulärer Ebene“.

Ein wichtiger Schaltkreis ist die kognitive „lateral-orbitofrontale Schleife“, welche vom orbitofrontalen Kortex zu einem ventromedialen Anteil des Nucleus caudatus verläuft. Dieser Bereich projiziert wiederum zu einem dorsomedialen Areal des GPi und zu einem rostromedialen Teil der SNr. Letztere projizieren zu speziellen Bereichen des Thalamus, dem VAmc (ventralis anterior pars magnocellularis) und dem MDmc (medialis dorsalis, pars magnocellularis), siehe Abbildung 1, Seite 9, modifiziert nach Swainson et al. (Swainson *et al.*, 2000; Cools *et al.*, 2001). Das Modell von einem geschlossenen Schaltkreis erklärt die Integration von Belohnungsinhalten in die Planung der Handlung nur teilweise. Die Idee dieser „vorwärts gerichteten Informationsverarbeitung“, also eines Schaltkreises, welcher die Informationen in den jeweiligen Mittelhirnkernen verarbeitet und ohne Rückkopplung weitergibt, wird durch die aktuelle Forschung immer mehr in Frage gestellt. Schon Alexander (Alexander, 1986) beschrieb untergeordnete Basalganglien-Schaltkreise, welche die Übertragungen der BG-thalamo-kortikalen Übertragungen modifizieren. Das Netzwerk ist jedoch um einiges komplexer, da durch neuere Studien weitere Schleifen identifiziert wurden, die der Rückkopplung dienen und damit als *re-entry*-Kreise die einzelnen subkortikalen Regionen beeinflussen und weitere Inhalte integrieren (Übersicht siehe Redgrave *et al.*, 2010; Lanciego, Luquin and Obeso, 2012). Zudem wurde eine geringe Konvergenz zwischen dem direkten und indirekten Weg über Axonkollaterale der MSNs gefunden (Übersicht siehe Burke, Rotstein and Alvarez, 2017), wodurch die Übertragung durch laterale Inhibition beeinflusst werden kann (Dobbs *et al.*, 2016). Nur durch diese Interaktionen und die zusätzliche lokale Integration der Informationen ist eine angepasste Handlung möglich, welche die verschiedenen Einflüsse der Umgebung, des Gelernten und die Motivation mit einbeziehen kann. Die BG sind dementsprechend, abgesehen von der Motorkontrolle, fest in weitere wichtige Funktionen der Aufmerksamkeit, Lernen, Gewohnheitsbildung, Emotionen und belohnungsassoziiertes Verhalten verankert (Lanciego *et al.*, 2012).

Betrachtet man einzelne kognitive Funktionen, ist in gewissem Maße eine funktionelle Zuordnung zu einzelnen Strukturen und Neuronenschleifen möglich. Diese getrennte Betrachtung einzelner subkortikaler Bereiche erlaubt einen genaueren Einblick in die Verarbeitung bestimmter kognitiver Aufgaben. Ein besonderes Beispiel ist dabei die Pathophysiologie der Parkinsonerkrankung und der sich daraus ergebenden kognitiven

Veränderungen. Die Degeneration dopaminerger Neurone beim IPS verläuft asymmetrisch, sodass bei Krankheitsbeginn die ventrolaterale SNc stärker betroffen ist und damit die innervierten Neurone im dorsalen Striatum (Kish *et al.*, 1988; Morrish *et al.*, 1995, 1996; Brück *et al.*, 2006). Anfangs relativ intakt sind dagegen die Zellen des dorsalen Bereichs des Mittelhirns, einschließlich des ventralen tegmental Areal (VTA), welches auch Dopamin produziert, wodurch das innervierte ventrale Striatum initial weniger betroffen ist (Fearnley and Lees, 1991; Haber and Fudge, 1997; Jellinger, 2001). Dadurch entsteht im Striatum ein posterior-dorsaler zu anterior-ventraler Dopamingradient. Die funktionellen Auswirkungen der unterschiedlichen Verfügbarkeit von Dopamin im Striatum werden im folgenden Abschnitt näher erläutert.

3.1.4 Dopamin und *overdose theory* bei IPS

Das IPS gilt immer noch als unheilbar; eine Behandlung erfolgt vor allem mit dem Ziel, das „fehlende“ Dopamin zu ersetzen. Hierbei ist L-Dopa (Levodopa, L-3,4-Dihydroxyphenylalanin) aus der Parkinsontherapie nicht wegzudenken. Das Medikament ist eine Vorstufe von Dopamin und wird im Gehirn in die aktive Form umgewandelt. Die motorischen Symptome werden somit direkt verbessert, jedoch sind die Auswirkungen auf nicht-motorische Symptome nicht zu vernachlässigen. Da diese Nebenwirkungen die Lebensqualität nachhaltig beeinflussen, wird die Wirkung der dopaminergen Therapie intensiv erforscht.

Im kognitiven Bereich wurden bei Parkinsonerkrankten durch L-Dopa sowohl Verbesserungen kognitiver Fähigkeiten (Bowen *et al.*, 1975; Lange *et al.*, 1992; Owen *et al.*, 1995; Growdon *et al.*, 1998; Cools *et al.*, 2003; Fera *et al.*, 2007; Costa *et al.*, 2014) als auch Verschlechterungen (Feigin *et al.*, 2003; Frank *et al.*, 2004; Shohamy *et al.*, 2006; Jahanshahi *et al.*, 2010; Kwak *et al.*, 2010; Seo *et al.*, 2010; Tremblay *et al.*, 2010; MacDonald *et al.*, 2011; Hiebert *et al.*, 2014; Vo *et al.*, 2014) beobachtet.

Die sogenannte *overdose theory*, welche zuerst von Gotham *et al.* (Gotham *et al.*, 1988) und Swainson *et al.* (Swainson *et al.*, 2000) vorgestellt wurde, versucht diesen konträren Effekt von L-Dopa auf die unterschiedlichen kognitiven Funktionen zu erklären. Demnach werden motorische und kognitive Symptome, welche auf das zuerst betroffene dorsale Striatum angewiesen sind, durch Dopamin verbessert, wohingegen Funktionen, die auf das relativ intakte ventrale Striatum basieren, durch die L-Dopa-Gabe verschlechtert. Das exogen zugeführte Dopamin verteilt sich nicht zielgerichtet. Eine therapeutische Dosis,

welche für den Dopaminausgleich der motorischen Symptome nötig ist, kann das leichte Dopamindefizit des ventralen Striatums überschreiten und damit überdosieren. Die Beziehung zwischen der exogenen Dopaminzufuhr und den unterschiedlich stark betroffenen Bereichen des Striatums resultiert in einer „umgekehrten U“-Funktion („*inverted U-shaped*“ function). Sowohl das fehlende Dopamin im dorsalen Striatum, wie auch die Überdosierung durch Dopamin im ventralen Striatum, führen zu einer Verschlechterung der zugrunde liegenden kognitiven Funktionen (Cools *et al.*, 2001; Cools, 2006; Cools and D’Esposito, 2011), siehe Abbildung 2, Seite 14.

Um die *overdose theory* beim IPS zu bestätigen und die Wirkung von Dopamin auf die verschiedenen kognitiven Fähigkeiten zu untersuchen und zu vergleichen, wurden verschiedene Studien an Parkinsonerkrankten durchgeführt. Cools *et al.* (Cools *et al.*, 2001) verglichen erstmals Parkinsonerkrankte unter zwei verschiedenen Bedingungen, einmal mit ihrer normalen dopaminergen Medikation („ON“) und in einer zweiten Messung ohne dopaminerge Medikamente („OFF“). Dabei mussten sie verschiedene kognitive Aufgaben lösen. Beim *task-switching*, einer Aufgabe, bei der sie möglichst schnell im Wechsel Buchstaben oder Zahlen benennen mussten, verbesserte sich die Leistung durch Dopamin (ON). Dies wird der dorsolateral-präfrontalen-Kortex-BG-Schleife zugeordnet, welche über das dorsale Striatum verläuft. Im Gegensatz dazu waren Parkinsonerkrankte bei einer *probabilistic reversal learning*-Aufgabe, bei der bereits Gelerntes umgelernt werden musste, im ON schlechter als im OFF. Diese Funktion wird unter anderem dem ventralen Striatum zugeordnet, welches bei Beginn der Parkinsonerkrankung noch relativ intakt ist. Diese erste Studie, die das Umkehrlernen an denselben Parkinsonerkrankten im ON und OFF verglich, unterstützt somit die *overdose theory* und zeigt die konträre Wirkung der dopaminergen Therapie, je nachdem welche Schleife der kognitiven Aufgabe zugrunde liegt. Weitere Studien folgten, um diese Mechanismen näher zu beleuchten. Ein wichtiger Aspekt dabei ist das Verständnis der funktionellen Zusammenhänge der zugeordneten anatomischen Strukturen. Hierbei soll insbesondere auf das ventrale Striatum und das Umkehrlernen, *reversal learning*, eingegangen werden.

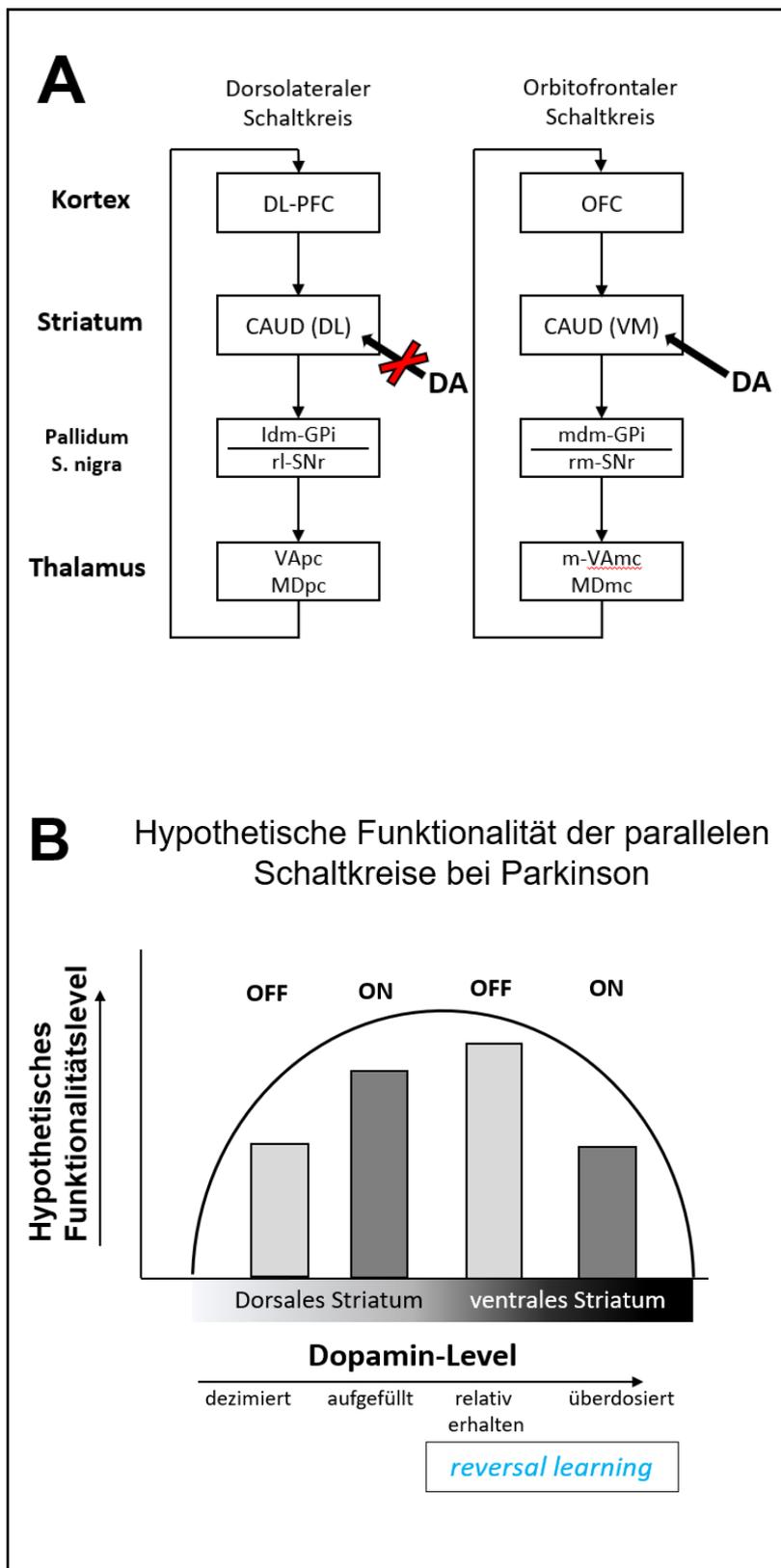


Abbildung 2:

A: parallele Schaltkreise, modifiziert nach Swainson et al., 2000; Cools et al., 2001.

Das dorsale und ventrale Striatum ist mit den dorsolateralen, bzw. orbitofrontalen/ventralen Regionen des Kortex über parallele Schaltkreise, den loops, verbunden (Alexander et al, 1986). Dopamin (DA) fehlt bei Krankheitsbeginn im dorsalen Striatum.

DL-PFC: dorsolateraler präfrontaler Kortex, OFC: orbitofrontaler Kortex, CAUD: Nucleus caudatus, DL: dorsolateral, VM: ventromedial, GPi: Globus pallidus internus, Idm: lateral dorsomedial, mdm: medial dorsomedial, SNr: Substantia nigra, pars reticulata, rl: rostralateral, rm: rostromedial, VApc: ventralis anterior pars parvocellularis, m-VAmc: ventralis anterior pars magnocellularis, MDpc: medialis dorsalis pars parvocellularis, MDmc: medialis dorsalis, pars magnocellularis.

B: Hypothetische Funktionalität der parallelen Schaltkreise bei Parkinson, modifiziert nach Cools et al., 2001; 2006.

Die Dopamin-overdose-theory besagt, dass durch den asymmetrischen Dopamingradienten im Striatum die darauf basierenden Funktionen durch die dopaminerge Therapie entweder verbessert oder überdosiert werden. Diese Hypothese wird hier schematisch veranschaulicht: Dopamin fehlt im dorsalen Striatum bei Parkinsonerkrankten im „OFF“, wobei darauf basierende Funktionen durch die dopaminerge Therapie („ON“) verbessert werden können. Das ventrale Striatum ist vom Dopaminmangel weniger betroffen, wobei Funktionen, die darauf basieren, wie das Umlernen (reversal learning) mit der dopaminergen Therapie („ON“) überdosiert werden und damit beeinträchtigt werden. Dies wird als inverted-U-shaped function - „umgekehrte U“-Funktion bezeichnet.

3.2 Lernen auf zellulärer Ebene

Täglich werden zahlreiche neue Informationen im Gehirn verarbeitet. Je nach Relevanz müssen sie für zukünftige ähnliche Situationen gespeichert werden, um mit einer adäquaten, angepassten Handlung reagieren zu können. Lernen ist ein Prozess, der das Verhalten aufgrund von Erfahrung oder neu gewonnener Einsicht verändert (Zimbardo, 1992). Dabei werden neuronale Netzwerke nachhaltig und langfristig angepasst.

Ein wichtiger Einfluss spielt dabei das dopaminerge Belohnungssystem. Dabei wird das Ergebnis des eigenen Verhaltens bewertet und eingeordnet. Im Gehirn gibt es zwei wichtige Neuronenpopulationen welche Dopamin ausschütten. Zum einen ist dies die Substantia nigra pars compacta, die im Kapitel Basalganglien näher erläutert wurde. Die zweite dopaminerge Neuronenpopulation entspringt der Area tegmentalis ventralis oder englisch ventral tegmental area (VTA) (Dahlström *et al.*, 1964). Die VTA ist an der Basis des Mesencephalons, medial der Substantia nigra lokalisiert. Aufsteigende dopaminerge Projektionen innervieren über das mediale Vorderhirnbündel (MFB, medial forebrain bundle) den präfrontalen und limbischen Kortex sowie das ventrale Striatum mit dem Nucleus accumbens des Vorderhirns (Haber and Fudge, 1997). Das ventrale Striatum ist wiederum mit der Amygdala sowie dem orbitofrontalen Kortex und dem anterioren Zingulum (ACC) verbunden. (Selemon and Goldman-Rakic, 1985) (Middleton and Strick 1996, Goldman-Rakic 1985). Diese Verbindungen werden als mesolimbisches dopaminerges System zusammengefasst (Albanese and Minciacchi, 1983) und auch als endogenes Belohnungssystem bezeichnet. Die physiologische Funktion umfasst das Lernen von Verhaltensmustern und dient als Motivationszentrum (Sulzer, 2011; Joffe *et al.*, 2014).

Wie kann man sich das Lernen auf zellulärer Ebene vorstellen? Mirenowicz und Schultz konnten mithilfe elektrophysiologischer Ableitungen der Neurone der VTA an Affen zeigen, dass Dopamin vermehrt ausgeschüttet wurde, wenn sie auf ein Verhalten eine Belohnung bekamen. Die erhöhte Feuerrate dopaminerger Neurone wurde jedoch nicht ausgelöst, wenn die Belohnung komplett vorhersehbar war (Mirenowicz and Schultz, 1994). Die Kodierung durch sogenannte Belohnungsvorhersagefehler (reward prediction errors) spielt eine wichtige Rolle bei den Lernmodellen durch Verstärkung. Nach jeder Interaktion und jedem Ereignis der Umwelt wird die erhaltene Belohnung mit der vorausgesagten Belohnung verglichen. Der „Fehler“ bezieht sich dabei auf die Differenz zwischen der erwarteten Belohnung und der erhaltenen Belohnung, unabhängig davon,

ob ein Fehler gemacht wurde. Negative und positive Vorhersagefehler kodieren jeweils den Unterschied zwischen der erwarteten und der erhaltenen Belohnung (zur Übersicht siehe Schultz, 2016). Der durstige Affe in der anfangs zitierten Studie (Mirenowicz and Schultz, 1994) erhält für eine Handlung unerwartet einen Saft als Belohnung, das Gehirn kodiert den eingetretenen positiven Vorhersagefehler mit einer erhöhten Dopaminausschüttung in der VTA. Der Affe wiederholt seine Handlung und erwartet mit der Zeit schon die Belohnung. Gelernt wird nur so lange, wie noch eine Diskrepanz besteht zwischen Erwarten und Erhalten. Der Vorhersagefehler wird beim kontinuierlichen Lernen immer kleiner. Ist die Vorhersage immer richtig, wurde gelernt und die Dopaminausschüttung bleibt beim Ausgangswert (Baseline), wenn erhalten wurde, was erwartet war. Bei einem negativen Vorhersagefehler ist die Belohnung jedoch geringer als erwartet, und die Dopaminausschüttung verringert sich.

Auch in neueren Studien konnte mithilfe der Optogenetik die kausale Beziehung der dopaminergen Neurone der VTA zum Lernen zeigen (Brown *et al.*, 2012; Witten *et al.*, 2012). Bildgebungsstudien konnten zeigen, dass auch das menschliche Gehirn Belohnungsvorhersagefehler kodiert. Dabei spielt das ventrale Striatum, der OFC sowie der PFC eine wichtige Rolle (Thut *et al.*, 1997; Doherty *et al.*, 2003; McClure *et al.*, 2003).

Beim nachhaltigen Lernen, wobei Gelerntes längerfristig gespeichert und Handlungen zur Gewohnheit werden, spielen viele weitere Mechanismen eine Rolle. Die Plastizität der Neuronenpopulation wird unter anderem durch Langzeitpotenzierung, wie im Kapitel „1.1.2 Basalganglien“ erwähnt, beeinflusst.

3.3 Umkehrlernen/ reversal learning

Jeden Morgen ist man auf demselben Weg zur Arbeit, ein Weg, den man schon lange kennt und der zur Gewohnheit geworden ist. Eines Tages versperrt eine Baustelle das Weiterkommen, sodass man wieder zurück zur Kreuzung geht und den anderen Weg nehmen muss. Wie ärgerlich, dass man am nächsten Morgen schon wieder vor der Baustelle steht, weil man einfach nicht daran gedacht hat! Wer kennt das nicht? Eine Handlung, die man gelernt hat, ist plötzlich nicht mehr der Situation angepasst und man muss einen anderen Weg gehen, Umlernen, sich der veränderten Situation anpassen.

Diese Situation veranschaulicht, wie gelerntes Verhalten automatisiert wird und Gelerntes wiederholt wird, ohne aktiv darüber nachzudenken. Die Fähigkeit, abgespeicherte Handlungen immer wieder neu zu bewerten, erfordert Aufmerksamkeit und Flexibilität. Die kognitive Flexibilität (*cognitive flexibility*) ist eine Fähigkeit, schnell das Verhalten anzupassen, wenn sich die Bedingungen ändern (Izquierdo *et al.*, 2017). Wer sich sofort den neuen Weg einprägt, steht am nächsten Tag nicht vor der Baustelle. Um diese Fähigkeit zu untersuchen, wurden in Studien häufig Aufgaben verwendet, die ein Umkehrlernen erfordern. Im Speziellen beinhalten die verwendeten Paradigmen häufig Unterscheidungsprobleme. Beispielsweise soll zwischen einem gelben und roten Objekt gewählt werden, wobei nur eines zu einer Belohnung führt. Hat der Proband gelernt, dass nur das rote Objekt eine Belohnung einbringt, wird die Assoziation umgekehrt und die Auswahl des gelben Objektes wird belohnt. Die vorherige Wahl muss genau andersherum erfolgen, um eine Belohnung zu erhalten. Daher wird dieses Umlernen in der Literatur als „Umkehrlernen“ (*reversal learning*) bezeichnet. Diese Umkehrung des Gelernten ins Gegenteil kann schwierig sein, da häufig bei der Wahl des Objektes geblieben wird, welches vorher richtig war. In dieser Arbeit wird der Begriff „Umkehrlernen“ oder der englische Begriff *reversal learning* verwendet. Auch wenn der Begriff „Umlernen“ im Alltagssprachgebrauch geläufiger ist, beschreibt das „Umkehrlernen“ genau den Prozess, dass vorher Gelerntes nicht mehr richtig ist und genau die andere, vormals falsche Auswahl getroffen werden sollte. Diese Assoziation wird in den Umkehrlernparadigmen mehrmals wieder umgedreht.

In den meisten *reversal learning*-Paradigmen wird die Entscheidung dadurch erschwert, dass eine Option insgesamt häufiger und eine alternative Option (oder mehrere) selten richtig ist. Man spricht in diesem Zusammenhang von *probabilistic reversal learning*-Aufgaben (Wahrscheinlichkeits-Umkehrlernparadigmen). Die Wahrscheinlichkeiten werden zum Beispiel im Bereich 80:20 angegeben, das heißt, dass eine Option in 80% richtig ist und die andere in nur 20%. Die Verwendung einfacher Lernstrategien wie zum Beispiel das „Gewinnen und Bleiben“ oder „Verlieren und Wechseln“ („win-stay/lose-shift“) wird dadurch erschwert, dass die richtige Antwort nicht immer belohnt wird (Izquierdo *et al.*, 2017). Somit ist eine differenzierte Untersuchung des Entscheidungsverhaltens während des Umkehrlernens möglich.

Das funktionelle Korrelat des Umkehrlernens im Gehirn ist sehr komplex. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass der orbitofrontale Kortex (OFC) beim Umkehrlernen

involviert ist (aktuelles Review siehe (Izquierdo *et al.*, 2017)). Mittels Bildgebungsstudien konnte gezeigt werden, dass der OFC beim Wechseln und Umkehrlernen der zuvor gelernten Aufgabe aktiviert wird (Kringelbach and Rolls, 2003; Remijnse *et al.*, 2005; Ghahremani *et al.*, 2010). Zudem scheint der OFC dafür zuständig zu sein, die Assoziation von Belohnung und Handlung zu speichern, um bei der nächsten ähnlichen Situation verschiedene Signale zur Verfügung zu stellen, um die Berechnung einer Art Ergebnisvorhersage zu ermöglichen (Riceberg and Shapiro, 2012). Dabei werden die Rückmeldung über den Handlungsausgang ständig aktualisiert und in den aktuellen Kontext einbezogen (Morris and Dolan, 2001; O'Doherty *et al.*, 2001; Valentin *et al.*, 2007). Der orbitofrontale Kortex, das ventrale Striatum und die Amygdala antworten dabei nicht nur auf primäre Belohnungen wie Essen, sondern auch auf sekundäre wie z.B. Geld (Kringelbach and Rolls, 2003; Haber and Knutson, 2010).

Sind nun bestimmte Handlungen über die Belohnungsrückmeldung gelernt, werden sie verfestigt und routiniert. Zum erfolgreichen Umkehrlernen muss die mit der Belohnung assoziierte Aktion unterdrückt werden. Dabei werden laterale Bereiche innerhalb des OFC rekrutiert (Elliott *et al.*, 2000; O'Doherty *et al.*, 2001). Nur so ist es möglich, die gelernte Assoziation umzuprogrammieren. Zusätzlich werden weitere Strukturen des präfrontalen Kortex (PFC) miteinbezogen, insbesondere der mediale PFC, welcher bei höheren kognitiven Anforderungen wichtig ist (Bussey *et al.*, 1997; Brigman and Rothblat, 2008).

Auf der Ebene der Neurotransmitter spielt Dopamin und das dadurch modulierte Striatum eine besonders wichtige Rolle (Izquierdo *et al.*, 2017). Der „lateral-orbitofrontale-Schaltkreis“ (Alexander, 1986), welcher im Kapitel 3.1.4 genauer beschrieben ist, verbindet den OFC mit dem ventromedialen Striatum. Betrachtet man den gesamten Schaltkreis, wird das Lernen durch Belohnung unter anderem vom ventralen Striatum vermittelt. Bei Gesunden konnte in einer Bildgebungsstudie gezeigt werden, dass das ventrale Striatum aktiv war, wenn umgelernt wurde (Cools *et al.*, 2002). Die Teilnehmenden sollten sich Bilder merken, wobei im Laufe des Paradigmas genau die Bilder ausgewählt werden sollten, die vorher falsch waren. In dem Moment, als von den Teilnehmenden die Entscheidung zum Umkehrlernen gefällt wurde, konnte eine erhöhte Aktivität im ventralen System gezeigt werden.

Mit den Umkehrlern-Aufgaben hat man eine Möglichkeit gefunden, die funktionelle Korrelation zum ventralen Striatum zu nutzen, um die asymmetrische Progression im Striatum bei der Parkinsonerkrankung zu erforschen. Die ersten Studien, die so die *overdose theory* überprüften, waren Swainson (Swainson *et al.*, 2000) und Cools (Cools *et al.*, 2001). Sie konnten zeigen, dass das Umkehrlernen bei Parkinsonerkrankten unter dopaminergem Medikation verschlechtert war. In diesen ersten Umkehrlernstudien wurden jedoch Parkinsonerkrankte, die aufgrund ihrer fortgeschrittenen Erkrankung Dopamin einnahmen, mit Parkinsonerkrankten verglichen, die aufgrund der milden Symptomatik noch keine dopaminerge Medikation einnahmen. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch die verschiedenen Voraussetzungen der beiden Gruppen kann nicht ausgeschlossen werden.

Nachfolgende Studien wurden deshalb im Within-Subjects-Design durchgeführt, wobei mit denselben Parkinsonerkrankten eine Messung mit der täglichen dopaminergen Medikation (ON) und eine unter Dopaminentzug (OFF) durchgeführt wurden. Graef *et al.* (Graef *et al.*, 2010) untersuchten für die Bestätigung der *overdose theory* Parkinsonerkrankte, die sich noch in anfänglichen Krankheitsstadien befanden und außer Levodopa keine andere Therapie erhielten. Die L-Dopa-Gabe führte zu einer schlechteren Leistung der Parkinsonerkrankten beim untersuchten Umkehrlern-Paradigma, einer *probabilistic reversal learning*-Aufgabe.

MacDonald *et al.* (MacDonald *et al.*, 2013) verglichen Parkinsonerkrankte, die unterschiedlich lange erkrankt waren und konnten – in Einklang mit den Annahmen der *overdose theory* - bei einer Umkehrlern-Aufgabe zeigen, dass Parkinsonerkrankte, die weniger als fünf Jahre erkrankt waren, im ON schlechter abschnitten als im OFF. Bei den Parkinsonerkrankten mit längerer Krankheitsdauer zeigte sich jedoch keine Verbesserung durch die dopaminerge Therapie. Dies widerspricht der *overdose theory*, da in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auch das ventrale Striatum unter stärkerem Dopaminmangel leidet und von der dopaminergen Therapie profitieren könnte. Die wiederum positive Wirkung der dopaminergen Therapie auf das Umkehrlernen bei länger Erkrankten scheint also noch nicht gesichert zu sein.

4 Fragestellung

Die medikamentöse Therapie beim IPS zielt auf die Verbesserung der motorischen Fähigkeiten ab, bringt aber Nebenwirkungen anderer Funktionen mit sich. Im Sinne der *overdose theory* werden noch nicht degenerierte Areale überdosiert und damit Fähigkeiten verschlechtert, welche ohne die exogene Gabe von L-Dopa noch funktionieren würden. In vorausgehenden Studien konnte ein verschlechternder Effekt der dopaminergen Therapie auf das Umkehrlernen gezeigt werden.

In der folgenden Untersuchung soll überprüft werden, wie die dopaminerge Therapie auf das Umkehrlernen bei Parkinsonerkrankten wirkt. Dabei wird ein breites Spektrum mit sehr jungen als auch älteren Parkinsonerkrankten eingeschlossen. Erstmalig wird im Umkehrlernparadigma eine Zwischenphase programmiert, die eine detailliertere Untersuchung des Umkehrlernens ermöglicht. Der Zeitpunkt des Wechsels der bereits gelernten Zuordnung kann exakt bestimmt werden. Im Verlauf der Zwischenphase werden auch die Umlernfehler bestimmt, bei denen die Teilnehmenden das vormals Gelernte fälschlicherweise erneut auswählen. Dabei kann ein „aktives Ignorieren“ des vormals gelernten geprüft werden.

Zudem werden weitere Faktoren untersucht, welche das Umkehrlernen bei Parkinsonerkrankten beeinflussen. Welche Rolle spielt das Alter und die Anzahl der Jahre mit der Diagnose IPS auf das Umkehrlernen? Ist die Höhe der Dopamindosis und die Menge der täglichen dopaminergen Medikation entscheidend für die beschriebene Überdosierung des ventralen Striatums? Kann ein Zusammenhang zwischen der dopaminergen Wirkung auf die Motorik und dem Effekt auf die kognitive Leistung des Umkehrlernens gezeigt werden?

5 Methoden

5.1 Parkinson- und Normalkollektiv

In die klinische Untersuchung wurden 28 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Sie stimmten zu, ihre dopaminergen Medikamente für die OFF-Messung zu pausieren. Bei vier schwer Parkinsonerkrankten waren keine zwei Messungen möglich, da sie den Medikamentenentzug abbrechen mussten. Eine Patientin wurde ausgeschlossen, da im Zeitrahmen der Messungen eine psychische Erkrankung diagnostiziert wurde. Die Daten einer weiteren Patientin wurden nicht verwendet, da sie einen negativen DaTSCAN aufwies und damit die Diagnose Parkinson revidiert wurde. Von den 22 verwertbaren Messungen konnten am Ende die Daten von 16 Patientinnen und Patienten ausgewertet werden. Insgesamt acht Parkinsonerkrankte erfüllten nicht das Kriterium, einen Unterschied von mindestens 30 Prozent im UPDRS-III-Wert aufzuweisen im Vergleich der beiden Bedingungen normale Medikation versus keine Medikamenteneinnahme. Bei drei der acht Parkinsonerkrankten war eine Nachmessung möglich. Die restlichen Patientinnen und Patienten konnten nicht nachgemessen werden, da sie zeitnah eine Tiefe Hirnstimulation erhielten. Eine Übersicht der Messungen ist untenstehend in Abbildung 3, Seite 21 nachzuvollziehen.

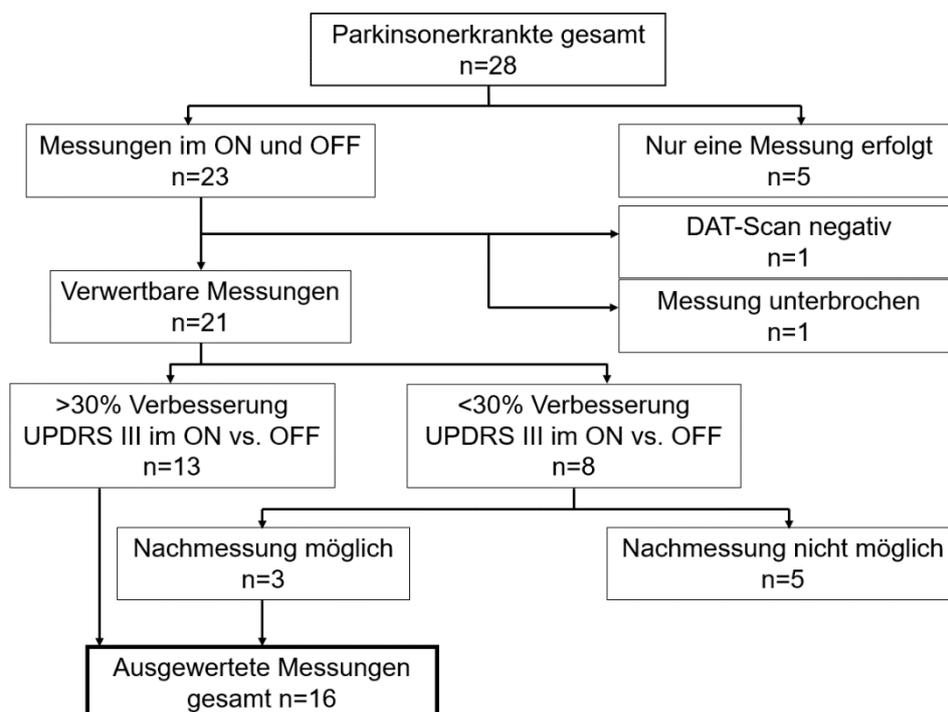


Abbildung 3: **Messungen**

Von den 28 gemessenen Parkinsonerkrankten konnten 16 Messungen ausgewertet werden.

Als Kontrollgruppe dienten 16 gesunde Probandinnen und Probanden. Die Messungen fanden im Zeitraum von 08/2015 bis 05/2017 in den Räumen der Arbeitsgruppe für Bewegungsstörungen der Klinik für Neurologie, Campus Virchow Klinikum, Universitätsmedizin Charité, Berlin statt. Die vorliegende Untersuchung wurde unter der Einhaltung der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes durchgeführt. Die Studie wurde der Ethikkommission der Charité vorgelegt und erhielt Zustimmung. Alle Teilnehmenden wurden vor der Messung über den Ablauf und Zweck der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einwilligung ab. Die Kontrollgruppe wurde für ihren Aufwand entschädigt. Die Daten wurden auf dem Charité-Server gespeichert und pseudonymisiert ausgewertet.

5.1.1 Parkinsonerkrankte

Insgesamt wurden 5 Frauen und 11 Männer im Rahmen ihrer regelmäßigen Besuche der Parkinsonambulanz oder während ihres stationären Aufenthaltes untersucht. Einige Parkinsonerkrankte konnten über die Initiative „Jung und Parkinson“ gewonnen werden.

Als Einschlusskriterium galt ein Parkinson-Syndrom gemäß den Kriterien der U.K. Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hughes *et al.*, 1992). Bei allen Parkinsonerkrankten wurde der MDS-UPDRS-Score, Teil III (Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale) erhoben (Goetz *et al.*, 2008). Der verwendete III. Teil erfasst motorische Funktionen. Es werden 18 verschiedene Bereiche abgeprüft, bei denen 33 Wertungen vergeben werden. Insgesamt können pro Wertung null bis vier Punkte vergeben werden. Je höher die Punktzahl, desto schwerer ist die Erkrankung.

Parkinsonerkrankte mit klinisch relevanter Depression wurden mittels Beck's Depression Inventory (BDI) ausgeschlossen (Beck *et al.*, 1961), wobei der cut-off bei 16 Punkten lag. Der Montreal Cognitive Assessment-Test (MoCA) diente zum Ausschluss einer Demenz (Nasreddine *et al.*, 2005). Die Parkinsonerkrankten mussten bei mindestens einer der beiden Messungen 26 Punkte erzielen. Farbsehstörungen schlossen wir mithilfe von Ishihara-Tafeln aus. Eine Therapie mittels Tiefer Hirnstimulation galt als weiteres Ausschlusskriterium.

5.1.2 Gesunde Kontrollgruppe

Die Referenzgruppe bestand aus Probandinnen und Probanden gleichen Alters und Bildungsjahre, die alle zum Zeitpunkt der Untersuchung gesund waren. Die genaue Übersicht über das Parkinson- und Normalkollektiv ist in Tabelle 2, S.31 dargestellt.

Als Ausschlusskriterien galten neurologische und psychiatrische Vorerkrankungen (Polyneuropathie, Schlaganfall, Multiple Sklerose, Hirntumor, Depression, Demenz) sowie Farbsinnstörungen oder Erkrankungen, die die Motorik beeinträchtigen (rheumatische Veränderungen, orthopädische Erkrankungen). Keiner aus der Kontrollgruppe nahm Medikamente ein, die die Gedächtnisfunktion, die Stimmung oder die Motorik beeinträchtigen.

5.2 Methoden

5.2.1 Paradigma

Das Umkehrlern-Paradigma wurde aus bestehenden *probabilistic reversal tasks* (Swainson *et al.*, 2000; Cools *et al.*, 2002), welche an Parkinsonerkrankten angewandt wurden, weiterentwickelt (programmiert durch Dr. Henning Schroll). Der Ablauf kann in Abbildung 4, Seite 25 nachvollzogen werden. Während der Messung wurden drei verschiedene abstrakte Sternfiguren auf schwarzem Hintergrund präsentiert. Durch Ausprobieren sollte herausgefunden werden, welcher der Sterne der „Richtige“ war. Dies wurde durch einen Farbumschlag auf Grün, bei den „Falschen“ auf Rot angezeigt. Bei jedem Durchgang waren dieselben drei Sterne sichtbar, welche zufällig die Lokalisation wechselten. Der richtige Stern sollte immer wieder ausgewählt werden. Den Parkinsonerkrankten und der Kontrollgruppe wurde erläutert, dass nach einer Weile ein anderer Stern zum „Richtigen“ werde und sie diesen wieder durch Ausprobieren finden sollten.

Jede dieser Lernphasen bestand aus mindestens fünfzehn Durchgängen. Um das Lernen zu erschweren, wurde die Rückmeldung über die Farbe nur in 85% korrekt angezeigt. Den Teilnehmenden wurde erklärt, dass in einigen Durchgängen der richtige Stern nach dem Auswählen rot, und andersherum ein falscher Stern in ein paar Fällen grün werden konnte. Wurde also in solch einem Fall der „richtige“ Stern ausgewählt und die Rückmeldung war trotzdem negativ, war das nur ein „Wahrscheinlichkeitsfehler“ – ein sogenannter „probabilistic error“ (Cools *et al.*, 2002).

Sobald innerhalb von 15 Durchgängen in 80% der richtige Stern ausgewählt wurde, begann die Zwischenphase. In dieser Phase wurden alle Sterne nach dem Auswählen rot angezeigt. Ab diesem Zeitpunkt war der als „richtig“ gelernte Stern nicht mehr richtig und die Teilnehmenden mussten sich von diesem lösen und sich neu orientieren. Wenn ab Beginn der Zwischenphase fünfmal hintereinander ein neuer Stern gewählt wurde, begann wieder eine neue Lernphase. Wurde jedoch in der Zwischenphase der vormals gelernte Stern wieder ausgewählt, verlängerte sich die Zwischenphase jeweils um einen Durchgang. Um sicher zu sein, dass der vormals gelernte Stern nicht mehr als der „Richtige“ erachtet wird, durfte er nicht öfter als in 50% der Fälle ausgewählt werden, um das Wechselkriterium zur nächsten Lernphase zu erfüllen. Dabei wurden maximal die letzten 10 Durchgänge gewertet.

Durch einen kleinen Programmierfehler konnte das Wechselkriterium auch schon nach 4 Durchgängen erreicht werden, wenn in der Zwischenphase viermal hintereinander ein neuer Stern gewählt wurde und vorher in der Lernphase in den letzten 6 Durchläufen einmal ein neuer Stern ausgewählt wurde. Dieser Fall ist aber zu vernachlässigen, da er insgesamt in nur 2 Zwischenphasen vorkam ($<0,4\%$ aller Zwischenphasen).

Den Teilnehmenden wurde vorher nicht erklärt, dass es eine Zwischenphase gibt. Sie wussten nicht, dass in der Zwischenphase immer eine negative Rückmeldung folgte, nachdem sie einen Stern ausgewählt hatten. Sie wurden lediglich instruiert, den gelernten Stern zu wechseln, wenn sie sich sicher waren, dass er nicht mehr richtig sei.

Die Anzahl der Durchgänge einer Lern- und Zwischenphase hing somit vom Lernverhalten und der Anzahl der Fehler ab. Es war keine Zeit vorgegeben, innerhalb derer ein neuer Stern ausgewählt werden musste. Somit entstand kein Zeitdruck. Insgesamt gab es 300 Durchgänge, die in fünf Blöcke eingeteilt waren. Zwischen den Blöcken durften Trinkpausen eingelegt werden. Das Paradigma dauerte zwischen 20 und 35 Minuten.

Programmiert war das Umkehrlern-Paradigma mit MATLAB MathWorks® Version R2013b auf einem Fujitsu PC, i5-2400 CPU, 3.10 GHz mit 2.89 GB RAM. Als Betriebssystem wurde Microsoft Windows XP Professional verwendet.

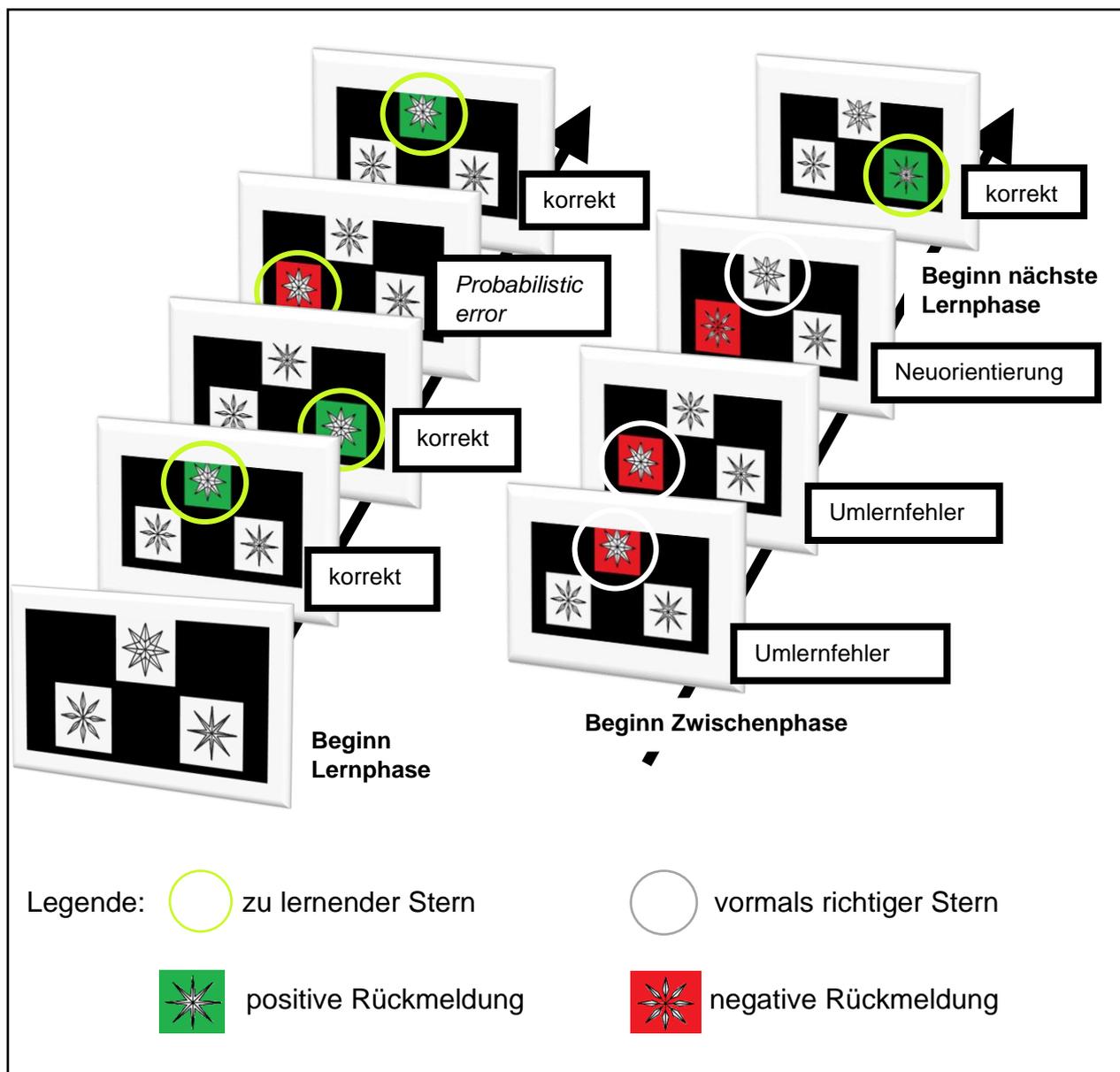


Abbildung 4: **Das Umkehrlern-Paradigma** (probabilistic reversal learning paradigm).

Ein Beispiel aufeinanderfolgender Durchgänge ist abgebildet (von unten nach oben). Mit dem Beginn der ersten Lernphase wurden den Teilnehmenden bei jedem Durchgang drei verschiedene Sterne präsentiert. Durch Ausprobieren sollten sie herausfinden, welcher Stern korrekt ist (hier durch einen grünen Kreis markiert). Die Rückmeldung (ein grüner oder roter Hintergrund des Sterns) erschien, nachdem die Teilnehmenden den Stern mithilfe des Joysticks auswählten. Die Wahrscheinlichkeit, dass der korrekte Stern in der Lernphase eine positive Rückmeldung ergab, lag bei 85%, in 15% wurde trotz richtigem Auswählen eine negative Rückmeldung gegeben (probabilistic error). Schafften die Teilnehmenden 80% richtige Antworten in 15 Durchgängen, begann die Zwischenphase. In der Zwischenphase war die Rückmeldung immer negativ. Wenn der vormals richtige Stern ausgewählt wurde (hier durch einen weißen Kreis markiert), begann der Proband einen Umlernfehler (reversal error). Wurde fünfmal hintereinander ein neuer Stern ausgewählt (oder innerhalb von 10 Durchgängen mindestens in 50%), begann die nächste Lernphase.

5.2.2 Ablauf

5.2.2.1 *Medikamentöse Bedingung*

Die Patientinnen und Patienten wurden den Bedingungen ON-zuerst oder OFF-zuerst (jeweils n=8) zugeordnet. Als ON-Bedingung galt die besteingestellte medikamentöse Therapie. Die Einnahme der Medikamente war über die letzten 3 Monate stabil.

Bei der ON-Messung zeigten die Parkinsonerkrankten ein gutes motorisches Ansprechen. Angelehnt an den klinischen Levodopa-Test (DGN S3-Leitlinie: Idiopathisches Parkinson Syndrom, 2016) wurde eine klinische Verbesserung von >30% im UPDRS-III-Wert im Vergleich zum medikamentösen OFF vorausgesetzt. Bei drei Patienten, deren Unterschied im UPDRS-III-Wert zu gering war, konnte die Messung im ON wiederholt werden. Ein Patient zeigte in der wiederholten Messung eine Verbesserung um >30% im UPDRS-III-Wert, bei den beiden anderen Patienten wurde zur motorischen Vergleichbarkeit eine halbe Stunde vor der Messung 200mg Levodopa/Benserazid LT (schnell resorbierbar, enthält pro Tablette 100mg Levodopa mit 25mg Benserazid, Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen) verabreicht und damit eine über 30-prozentige Verbesserung im UPDRS-III-Wert erreicht.

Für die OFF-Bedingung wurden alle Parkinsonmedikamente für die Dauer einer doppelten Halbwertszeit, mindestens jedoch für 18 Stunden, vor der Untersuchung abgesetzt. Medikamente mit einer längeren Halbwertszeit wurden bei Bedarf mit kurzwirksamem L-Dopa ersetzt.

Die Messungen fanden an zwei verschiedenen Tagen statt, wobei mindestens ein Tag Abstand eingehalten wurde.

5.2.2.2 *Durchführung*

Die Untersuchung wurde in einem ruhigen, fensterlosen Raum durchgeführt. Begonnen wurde mit der Erhebung der UPDRS-III-Scores und des MoCA-Tests. Es wurde darauf geachtet, dass die Parkinsonerkrankten immer von derselben Person untersucht wurden, um die interpersonelle Variabilität zu vermeiden. Danach nahmen sie auf einem bequemen Stuhl vor dem Tisch Platz, auf dem ein 21,5 -Zoll Bildschirm im Abstand von einem Meter stand, auf welchem das Paradigma abgespielt wurde. Vor ihnen befand sich ein kabelgebundener, einfach gebauter Joystick, den sie mit ihrer dominanten Hand bewegen sollten. Der Joystick konnte eine zweidimensionale Bewegung im 360° Radius aufzeichnen. Teilnehmende ohne vorherige Erfahrung mit dieser Technik hatten genug

Zeit, sich damit vertraut zu machen. Es folgte eine standardisierte Instruktion des Paradigmas anhand eines Standbildes der drei Sterne. Das Auswählen der Sterne erfolgte durch das Bewegen des Joysticks, welcher die Bewegung auf den Bildschirm übertrug. Die Position war als roter Punkt sichtbar. Um Übungseffekte zu vermeiden, wurde mit einem Testdurchlauf mit denselben Sternen begonnen, bis mindestens zwei Lernphasen geschafft waren, um sicherzustellen, dass das Konzept des Umkehrlernens verstanden wurde.

Danach wurde das Paradigma gestartet. Die Sterne wurden in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Ein flexibles Inter-Stimulus-Intervall (ISI) von durchschnittlich 1000 Millisekunden (± 250 msec, mindestens 500 msec) garantierte, dass keine zeitliche Bahnung stattfinden konnte. Während des ISI und der Präsentation der Sterne war ein weißes Fixationskreuz zu sehen.

Nach der Teilnahme am Paradigma füllten alle Teilnehmenden den BDI aus.

Die Kontrollgruppe wurde insgesamt nur einmal gemessen.

5.3 Datenanalyse

Für die Datenverarbeitung wurde MATLAB MathWorks® verwendet. Die statistische Analyse umfasste die klinischen und demographischen Daten und die Messergebnisse des Paradigmas.

Bei der Stichprobe von jeweils $n=16$ Personen wurde von nicht-normalverteilten Daten ausgegangen. Durch Plotten sowie den Kolmogorov-Smirnov-Test konnte die Normalverteilung der Daten ausgeschlossen werden. Bei verbundenen Stichproben wurde der Wilcoxon-Test, bei nicht-verbundenen der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Alle Werte der demographischen und klinischen Daten sind als Median zusammen mit dem Interquartilsbereich (IQB. 0.25 und 0.75 Quartil) angegeben. Die Korrelationsanalysen zu beiden Untersuchungszeitpunkten erfolgten mittels Spearman-Rangkorrelationskoeffizient.

5.3.1 Analyse Paradigma

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Fähigkeit zum Umkehrlernen festgelegt und anhand der Anzahl geschaffter Phasen innerhalb der 300 Durchgänge sowie der Anzahl an Fehlern pro Lernphase definiert.

Zum besseren Verständnis sind wichtige Begriffe des Paradigmas und die ausgewerteten Parameter in der untenstehenden Tabelle 1, Seite 28, zusammengefasst.

Durchgang	Einmaliges Auswählen eines Sterns durch die Teilnehmenden mit den möglichen Rückmeldungen: rot oder grün („richtig“/ „falsch“)
Durchgänge insgesamt	300
Lernphase	Folge von mehreren Durchgängen, in denen immer ein Stern richtig ist, mit einer „nicht korrekten Rückmeldung“ in 15% der Fälle
Fehler (Lernphase)	Ein falscher Stern wird ausgewählt
Zwischenphase	Alle Rückmeldungen sind rot („falsch“)
Umlernfehler (Zw.phase)	Der vormals richtige Stern wird ausgewählt
Maximale Anzahl an Phasen	15 Lernphasen + 15 Zwischenphasen

Tabelle 1: **Begriffserklärung** zur Analyse des Paradigmas

5.3.2 Lernphase

Die Teilnehmenden generierten in der Lernphase Fehler, indem der falsche Stern ausgewählt wurde. Die Fehler wurden jeweils über alle Lernphasen hinweg gemittelt. Die durchschnittliche Anzahl der Fehler pro Lernphase zeigt demnach an, wie gut ein neuer Stern gelernt und im Gedächtnis behalten werden konnte. Eine Summation aller Fehler pro Gesamtdurchlauf ist nicht erfolgt, da dadurch einzelne Lernphasen zu stark gewichtet würden. Theoretisch war es möglich, in einer Lernphase null Fehler zu machen, jedoch bestand jede neue Lernphase aus einer Ausprobierphase, bei der einer der beiden vormals falschen Sterne ausgewählt werden musste. In 50% der Fälle wurde somit allein durch das Ausprobieren ein Fehler gemacht.

Jede Lernphase dauerte minimal 15 Durchgänge an, bis das Kriterium zum Wechseln in die Zwischenphase erreicht werden konnte. Es wurde die durchschnittliche Anzahl der benötigten Durchgänge pro Lernphase jeweils pro Teilnehmer*in berechnet.

5.3.3 Zwischenphase

Mit dem Beginn der Zwischenphase wurde der gelernte Stern rot, für die Teilnehmenden also als „nicht korrekt“ angezeigt. Ein neuer Stern sollte jedoch erst ausgewählt werden, wenn sie sich sicher waren, dass der vormals gelernte Stern nicht mehr richtig war. Hierbei spielen die in die Lernphasen eingestreuten irreführend als falsch angezeigten Sterne eine Rolle. Den Teilnehmenden war nicht bewusst, ob sie bei der Auswahl des gelernten Sternes und einer darauffolgenden negativen Rückmeldung einen „probabilistic error“ oder einen „reversal error“ begingen und schon Umkehrlernen sollten. Es war im Umkehrlern-Paradigma demzufolge nicht förderlich, sofort nach einem falsch angezeigten Stern die Strategie zu wechseln, sondern abzuwarten, ob sich die Bedingung wirklich geändert hatte.

Wie in der Lernphase verlängerte sich auch die Zwischenphase, in diesem Fall bei der Auswahl des vormals gelernten Sterns. Die Anzahl der Durchgänge der Zwischenphase spiegelt somit wider, wie schnell die Teilnehmenden merkten, dass sie Umkehrlernen sollten und ob sie diese Strategie in der Zwischenphase beibehielten. Es wurde die durchschnittliche Anzahl der Durchgänge pro Zwischenphase berechnet.

5.3.4 Reaktion auf negative Rückmeldung

Wie reagieren die Teilnehmenden auf negative Rückmeldungen? Wie häufig wählen sie den gelernten Stern erneut aus, nach wie vielen negativen Rückmeldungen wählen sie einen anderen Stern aus und lernen um?

Diese Frage lässt sich über alle Phasen hinweg betrachten. Im gesamten Paradigma kam es vor, dass negative Rückmeldungen auf den gelernten Stern folgten. Im Gegensatz dazu konnte man in der Zwischenphase ausschließlich negative Rückmeldungen erhalten. Da die Teilnehmenden nichts von einer Zwischenphase wussten, ist es sinnvoll, die Reaktion auf eine negative Rückmeldung nach dem Auswählen des richtig gelernten Sterns über alle Durchgänge zu vergleichen. Wurde von den Teilnehmenden nach dieser einmaligen negativen Rückmeldung derselbe Stern nochmals richtig ausgewählt, folgte

in den Lernphasen eine positive Rückmeldung. In den Zwischenphasen wurde er jedoch weiterhin als falsch angezeigt.

In einem zweiten Schritt wurden die Reaktionen nach zweimaliger negativer Rückmeldung auf einen vormals richtigen Stern untersucht. Je öfter der ausgewählte Stern rot wurde, desto wahrscheinlicher wurde es Zeit, einen neuen Stern auszuwählen und umzulernen. Dementsprechend wurde die Reaktion der Teilnehmenden auf drei- und viermalige negative Rückmeldungen auf den konsekutiv ausgewählten, vormals richtigen Stern untersucht. Diese Situation entstand ausschließlich in Zwischenphasen.

5.3.5 Umkehrlernerfolg insgesamt

Letztendlich ging es in dem Paradigma darum, möglichst viele Wechsel zu schaffen. Ein erfolgreiches Umlernen im Paradigma ist dadurch definiert, möglichst schnell das Lernkriterium zu erreichen und die Zwischenphasen möglichst kurz zu halten. Die Anzahl der Lern- und Zwischenphasen wurden bei dem Gesamtdurchlauf des Paradigmas summiert. Die maximale Anzahl an Phasen beträgt bei 300 Durchläufen 30 Phasen insgesamt (15 Lernphasen und 15 Zwischenphasen).

6 Ergebnisse

6.1 Klinische Daten

Die Parkinsonerkrankten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 43 und 78 Jahren alt. Im Median betrug das Alter 63.5 Jahre (IQB 51.50; 69.00). Die Krankheitsdauer betrug im Median 4.5 Jahre (IQB 2.5; 10.0).

Die jeweilige Parkinsontherapie war dem klinischen Bild angepasst. Die Medikation umfasste Präparate wie Levodopa (L-Dopa), Dopaminagonisten (Ropinirol, Rotigotin, Pramipexol, Piribedil, Apomorphin), MAO-B-Hemmer (Rasagilin), COMT-Hemmer (Entacapon, Tolcapon), Anticholinergika (Biperiden) und NMDA-Antagonisten (Amantadin). Umgerechnet nahmen die Parkinsonerkrankten im Median 750mg L-Dopa-Äquivalenzdosis (IQB 543.75; 912.5) pro Tag ein. Die genaue Medikation ist Tabelle 3, Seite 32 zu entnehmen.

Die Kontrollgruppe unterschied sich von der Parkinsongruppe nur im BDI signifikant ($p < 0,001$).

	Parkinsonerkrankte	Kontrollen	p-Wert
n=	16	16	
Alter (Jahre)	63.5 (51.50; 69.00)	63.5 (54.75; 71.0)	0.651
Altersbreite	[43-78]	[42-80]	
Geschlecht (w/m)	5/11	6/10	
Schul-/ Ausbildungsjahre	16.5 (14.5;18.0)	15.0 (13.0;18.0)	0.632
Krankheitsdauer (Jahre)	4.5 (2.5; 10.0)	-	-
UDPRSIII (im OFF)	25 (17.5;41.0)	-	-
Dopa-Äquivalenzdosis (mg)	775 (537.5; 850.0)	-	-
Tremordominanz Typ	4	-	-
Akinetisch-Rigider Typ	6	-	-
Äquivalenztyp	6	-	-
BDI	8.5 (5;12)	2 (0.75; 4.75)	<0.001*
MoCA (im ON)	28 (26.5;30)	27 (26.0; 28.25)	0.175

Tabelle 2: **Charakteristika der Parkinson- und Kontrollgruppe.** Werte im Median und IQB angegeben.

* signifikanter Unterschied zwischen Parkinsonerkrankten und Kontrollen im Beck's Depression Inventory (BDI)

Patient*in	Medikation (jeweils Tagesdosis)	L-Dopa (mg) Äquivalenzdosis	UPDRS ON/OFF	MoCA ON/OFF
P1	Levodopa/Benserazid ret. 100/25mg Rotigotin 8mg	300	8/19	30/29
P2	Levodopa/Benserazid 400/100mg, Rotigotin 16mg, Rasagilin 1mg, Entacapon 400mg, Amantadin 200mg	800	13/42	27/25
P3	Levodopa/Benserazid ret. 100/25mg, Levodopa/Carbidopa/Entacapon 250/62,5/1000mg, Ropinirol 8mg	550	6/17	29/30
P4	Levodopa/Carbidopa/Entacapon 375/93,75/600mg, Levodopa/Benserazid LT 200/50mg, Pramipexol 2,1mg, Biperiden 4mg	725	10/34	29/23
P5	Levodopa/Benserazid 900/225mg, Ropinirol 12mg	1200	14/20	30/29
P6	Ropinirol 8mg, Rasagilin 1mg	200	17/25	30/30
P7	Levodopa/Benserazid 300/75mg, Pramipexol ret. 4,2mg, Rasagilin 1mg	750	7/18	26/24
P8	Levodopa/Benserazid 1300/325mg, Rotigotin 12mg	1600	29/41	25/27
P9	Levodopa/Carbidopa/Entacapon 200/50/400mg, Pramipexol ret. 3,15mg, Rasagilin 1mg	550	7/21	28/26
P10	Levodopa/Carbidopa/Entacapon 400/100/160mg, Pramipexol 3,15mg	800	6/12	30/28
P11	Levodopa/Carbidopa/Entacapon 800/200/800mg, Rotigotin 12mg, Rasagilin 1mg	1100	29/44	24/27
P12	Levodopa/Benserazid 300/75mg, Piribedil 150mg, Amantadin 100mg	525	12/25	28/28
P13	Levodopa/Benserazid 200/50mg, Apomorphinpumpe 4,75mg/Tag (7-21:30 Uhr)	300	25/69	25/25
P14	Levodopa/Benserazid 300/75mg, Pramipexol 3,15mg + Levodopa/Benserazid LT 200/50mg (einmalig)	650 (+200)	7/17	28/29
P15	Levodopa/Benserazid LT 200/50mg, Levodopa/Carbidopa/Entacapon 600/150/800mg, Rasagilin 1mg	800	4/14	30/28
P16	Levodopa/Carbidopa/Entacapon 750/187,5/1000mg, Ropinirol 24mg, Amantadin 200mg + Levodopa/Benserazid LT 100/25mg (einmalig)	1550 (+100)	14/27	30/29
L-Dopa Äquivalenzdosis (mit zusätzlich Levodopa/Benserazid bei zwei Patienten) im Median (IQB)		775 (537.5; 850.0)		

Tabelle 3: **Medikation der Parkinsonerkrankten**

Die Parkinsonerkrankten erreichten beim MoCA im ON und OFF keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse. Im Median erreichten sie jeweils 28 von 30 Punkten. Der Unterschied im UPDRS-III-Wert zwischen ON und OFF war statistisch signifikant ($p < 0.001$). Alle Parkinsonerkrankten, die in die Messung einbezogen wurden, erreichten eine Verbesserung im UPDRS-III-Wert von mindestens 30%, was als motorisches Ansprechen der dopaminergen Therapie gewertet wird (Tabelle 4, Seite 33).

Parkinsonerkrankte	ON	OFF	p
n=16			
MoCA	28 (26.5;30)	28 (25.5;29.0)	0.237
UDPRS III	11 (7;19)	25 (17.5;41.0)	<0.001*

Tabelle 4: Vergleich der Parkinsonerkrankten im MOCA und UPDRS III (ON vs. OFF).
 Median (Interquartilsbereich), *signifikanter Unterschied im UPDRS-III-Wert

6.2 Umkehrlern-Paradigma

6.2.1 Fehler pro Lernphase

Die mittlere Anzahl der Fehler pro Lernphase unterschied sich in den Bedingungen ON und OFF nicht signifikant ($p = 0.163$). Ein Trend zu mehr Fehlern im ON ist jedoch erkennbar, siehe dazu Abbildung 5 A, Seite 34. Bei der untersuchten kleinen Stichprobe zeigte sich, dass die Parkinsonerkrankten im ON im Median fast eineinhalb Fehler mehr machten als im OFF. Die Fehleranzahl der Kontrollgruppe lag im Mittel im Bereich der Parkinsonerkrankten unter der OFF-Bedingung (ON im Median 5.43 Fehler, OFF im Median 3.96 Fehler und Kontrollen im Median 4.17 Fehler pro Lernphase).

Verglichen mit der Kontrollgruppe zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zur Übersicht werden die durchschnittlichen Fehler pro Lernphase der einzelnen ON-OFF-Messungen gegenübergestellt und jeweils miteinander verbunden dargestellt

(Abbildung 5 **B**, Seite 34). Betrachtet man den individuellen Unterschied zwischen ON und OFF, haben 75% der Parkinsonerkrankten im OFF die bessere Leistung als im ON gezeigt. Ein Patient fällt mit einer sehr hohen mittleren Fehleranzahl im OFF auf. Die erste Messung war im OFF, bei der 2. Messung im ON zeigte sich eine Verbesserung der Fehleranzahl, wobei auch diese im Vergleich noch hoch war. Der Patient hatte das Paradigma verstanden, denn in den meisten Lernphasen wich er nicht von der durchschnittlichen Fehleranzahl ab. Nur in einigen wenigen Phasen wurden sehr viele Fehler generiert, sodass sich die Fehleranzahl im Durchschnitt erhöhte. Da der Ausreißer das Paradigma grundsätzlich richtig löste, wurden die Messungen in der Analyse belassen. Ohne den Ausreißer wird der Unterschied zwischen den Bedingungen ON und OFF statistisch signifikant ($p=0.048$).

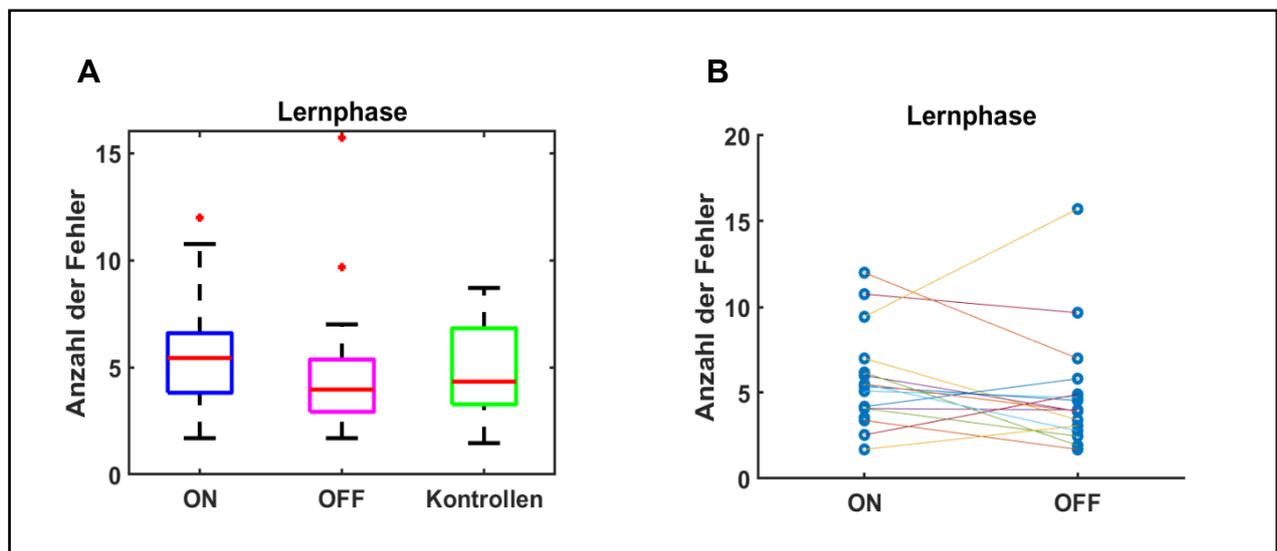


Abbildung 5: **Anzahl der Fehler pro Lernphase**

A) ON im Median 5.43 (IQB 3.81;6.59); OFF im Median 3.96 (IQB 2.92;5.36); Kontrollen im Median 4.17 (3.11;6.36).

B) individueller Vergleich der Parkinsonerkrankten zwischen ON und OFF. Insgesamt 12 von 16 Parkinsonerkrankten erreichten im ON eine höhere Fehleranzahl als im OFF. Ein Ausreißer fällt mit hohen Fehlerwerten auf.

6.2.2 Durchgänge pro Lernphase

Im Median benötigten die Parkinsonerkrankten im ON 18.55 (IQB 17.45;22.91) und im OFF 17.25 (IQB 16.13;19.59) Durchgänge, um eine Lernphase erfolgreich abzuschließen. Die Kontrollgruppe zählte im Median 17.5 (16.10;19.80) Durchgänge pro Lernphase, siehe Abbildung 6, Seite 35.

Die Anzahl der Durchgänge unterschied sich in der ON- und OFF-Bedingung nicht signifikant ($p= 0.148$). Verglichen mit der Kontrollgruppe zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (ON vs. Kontrollen, $p= p= 0.158$ und OFF vs. Kontrollen, $p=0.777$).

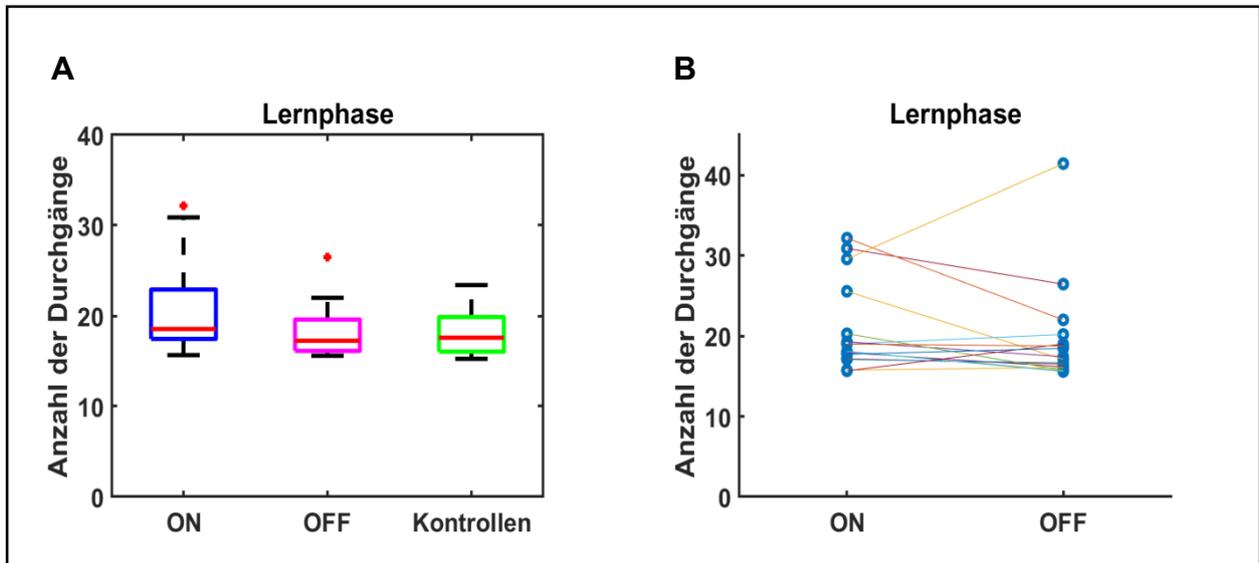


Abbildung 6: **Anzahl der Durchgänge pro Lernphase.**

ON im Median 18.55 (IQB 17.45;22.91);

OFF im Median 17.25 (IQB 16.13;19.59); Kontrollen im Median 17.5 (IQB 16.10;19.80)

6.2.3 Durchgänge pro Zwischenphase

Im Median benötigten die Parkinsonerkrankten im ON 8.59 (IQB 7.85;9.73) und im OFF 8.45 (IQB 8.09;9.38) Durchgänge pro Zwischenphase, der Unterschied war nicht signifikant ($p=0.737$), siehe Abbildung 7, Seite 36. Die Kontrollen benötigten im Median 8.67 (IQB 8.06; 9.21) Durchgänge, der Unterschied zu den Parkinsonerkrankten war nicht signifikant (ON vs. Kontrollen, $p=0.665$; OFF vs. Kontrollen, $p=0.955$).

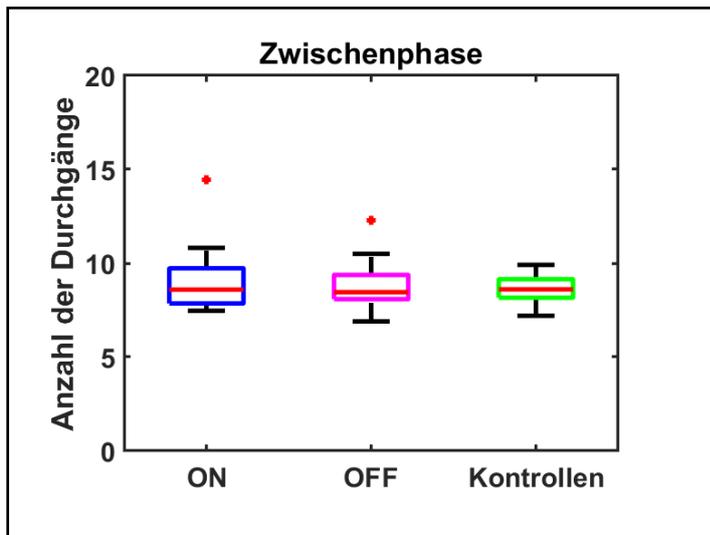


Abbildung 7: **Anzahl der Durchgänge pro Zwischenphase:**
 ON im Median 8.59 (IQB 7.85;9.73);
 OFF im Median 8.45 (IQB 8.09;9.38); Kontrollen im Median 8.67 (IQB 8.06; 9.21).

6.2.4 Umkehrlernen und Reaktion auf negatives Feedback

Die Parkinsonerkrankten wechselten den gelernten Stern nach einmaliger negativer Rückmeldung im ON im Median in 22.58 (IQB 3.71;43.65) Prozent und im OFF im Median in 5.83 (IQB 2.78;31.40) Prozent. Im ON wurde dementsprechend im Median fast viermal häufiger ein neuer Stern ausgewählt als im OFF, wobei der Unterschied einen klaren Trend zeigt ($p=0.079$), jedoch nicht statistisch signifikant ist, siehe Abbildung 8 A, Seite 38.

Die Kontrollen wechselten im Median fast genauso selten den gelernten Stern nach einer einmaligen negativen Rückmeldung wie die OFF-Parkinsongruppe, im Median in 6.25 (IQB 3.46; 20.62) Prozent. Der Unterschied zu den Parkinsonerkrankten war nicht signifikant (ON vs. Kontrollen $p=0.193$; OFF vs. Kontrollen $p=1.00$).

Wurde der gelernte Stern nach negativer Rückmeldung wieder ausgewählt, wechselten die Parkinsonerkrankten nach dem zweiten Mal im Median in 50.0 (IQB 29.92;82.57) Prozent im ON und 61.82 (IQB 29.17;75.96) Prozent im OFF den gelernten Stern. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p= 0.815$) siehe Abbildung 8 B, Seite 38.

Interessant ist hierbei, dass die Kontrollgruppe häufiger den gelernten Stern erneut auswählten und im Median nur in 33.33 (IQB 21.67; 66.67) Prozent wechselten, während im Vergleich die Parkinsonerkrankten im OFF und ON öfter einen neuen Stern suchten. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant (ON vs. Kontrollen $p= 0.291$; OFF vs. Kontrollen $p= 0.220$).

Nach dreimalig hintereinander folgender negativer Rückmeldung nach dem Auswählen des gelernten Sterns wurde von den Parkinsonerkrankten sowohl im ON als im OFF im Median fast immer ein neuer Stern ausgewählt (im ON: Median 100, IQB 79.17;100; im OFF: Median 95.83, IQB 34.09;100). Die Kontrollen wechselten im Median in 75 (IQB 65.63; 100) Prozent zu einem neuen Stern. Der Unterschied zu den Parkinsonerkrankten war nicht signifikant (ON vs. Kontrollen $p=0.444$; OFF vs. Kontrollen $p=0.889$), siehe Abbildung 8 C, Seite 38.

Selten kam es zu der Situation, dass die Teilnehmenden nach viermalig hintereinander folgender negativer Rückmeldung den gelernten Stern nochmals auswählten. War dies der Fall, wechselten alle Gruppen im Median in 100 Prozent (IQB im ON 83,33; 100 und im OFF 88.89; 100 und bei den Kontrollen 90; 100) danach zu einem anderen Stern, siehe Abbildung 8 D, Seite 38.

Einige der Parkinsonerkrankten wechselten spätestens nach zweimaliger negativer Rückmeldung den Stern (im ON $n=3$ und im OFF $n=2$). Sie kamen demnach nie in die Situation, dreimal hintereinander eine negative Rückmeldung für den vormals richtigen Stern zu erhalten. In der Kontrollgruppe warteten alle Teilnehmenden ($n=16$) mindestens einmal insgesamt drei negative Rückmeldungen ab, bevor sie den gelernten Stern wechselten.

Haben die Teilnehmenden das Prinzip der „probabilistic errors“ im Paradigma verstanden? Vergleicht man den Unterschied der Wechsel des Sterns nach einmaliger und zweimaliger negativer Rückmeldung innerhalb der Gruppen, ist der Unterschied in allen Gruppen statistisch signifikant ($p<0.001$). Auch zwischen zwei- und dreimaligem negativen Feedback zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Wechselquote innerhalb der Gruppen (ON $p=0.047$; OFF $p=0.008$; Kontrollen $p=0.016$). Der Vergleich zwischen drei- und viermaliger negativer Rückmeldung ist in keiner Gruppe signifikant unterschiedlich (ON $p=0.375$; OFF $p=0.250$; Kontrollen $p=0.250$).

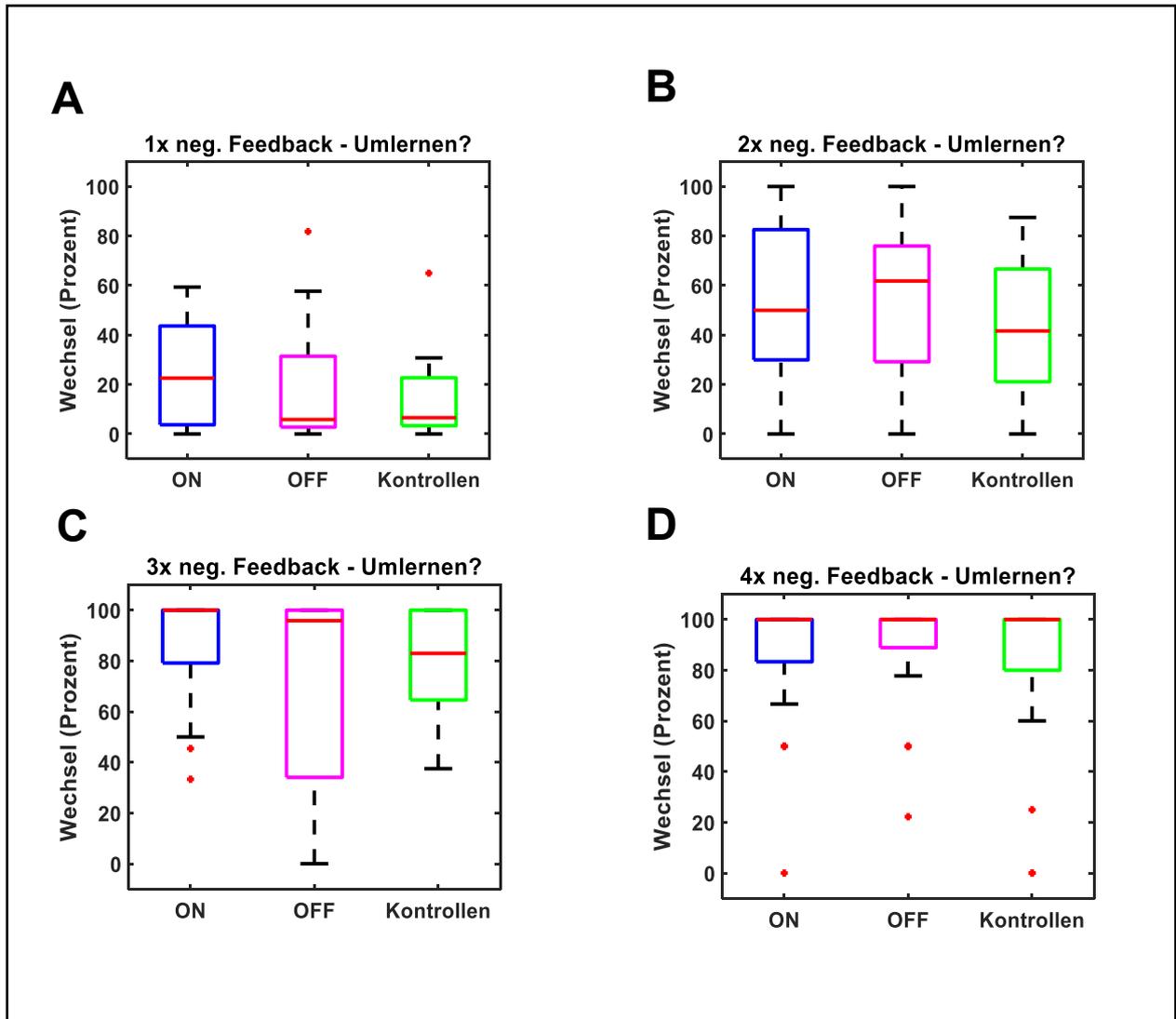


Abbildung 8: **Umlernen**

A) Wechsel nach 1x neg. Rückmeldung: ON im Median in 22.58 (IQB 3.71;43.65) Prozent und im OFF im Median in 5.83 (IQB 2.78;31.40) Prozent, Kontrollen im Median in 6.25 (IQB 3.46; 20.62) Prozent.

B) Wechsel nach 2x neg. Rückmeldung: ON im Median in 50.0 (IQB 29.92;82.57) Prozent und im OFF im Median in 61.82 (IQB 29.17;75.96) Prozent, Kontrollen im Median in 33.33 (IQB 21.67; 66.67) Prozent.

C) Wechsel nach 3x neg. Rückmeldung: ON im Median in 100 (IQB 79.17;100) Prozent und im OFF im Median in 95.83 (IQB 34.09;100) Prozent, Kontrollen im Median in 75 (IQB 65.63; 100) Prozent

D) Wechsel nach 4x neg. Rückmeldung: ON im Median in 100 (IQB 83.33;100)) Prozent und im OFF im Median in 100 (IQB 88.89;100) Prozent, Kontrollen im Median in 100 (IQB 90;100) Prozent

6.2.5 Umkehrerlernerfolg insgesamt

Die Parkinsonerkrankten erreichten im Median im OFF eine Phase mehr als im ON und sind damit im OFF näher am Niveau der Kontrollgruppe (ON im Median 21 Phasen, IQB 19;23; OFF im Median 22 Phasen, IQB 21;25, Kontrollen im Median 23 Phasen, IQB 21;25), siehe Abbildung 9, Seite 39.

Es zeigt sich ein Trend zu einer besseren Leistung im OFF vs. im ON; der Unterschied ist aber nicht signifikant ($p=0.094$). Es fällt zudem auf, dass nur zwei der sechzehn Parkinsonerkrankten im ON mehr Phasen schafften als im OFF. Die Parkinsonerkrankten und die Kontrollen zeigten keine signifikante Leistungsdifferenz (ON vs. Kontrollen, $p=0.113$, OFF vs. Kontrollen, $p=0.737$).

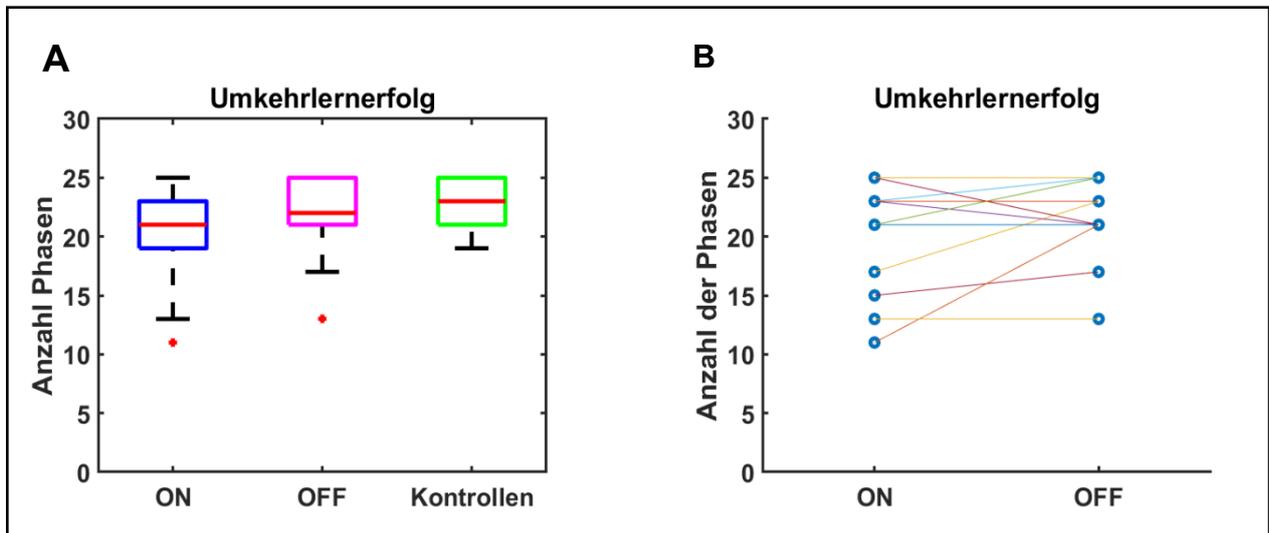


Abbildung 9: **Umkehrlernerfolg: Anzahl der Phasen, die insgesamt geschafft wurden.**
 ON im Median 21 (IQB 19;23), OFF im Median 22 (IQB 21;25), Kontrollen im Median 23 (IQB 21;25).

6.2.6 Parkinsonerkrankte: 1. versus 2. Messung

Die Parkinsonerkrankten, welche zuerst im ON gemessen wurden (ON-zuerst-Gruppe, $n=8$) und die OFF-zuerst-Gruppe ($n=8$) unterschieden sich in ihren klinischen Charakteristika nicht signifikant, siehe Tabelle 5, Seite 39.

Parkinsonerkrankte $n=16$	ON-zuerst-Gruppe ($n=8$)	OFF-zuerst-Gruppe ($n=8$)	p-Wert MWU
Alter	63.5 (48;73)	62.5 (54.5;68.5)	0.739
Geschlecht (w/m)	3/8	2/8	
Schul- und Ausbildungsjahre	15.5 (14.5;18)	17.25 (14.0;18.0)	0.963
Krankheitsdauer (Jahre)	3 (2.5;8.5)	6 (2.5;10.0)	0.518
L-Dopa-Äquivalenzdosis	637.5 (412.5;800)	825 (650;1225)	0.151
UDPRS III (ON)	12.5 (8.5;21)	7.5 (6.5;17.5)	0.424
UDPRS III (OFF)	29.5 (23;43)	18.5 (17;34)	0.184
MoCA (ON)	28.0 (26;29.5)	28.5 (27.0;30)	0.561

Tabelle 5: **ON-zuerst und OFF-zuerst Gruppe der Parkinsonerkrankten.**

6.2.6.1 Fehler pro Lernphase

Die Parkinsonerkrankten, welche zuerst im ON gemessen wurden, machten signifikant mehr Fehler pro Lernphase als bei der 2. Messung im OFF ($p=0.008$). Dieser Unterschied in der Anzahl der Fehler war in der Parkinsongruppe, die zuerst im OFF gemessen wurde, nicht signifikant ($p=0.945$), siehe Abbildung 10 **A** bis **D**, Seite 40.

Vergleicht man die 1. mit der 2. Messung aller Parkinsonerkrankten insgesamt (egal, ob sie im OFF oder ON begannen), zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0.196$).

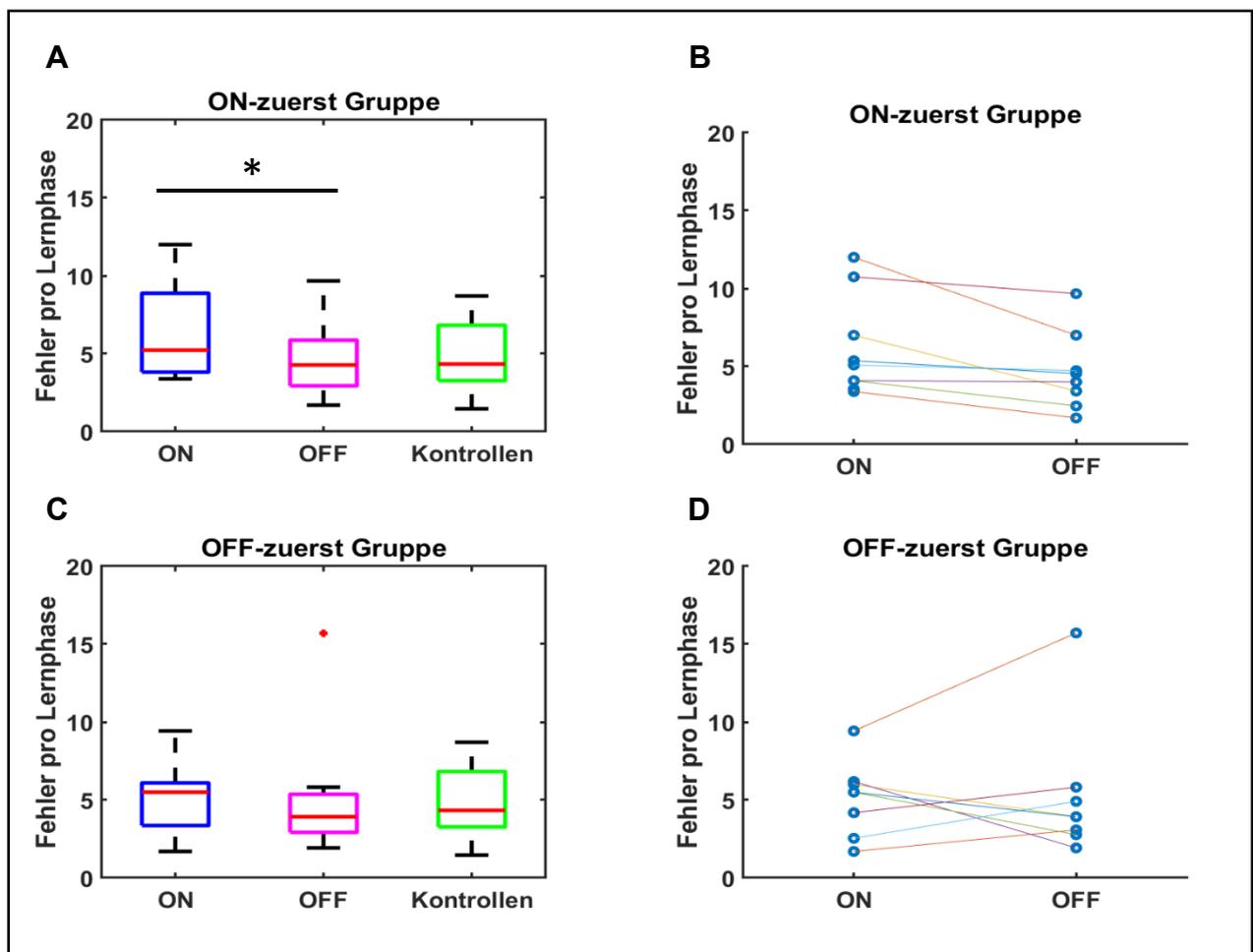


Abbildung 10: Fehler pro Lernphase: ON-zuerst/ OFF-zuerst

A-B) ON-zuerst Gruppe: Fehler pro Lernphase, ***signifikant**: ON vs. OFF, $p=0.008$. ON vs. Kontrollen $p=0.232$; OFF vs. Kontrollen $p=0.977$

C-D) OFF-zuerst Gruppe: Fehler pro Lernphase, ON vs. OFF ist nicht signifikant, $p=0.945$. ON vs. Kontrollen $p=0.691$; OFF vs. Kontrollen $p=0.690$

6.2.6.2 Umkehrlernerfolg insgesamt

Die Anzahl der geschafften Phasen unterschied sich zwischen den Parkinsonerkrankten, welche zuerst im ON gemessen wurden, signifikant von den Kontrollen ($p=0.043$). Innerhalb der ON-zuerst und OFF-zuerst Gruppe gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede, siehe Abbildung 11 **A** bis **D**, Seite 41.

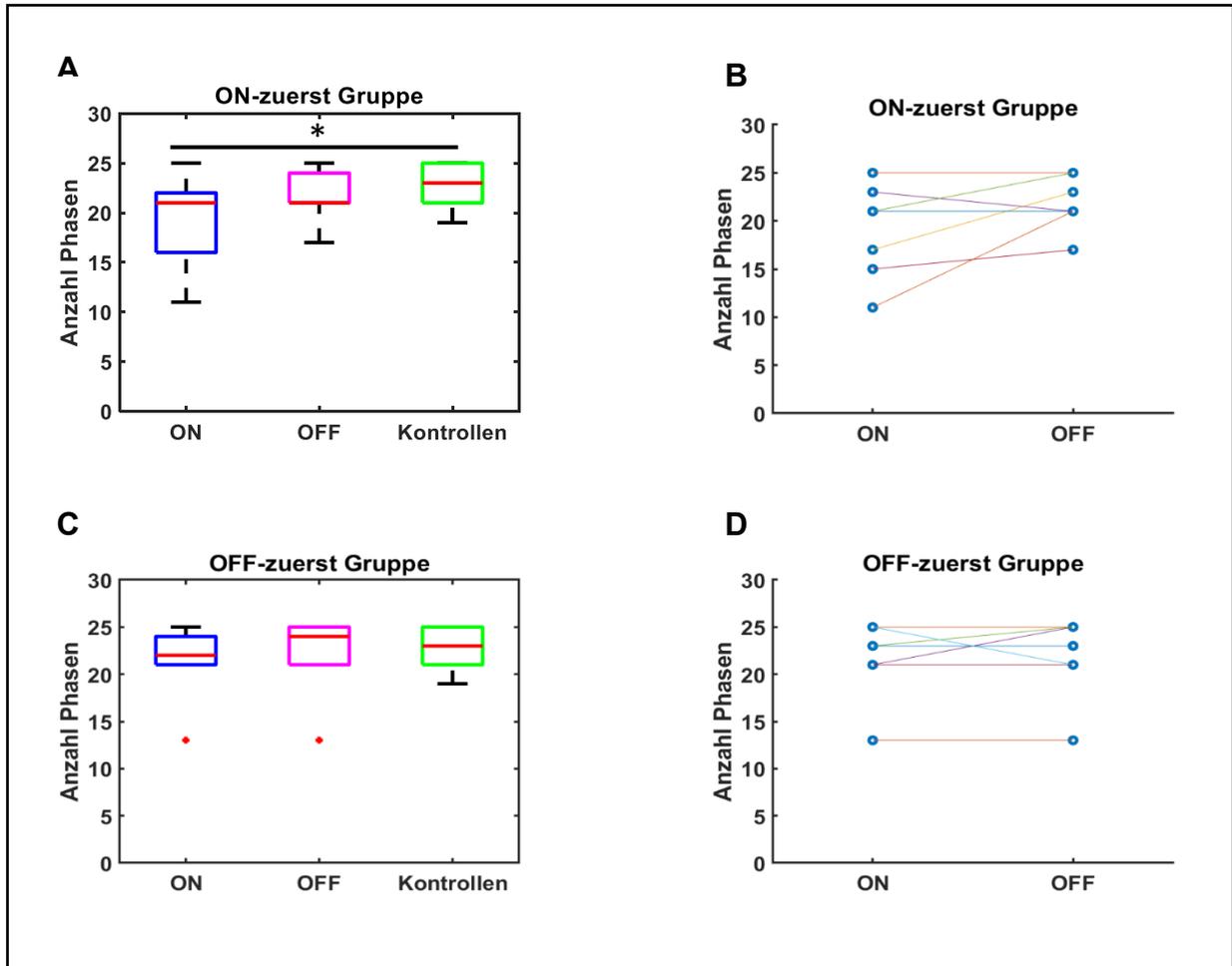


Abbildung 11: Anzahl Phasen ON-zuerst/ OFF-zuerst

A-B) ON-zuerst Gruppe: Anzahl der geschafften Phasen, ON vs. OFF, $p=0.188$; ***signifikant:** ON vs. Kontrollen $p=0.043$; OFF vs. Kontrollen $p=0.344$.

C-D) OFF-zuerst Gruppe: Anzahl der geschafften Phasen, ON vs. OFF, $p=0.625$; ON vs. Kontrollen $p=0.565$; OFF vs. Kontrollen $p=0.748$.

Der Vergleich der jeweils ersten Messung der ON- und OFF-Gruppe ergab keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der geschafften Phasen ($p=0.424$).

6.3 Korrelationen

Zur Untersuchung der prädiktiven Faktoren, welche das Lernen und Umkehrlernen beeinflussen, wurden die Fehler mit verschiedenen klinischen Parametern korreliert. Insbesondere in Hinblick auf die *overdose theory* wurden der Einfluss der Krankheitsjahre, des UPDRS-III-Wertes, des Alters, sowie der Dopa-Äquivalenzdosis auf das Umkehrlernen untersucht.

6.3.1 Krankheitsjahre

In der vorliegenden Studie korrelieren die Krankheitsjahre nicht signifikant mit den Fehlern und den geschafften Phasen im ON (Fehler im ON und Krankheitsjahre $r=0.287$, $p=0.281$, Phasen im ON und Krankheitsjahre $r=-0.377$, $p=0.150$), siehe Abbildung 12 **A, B**, Seite 43.

Zusätzlich wurde geprüft, ob die Verschlechterung der Leistung im ON (Delta Fehler und Delta Phasen) mit der Anzahl der Krankheitsjahre zusammenhängt. Eine starke Verschlechterung wird bei kurz Erkrankten erwartet.

Die Differenz der Fehler und der geschafften Phasen korrelierte jedoch nicht signifikant mit den Krankheitsjahren (Fehlerdifferenz und Krankheitsjahre $r=0.031$, $p=0.909$, Phasendifferenz und Krankheitsjahre $r=-0.268$, $p=0.316$), siehe Abbildung 12 **C, D**, Seite 43.

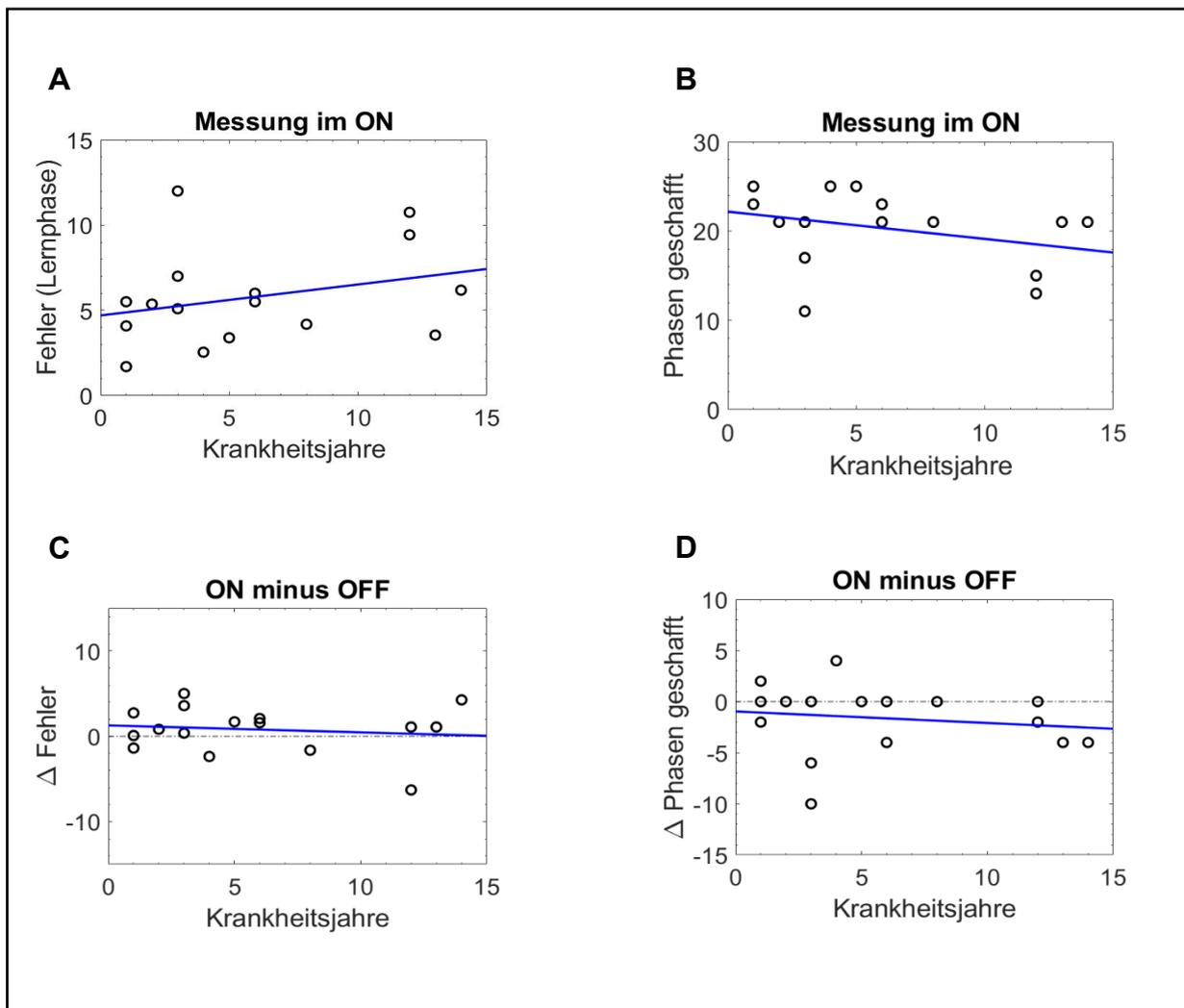


Abbildung 12: **Korrelation Krankheitsjahre und**

A) Fehler im ON $r=0.287$, $p=0.281$

B) Phasen geschafft im ON $r=-0.377$, $p=0.150$

C) Fehlerdifferenz $r=0.031$, $p=0.909$

D) Differenz Phasen geschafft $r=-0.268$, $p=0.316$

6.3.2 UPDRS, Teil III

Der UPDRS-III-Wert korrelierte sowohl im ON als auch im OFF signifikant mit den Fehlern im ON (UPDRS-III-Wert im ON und Fehler im ON $r=0.540$, $p=0.031$; UPDRS-III-Wert im OFF und Fehler im ON $r=0.557$, $p=0.025$). Je schlechter der UPDRS-III-Wert war, desto mehr Fehler wurden im ON pro Lernphase gemacht.

Im Gegensatz dazu korrelierte der UPDRS-Wert weder im ON noch im OFF mit den Fehlern im OFF (UPDRS-III-Wert im ON und Fehler im OFF $r=0.194$, $p=0.473$; UPDRS-III-Wert im OFF und Fehler im OFF $r=0.114$, $p=0.676$) für die OFF-Korrelation siehe Abbildung 13 A, Seite 44.

In der Fehlerdifferenz zeigte sich ein Trend zu einer Korrelation mit der UPDRS-III-Differenz ($r = -0.408$, $p=0.117$).

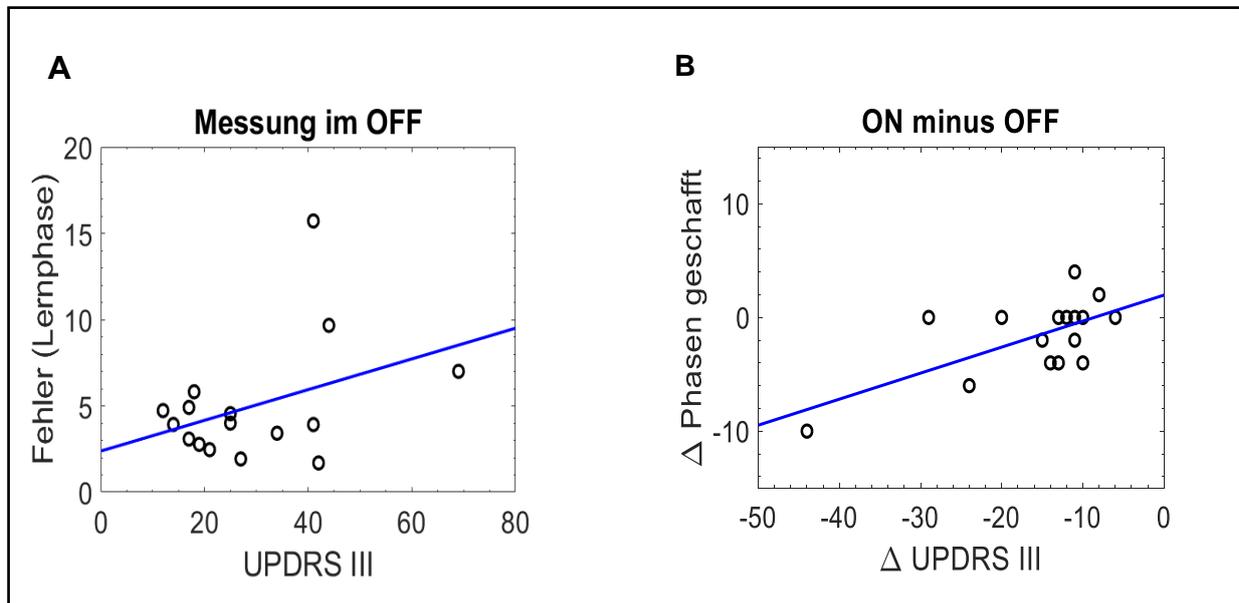


Abbildung 13: **Korrelation UPDRS III** und
A) Fehler im OFF $r = 0.114$, $p = 0.676$

B) Phasendifferenz $r = 0.486$, $p = 0.056$

Der UPDRS-III-Wert korrelierte nicht mit der Anzahl der geschafften Phasen (UPDRS-III-Wert ON und Phasen im ON $r = -0.335$, $p = 0.205$; UPDRS-III-Wert im OFF und Phasen im OFF $r = -0.258$, $p = 0.335$). Die UPDRS-III-Differenz zeigte einen klaren Trend zu einer statistisch signifikanten Korrelation mit der Differenz der Anzahl der geschafften Phasen ($r = 0.486$, $p = 0.056$). Je größer der absolute UPDRS-III-Unterschied zwischen ON und OFF war, desto weniger Phasen schafften die Parkinsonerkrankten im ON, verglichen mit der OFF-Bedingung, siehe Abbildung 13 B, Seite 44.

6.3.3 Alter

Der Einfluss des Alters ergab in Hinblick auf die Fehler und geschafften Phasen keine signifikante Korrelation.

6.3.4 MoCA

Der Montreal Cognitive Assessment-Test (MoCA) wurde im ON und OFF durchgeführt. Das MoCA-Ergebnis korrelierte im ON nicht signifikant mit den Fehlern im ON ($r = -0.167$, $p = 0.538$). Ebenso war die Korrelation der jeweiligen Ergebnisse im OFF nicht signifikant ($r = -0.052$, $p = 0.848$), siehe Abbildung 14 **A** und **B**, Seite 45.

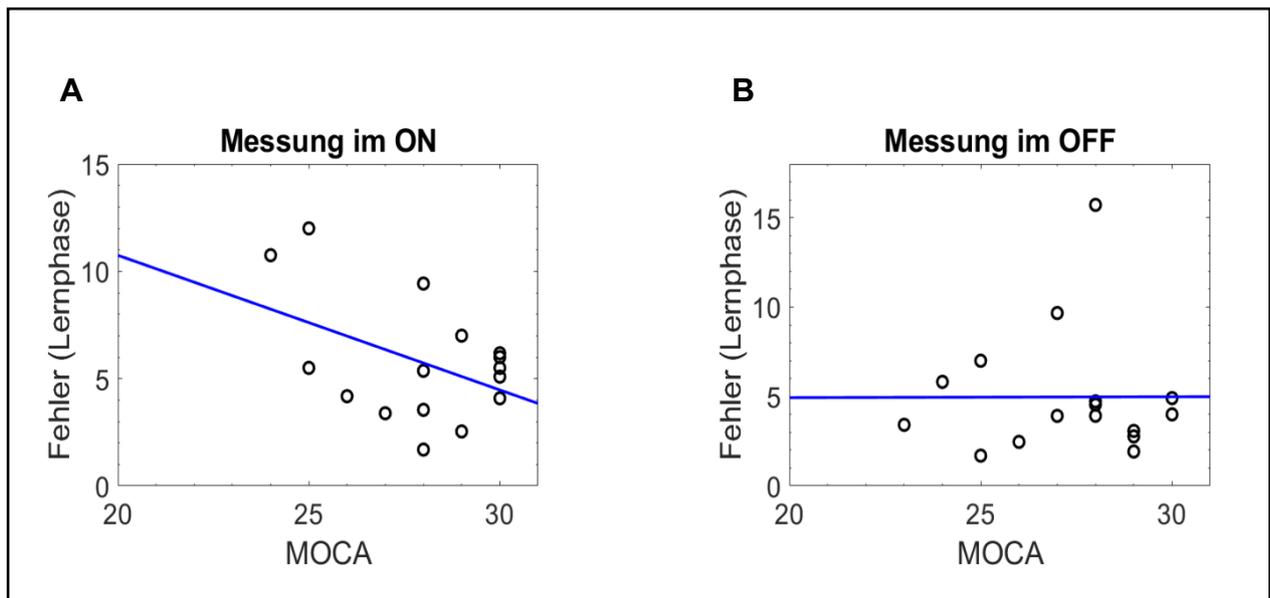


Abbildung 14: **Korrelation MoCA**

A) MoCA ON und Fehler im ON $r = -0.167$, $p = 0.538$

B) MoCA OFF und Fehler im OFF $r = -0.052$, $p = 0.848$

6.3.5 Dopa-Äquivalenzdosis

Die tägliche L-Dopa-Äquivalenzdosis korrelierte weder mit der Fehleranzahl, Fehlerdifferenz, noch mit der Anzahl der geschafften Phasen und der Differenz der geschafften Phasen, siehe Abbildung 15 **A**, **B**, Seite 46. Da alle Parkinsonerkrankten zusätzlich zum L-Dopa andere Anti-Parkinsonmedikamente nahmen, war es nicht möglich, den reinen L-Dopa-Effekt zu bestimmen.

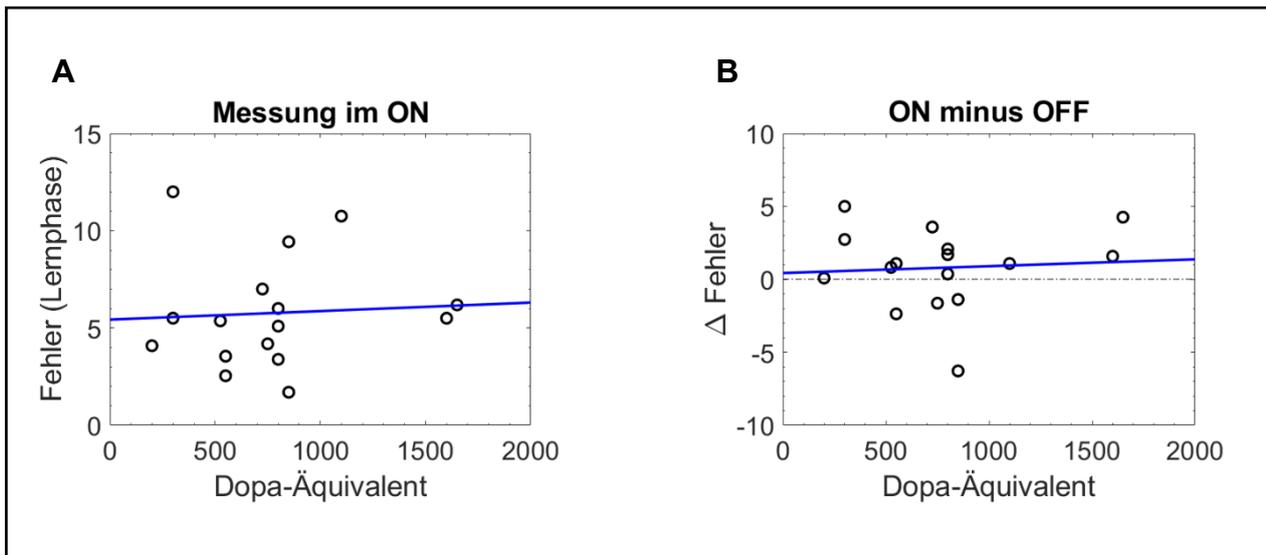


Abbildung 15: **Korrelation Dopa-Äquivalent und**
A) Fehler im ON $r=0.174$, $p=0.520$ **B) Fehlerdifferenz** $r=-0.040$, $p=0.883$

6.4 Nachmessungen bei 3 Parkinsonpatienten

Drei Patienten wurden zweimal im ON gemessen, da bei ihrer ersten Messung der Unterschied des UPDRS-III-Wertes zwischen ON und OFF unter 30% lag. Für die erneute ON-Messung wurde in zwei Fällen zusätzlich zur normalen Medikation Levodopa/Benserazid gegeben, um die Motorik zu verbessern, was in einem verbesserten UPDRS-III-Wert resultierte, siehe Abbildung 16 **D**, Seite 47. Vergleicht man nun alle drei Messungen, ist erstmals in der Literatur ein individueller Vergleich unterschiedlicher Dopa-Äquivalenzdosen möglich.

Zwei der drei Patienten zeigten eine bessere Leistung mit der vorher eingestellten L-Dopadosis als mit der zusätzlich verabreichten. Unabhängig von der Verbesserung der UPDRS-III-Werte zeigten zwei Patienten eine Verschlechterung des Umkehrlernens. Die Leistung im ON ohne zusätzliches Levodopa/Benserazid ist mit der OFF-Leistung vergleichbar, siehe Abbildung 16 **A-B**, Seite 47,

Nach einmaliger Rückmeldung auf den vormals richtigen Stern wechselten die Parkinsonpatienten mit zusätzlichem Levodopa/Benserazid öfters als mit der normalen Medikation oder im OFF, siehe Abbildung 16 **C**, Seite 47.

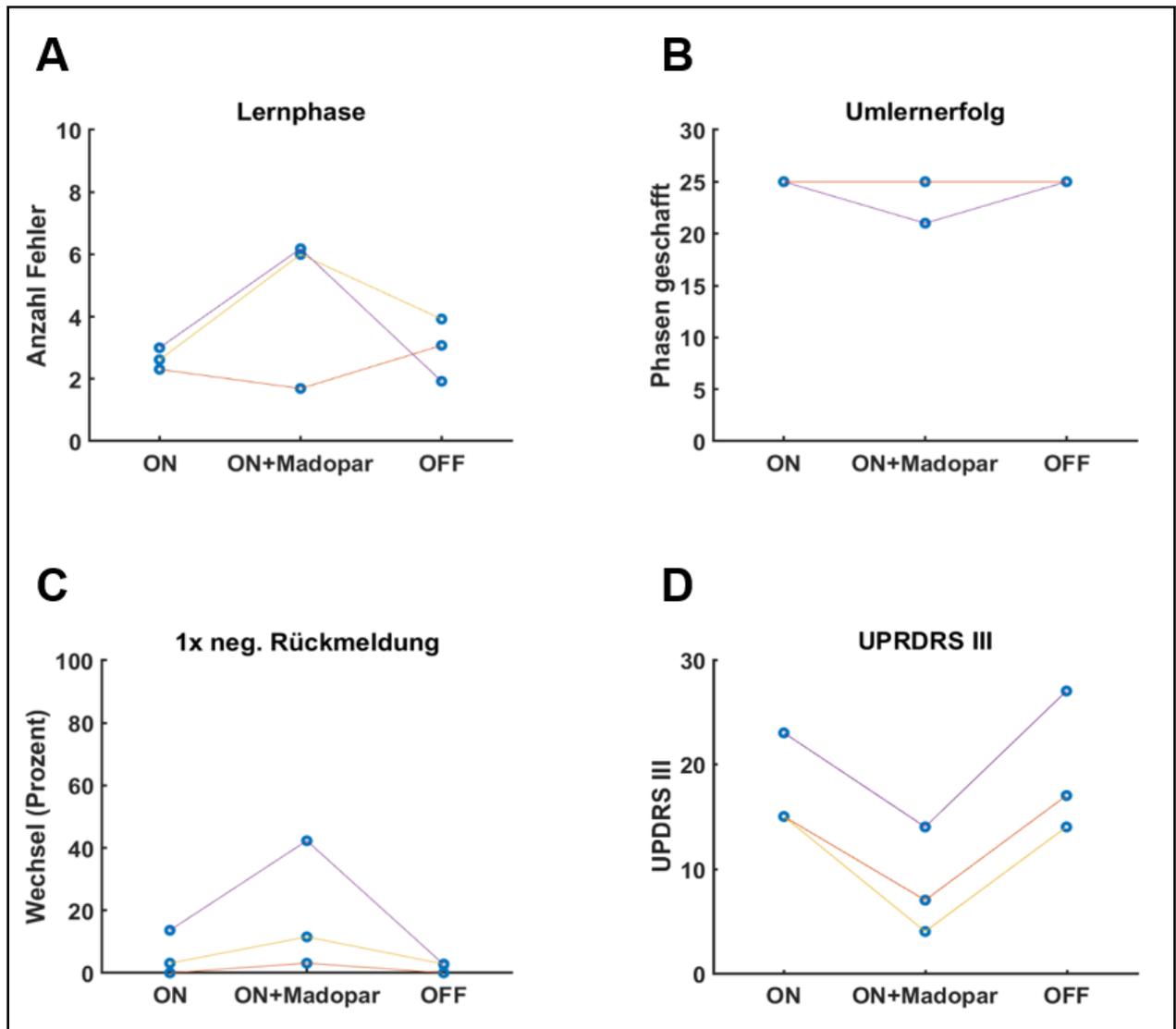


Abbildung 16: **Nachmessung von drei IPS-Patienten**

A) Anzahl der Fehler

B) geschaffte Phasen insgesamt

C) Wechselquote nach 1x neg. Rückmeldung auf den vormals gelernten Stern

D) UPDRS-III-Werte

7 Diskussion

7.2 Auswirkungen von L-Dopa auf das Umkehrlernen

In der vorliegenden Studie konnte bei den Parkinsonerkrankten kein statistisch signifikanter Effekt der dopaminergen Therapie auf das Umkehrlernen nachgewiesen werden, es zeigte sich aber ein klarer Trend zu einer schlechteren Leistung im ON. In mehreren vorherigen Studien wurde die Wirkung von L-Dopa auf das Umkehrlernen geprüft (Cools *et al.*, 2001, 2006; Czernecki *et al.*, 2002; Funkiewiez *et al.*, 2006; Graef *et al.*, 2010; MacDonald *et al.*, 2013). In der Mehrzahl dieser genannten Studien wurde wie in der vorliegenden Studie ein besseres Umkehrlernen im OFF gezeigt.

Bisher wurde jedoch nur in zwei Studien beschrieben, dass eine negative dopaminerge Wirkung bei Parkinsonerkrankten auf das Umkehrlernen ausblieb. Czernecki *et al.* (Czernecki *et al.*, 2002) verglichen 23 Parkinsonerkrankte im ON und OFF mit einem Umkehrlernparadigma, bei dem zwischen zwei verschiedenen Bildern ausgewählt werden musste. Sobald in 9 von 10 Fällen das jeweils richtige Bild ausgewählt wurde, wurde die Zuordnung zum Gegenteil umgekehrt, sodass die vormals richtigen Bilder falsch wurden und die vormals falschen dementsprechend richtig. Dabei unterschieden sich die Parkinsonerkrankten im ON und OFF nicht signifikant in der Anzahl der erreichten Umkehrlernphasen. In der Studie beschreiben die Autoren jedoch auch einen Übungseffekt zwischen der ersten und zweiten Messung. Alle Gruppen (ON-zuerst, OFF-zuerst und Kontrollen) erreichten mehr Umkehrlernphasen in der zweiten Messung als in der ersten Messung. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der vorliegenden Studie keine Verbesserung von der ersten zur zweiten Messung. Der Übungseffekt scheint in der Studie von Czernecki *et al.* eine größere Rolle zu spielen als die Wirkung der dopaminergen Therapie. Außerdem schafften dort die Parkinsonerkrankten im Vergleich weniger Umkehrlernphasen als die Kontrollgruppe. In der vorliegenden Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Parkinsonerkrankten und den Kontrollen.

In einer weiteren Studie von Cools *et al.* (Cools *et al.*, 2007), welche als Bildgebungsstudie eine Beteiligung des Nucleus accumbens beim Umkehrlernen nachweist, kann in der untersuchten Parkinsongruppe zwischen ON und OFF kein signifikanter Unterschied beim Umkehrlernen gezeigt werden. Ziel der Studie war es, die beteiligten Hirnstrukturen des Umkehrlernens zu untersuchen, daher wird der nicht vorhandene ON-OFF-Leistungsunterschied nur am Rande erwähnt und von den Autoren

nicht diskutiert. Diese beiden Beispiele zeigen zumindest, dass in anderen Parkinsonkollektiven wie in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied im Umkehrlernen bei Parkinsonerkrankten zwischen ON und OFF gezeigt werden konnte.

Im Folgenden wird geprüft, welche Faktoren in der vorliegenden Studie das Ergebnis beeinflusst haben könnten.

Die Analyse der vorliegenden Studie bezieht sich auf eine kleine Stichprobe. Bei den 16 gemessenen Parkinsonerkrankten, die in die Analyse eingeflossen sind, fallen kleinere Unterschiede im Umkehrlernen möglicherweise nicht auf. Die vorliegenden Ergebnisse lassen vermuten, dass diese Unterschiede dennoch existieren. Dafür spricht, dass die Parkinsonerkrankten sowohl in der Fehlerquote als auch bei den geschafften Phasen eine schlechtere Leistung im ON als im OFF zeigten. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant, zeigte aber bei der Anzahl der erfolgreichen Phasen ein Trend zu mehr Phasen im OFF. Auch der individuelle Vergleich der ON- und OFF-Messungen zeigte, dass $\frac{3}{4}$ der Parkinsonerkrankten im ON mehr Fehler machten als im OFF. Zudem zeigte sich eine signifikant höhere Fehlerquote und weniger geschaffte Phasen im ON bei den Parkinsonerkrankten, welche zuerst im ON gemessen wurden. Bei der Gruppe, die zuerst im OFF gemessen wurde, zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Umkehrlernen. Eine Erklärung dafür könnte ein Übungseffekt sein, der für eine Leistungssteigerung in der 2. Messung sorgt, unabhängig vom medikamentösen Einfluss. In der ON-zuerst-Gruppe gehen beide Effekte in dieselbe Richtung, sodass eine schlechtere Leistung im ON (und damit der 1. Messung) resultiert. Bei der OFF-zuerst-Gruppe wirkt der Übungseffekt dem negativen Einfluss der dopaminergen Therapie entgegen, sodass die Leistung zwischen ON und OFF aus diesem Grund keinen signifikanten Unterschied zeigen könnte. Zudem war in der OFF-zuerst-Gruppe ein Ausreißer, der durch eine hohe Fehleranzahl im OFF auffiel. Um den Übungseffekt möglichst klein zu halten, sollten die Teilnehmenden das Paradigma ausprobieren und verstehen. Im Vergleich zeigte sich keine signifikante Verbesserung zwischen der 1. und 2. Messung innerhalb der gesamten Parkinsongruppe. Die Kontrollgruppe wurde nur einmal getestet. Um einen Übungseffekt ohne den Einfluss der dopaminergen Medikamente zu prüfen, sollten in zukünftigen Studien zur besseren Vergleichbarkeit auch in der Kontrollgruppe zwei Messungen erfolgen.

Die Aufteilung der Parkinsonerkrankten in Untergruppen je nach Messzeitpunkt wird unter anderem bei der oben beschriebenen Studie von Czernecki et al. (Czernecki *et al.*, 2002) und bei Graef et al. (Graef *et al.*, 2010) angewendet. Bei beiden Studien wird dadurch die Studienpopulation sehr klein, in der Studie von Graef et al. beträgt sie beispielsweise nur 7 Parkinsonerkrankte pro Untergruppe. Die Ergebnisse der vorliegenden Untergruppen sind also vergleichbar klein. Grundsätzlich ist es schwierig, eine große Anzahl an Parkinsonerkrankten zu rekrutieren, die zum einen den Medikamentenentzug aushalten und gleichzeitig die Einschlusskriterien erfüllen. Vergleichbare Studien berichten von Ergebnissen, welche sich auf Parkinsongruppen von in der Regel unter $n=25$ bewegen, mit einer Ausnahme von McDonald et al. mit 33 Parkinsonerkrankten (MacDonald *et al.*, 2011). Auch in der vorliegenden Studie wurden fast 30 Parkinsonerkrankte rekrutiert, wobei nur 16 in die Auswertung einfließen konnten. In diesem Forschungsbereich ist somit die Stichprobengröße ähnlich wie in vergleichbaren Studien. Es ist somit nicht außer Acht zu lassen, dass in der ON-zuerst Untergruppe der vorliegenden Studie durchaus ein statistisch signifikanter Unterschied im Umkehrlernen aufgezeigt werden konnte.

Der Trend zu mehr Fehlern im ON bei beiden Untergruppen könnte bei einer insgesamt größeren Stichprobe statistisch signifikant werden. Eine weitere Möglichkeit wären Multicenterstudien, die die Aussagekraft der Studien in diesem Bereich erhöhen könnten.

Im folgenden Abschnitt soll näher darauf eingegangen werden, wie sich die Parkinsonerkrankten in den einzelnen Teilbereichen verhielten, die mit dem Umkehrlernen zusammenhängen.

7.3 Die Zwischenphase und „reversal errors“

Erstmals wurde für das vorliegende Paradigma eine Zwischenphase programmiert, um zu testen, wie sich die Teilnehmenden verhalten, wenn die gelernte Assoziation nicht mehr richtig ist. In den meisten vergleichbaren Studien folgt auf eine Lernphase sofort die nächste Lernphase (Swainson *et al.*, 2000; Cools *et al.*, 2001; Graef *et al.*, 2010; MacDonald *et al.*, 2013). Durch die Zwischenphase kann gezeigt werden, ob sich die Teilnehmenden die geänderte Assoziation von positiv zu negativ (wenn der Stern vorher richtig, dann falsch war) auch über mehrere Durchgänge hinweg merken konnten. Wurde nämlich der falsche Stern erneut ausgewählt, verlängerte sich die Zwischenphase. Die

Anzahl der Durchgänge der Zwischenphase, welche die Parkinsonerkrankten und Kontrollen benötigten, unterschied sich nicht signifikant. Es zeigte sich zudem kein signifikanter Unterschied zwischen der ON- und OFF-Bedingung. In der vorliegenden Parkinsongruppe führte die Dopamineinnahme dementsprechend nicht zu einer Verschlechterung des Lernens von einer positiven zur negativen Assoziation. Zudem wurde dadurch gezeigt, dass sich Parkinsonerkrankte, welche sich an die Auswahl des richtigen Sterns gewöhnt hatten, davon auch wieder relativ schnell lösen konnten.

Eine Zwischenphase ist im vorliegenden Paradigma neu und unterscheidet sich von allen anderen vorausgehenden Umkehrlernstudien. Vergleichbar ist diese Phase am ehesten mit der sogenannten „extinction phase“, welche Funkiewiez et al. (Funkiewiez *et al.*, 2006) und Czernecki (Czernecki *et al.*, 2002) anwenden. Bei beiden Studien werden Parkinsonerkrankte im ON und OFF sowie mit einer Kontrollgruppe verglichen, wobei nach einer erfolgreichen Umkehrlernphase die „extinction phase“ folgt, in der sie nur Punkte bekommen, wenn sie gelernten Bilder (vormals mit einer positiven Assoziation) ignorieren und gar keine Taste drücken. Dabei zeigte sich bei Czernecki et al. kein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen ON und OFF und der Kontrollgruppe, wohingegen bei Funkiewiez et al. die Parkinsonerkrankten im ON signifikant schlechter abschnitten als im OFF. Betrachtet man in der vorliegenden Studie die Reaktion auf die erste unerwartete negative Rückmeldung auf die Auswahl des vorher mehrfach richtig gewählten Sterns, zeigte sich, dass die Parkinsonerkrankten im ON häufiger direkt danach den Stern wechselten als im OFF. Dieser Effekt war statistisch nicht signifikant, zeigte aber einen Trend. Nach nur einmaliger negativer Rückmeldung sollte noch nicht gewechselt werden, da dies ein „*probabilistic error*“ sein könnte. Diese vorschnelle Reaktion könnte in diesem Fall in der vorliegenden Studie als fehlende Impulskontrolle der Parkinsonerkrankten im ON interpretiert werden, obwohl kein Zeitdruck bestand. Impulsives Handeln kommt bei Parkinsonerkrankten unter dopaminergem Therapie häufig vor, auch wenn keine Impulskontrollstörungen vorliegen (Nambu *et al.*, 2000; Cools *et al.*, 2003; Fluchère *et al.*, 2015). Funkiewitz et al. interpretieren die schlechtere Leistung der Parkinsonerkrankten in ihrer Studie in der „extinction phase“ im ON als impulsive Reaktion und „Intoleranz für das Warten“, wohingegen Czernecki et al. eine erhaltene „Kontrolle der Impulsivität“ der Parkinsonerkrankten beschreibt.

Um hier weiter ins Detail zu gehen, wurde in der vorliegenden Studie die Anzahl der konsekutiven „reversal errors“ (Umkehrlernfehler) gemessen, also die aufeinander folgende Anzahl der Durchgänge, bei denen der vormals richtige Stern ausgewählt wurde, obwohl er schon falsch war. In vergleichbaren Studien wurden diese Umkehrlernfehler nicht gemessen. Einzig in der oben genannten Studie von Czernecki et al. werden sie verglichen, und heißen dann „commission errors“. Dabei zeigte sich insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen ON und OFF, die Parkinsonerkranken machten aber mehr „commission errors“ als die Kontrollgruppe. Interessanterweise sind es in der vorliegenden Studie die Kontrollen, welche tendenziell eine höhere Anzahl an Umkehrlernfehlern hintereinander ansammeln, und nicht die Parkinsonerkranken. Der Unterschied ist aber nicht signifikant.

Das Gelernte und Gewohnte wieder zu löschen ist ein wichtiger Teil des Umkehrlernens. Dabei scheint das „aktive Ignorieren“ des vormals Gelernten in den bisherigen Studien zu heterogenen Ergebnissen zu führen.

Eine mögliche Erklärung dieser konträren Aussagen könnte durch die Einordnung in verschiedene Belohnungsszenarien erfolgen. In der Studie von Cools et al (Cools *et al.*, 2006) werden die Parkinsonerkranken gebeten, als „Boss“ eines imaginären Casinos die Gewinnspiele zu überwachen und herauszufinden, welche Karten zu Geldgewinn oder Verlust führen. Diese Zuordnung wird nach einer bestimmten Anzahl an Durchgängen umgekehrt. Die Autoren konnten zeigen, dass Parkinsonerkrankte, welche eine dopaminerge Therapie erhielten, schlechter durch unerwartete Bestrafung als durch unerwartete Belohnung umlernten als Parkinsonerkrankte, die ihre Medikation wegließen. „Bestrafung“ und „Belohnung“ bezieht sich dabei auf imaginäres Geld. Die Fähigkeit, aus von einer positiven zu einer negativen Assoziation zu lernen, war somit unter Dopamin eingeschränkt. Der Zusammenhang zwischen dem Lernen und der Belohnung wurde von Frank et al. (Frank *et al.*, 2004) mithilfe eines Computermodells dargestellt. Die Dopaminneuronen, welche das Belohnungslernen kodieren, sind phasisch aktiv. Folgt auf eine Handlung eine unerwartete Belohnung, kodiert eine Dopamin-Spitze diese Assoziation Handlung – Erfolg (Übersicht bei Schultz, 2016). Diese Dopaminausschüttung ist essenziell, um aus der positiven Rückmeldung zu lernen. Das Lernen durch negative Rückmeldung erfordert die Möglichkeit, die Dopaminausschüttung zu senken. Die Fähigkeit zum Umlernen im *probabilistic reversal learning task* ist bei der ausreichenden Menge an Dopamin im ventralen Striatum

gegeben. Wird nun Dopamin zugeführt, ist insgesamt zu viel vorhanden, um noch ein relevantes Dopa-Tief zu kodieren. Ein Lernen durch negative Rückmeldung ist somit nicht mehr möglich.

Im untersuchten Paradigma gab es keine echte Belohnung im Sinne von lächelnden Smileys oder Geld, aber auch keine Bestrafung, wie grimmige Smileys oder Geldabzug, sondern nur ein einfacher Farbumschlag, der anzeigte, ob die vorherige Wahl richtig oder falsch war. Die Aktivität der zugrunde liegenden Strukturen im Gehirn (OFC, ventrales Striatum und Amygdala) ist bei primären Belohnungen, wie Essen oder Drogen ähnlich wie bei sekundären Belohnungen, z.B. Geld (Kringelbach and Rolls, 2003; Haber and Knutson, 2010). Auch wenn die Rückmeldung nur im positiven Bereich liegt, es zum Beispiel keine Minuspunkte gibt, sondern nur unterschiedlich hohe Punktzahlen, werden Resultate, welche kleiner ausfallen als die erwarteten Punkte, wie eine negative Rückmeldung empfunden (Hollerman and Schultz, 1998; Bayer and Glimcher, 2005). Im Unterschied zu vorherigen Studien, welche die *overdose theory* unterstützen (Graef *et al.*, 2010; MacDonald *et al.*, 2013), wurde in der vorliegenden Studie keine Gesamtpunktzahl oder erreichte Geldmenge je nach richtigen Antworten ermittelt. Die Parkinsonerkrankten hatten demnach keinen Überblick, wie oft sie die richtige Wahl getroffen haben. Durch die Rückmeldung über eine rote oder grüne Farbe konnten sie nichts gewinnen oder verlieren. Das Ausbleiben der vermuteten negativen Wirkung der dopaminergen Therapie könnte mit der neutralen Rückmeldung zusammenhängen, wobei auch andere Studien, die die *overdose theory* unterstützen, eine Rückmeldung mittels Farbumschlag gaben (Swainson *et al.*, 2000; Cools *et al.*, 2001).

7.4 Wiederholte Messungen

In der vorliegenden Studie wurden erstmals Messungen bei Parkinsonerkrankten mit verschieden hohen Dopamindosen durchgeführt. Diese Messungen kamen zustande, da drei Parkinsonerkrankte im ON keine adäquate Verbesserung des UPDRS-III-Wertes, verglichen mit der OFF Messung, zeigten. Dies ist für die motorische Symptomatik relevant, ergibt aber zusätzlich die einmalige Chance, die kognitive Leistung beim Umkehrlernen innerhalb verschiedener Dopaminlevel zu vergleichen. Dies war anfangs so nicht geplant und ist deshalb nicht bei allen Parkinsonerkrankten durchgeführt worden. Trotz der kleinen Anzahl an Messungen dient es jedoch als Anhaltspunkt für weitere

Studien. Die drei Parkinsonerkrankten, die in der vorliegenden Studie bei einer dritten Messung zusätzlich Levodopa/Benserazid erhielten, wechselten häufiger nach nur einmaliger negativer Rückmeldung. Zwei von drei Patienten erreichten eine höhere Fehlerquote als mit der normalen dopaminergen Medikation oder ohne Medikamente. Eine mögliche Limitation der vorliegenden Studie ist das unterschiedlich ausgeprägte „ON“ der Parkinsonerkrankten. Die Messung erfolgte nicht immer direkt nach der Medikamenteneinnahme, sondern meist im Verlauf des Vormittags. Der Effekt der dopaminergen Therapie könnte durch ein klar definiertes „ON“ besser gezeigt werden, indem alle Parkinsonerkrankten vor der Messung eine zusätzliche Tablette Levodopa/Benserazid 100mg/25mg einnehmen.

Eine klinische Feineinstellung der genauen Dopamindosis je nach kognitiver Leistung könnte dafür sorgen, dass Parkinsonerkrankte die Fähigkeiten des ventralen Striatums weniger negativ beeinflussten. Zukünftige Studien sollten die Wirkung unterschiedlicher Dopamindosen auf das Umkehrlernen untersuchen, um herauszufinden, ob ein normales Umkehrlernen unter exogener L-Dopa-Gabe möglich ist.

7.5 Krankheitsprogression und Umkehrlernen/ *reversal learning*

7.5.1 Krankheitsdauer

Welche prädiktiven Faktoren beeinflussen das Umkehrlernen bei Parkinsonerkrankten? Im Hinblick auf die *overdose theory* vermuteten wir eine Verschlechterung im ON bei Parkinsonerkrankten, die sich in frühen Krankheitsstadien befanden. Bei Parkinsonerkrankten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien vermuteten wir eine gleichbleibende Leistung im ON oder eine Verbesserung, wie es in einer vorherigen Studie publiziert wurde (MacDonald *et al.*, 2013). Im Sinne der *overdose theory* hat eine Überdosierung durch L-Dopa eine Verschlechterung der relativ intakten ventralen Strukturen des Striatums bei Beginn der Erkrankung zur Folge, wohingegen die dopaminerge Therapie bei fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung keine negativen Effekte mit sich bringt, da das dann fortgeschritten degenerierte ventrale Striatum vom L-Dopa profitieren sollte.

In der untersuchten Parkinsongruppe hatte die Dauer der Parkinsonerkrankung keinen Einfluss auf die Leistung im Umkehrlern-Paradigma. Weder die ON- noch die OFF-

Messung wurde von den Krankheitsjahren beeinflusst. Bezogen allein auf die Krankheitsjahre wurde somit in der vorliegenden Studie die Annahme der *overdose theory*, dass die kürzer Erkrankten durch die dopaminerge Therapie stärker beeinträchtigt werden, nicht bestätigt.

Außerhalb der Studie von MacDonald et al. (2013) gibt es nur sehr wenige Studien, die den Einfluss der Krankheitsdauer auf das Umkehrlernen untersuchten. Interessanterweise konnten diese wie in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Einfluss der Krankheitsdauer auf das Umkehrlernen im ON oder OFF festgestellt werden (Czernecki et al., 2002; Buelow et al., 2015). Ein Grund dafür könnte sein, dass die Krankheitsdauer allein nicht mit der Schwere der Erkrankung gleichzusetzen ist. Es gibt Parkinsonerkrankte, die schon bei der Erstdiagnostik unter starken Symptomen leiden und eine schnellere Krankheitsprogression aufweisen. Andere Parkinsonerkrankte haben leichtere Symptome bei der Diagnostizierung und ein langsames Fortschreiten der Erkrankung. Zudem ist noch völlig unklar, inwieweit die Dauer der L-Dopa-Therapie bei Parkinsonerkrankten das ventrale Striatum verändert. Möglicherweise führt die Langzeittherapie und die damit verbundene persistierende Überdosierung zu irreversiblen Veränderungen. Damit könnte die dopaminerge Medikation auch bei einem fortgeschritten degenerierten ventralen Striatum keine positiven Effekte mehr erwirken.

7.5.2 UPDRS, Teil III

Da die Krankheitsdauer nicht mit dem Krankheitsstadium gleichzusetzen ist, wurde der Einfluss des UPDRS-III-Wertes auf das Umkehrlernen untersucht. In der vorliegenden Studie korrelierte der UPDRS-III- Wert im ON und OFF positiv mit der Fehleranzahl im ON. Je höher der UPDRS-III-Wert, desto schlechter schnitten die Parkinsonerkrankten in der ON-Bedingung ab. Die Korrelation mit den Fehlern im OFF war hingegen nicht signifikant.

Interessanterweise zeigte sich ein klarer Trend zu einem Zusammenhang der UPDRS-III-Differenz zwischen ON und OFF und der Differenz der geschafften Phasen. Bei großen UPDRS-III-Differenzen zwischen ON und OFF wurden von den Parkinsonerkrankten weniger Phasen im ON relativ zum OFF erreicht. Eine starke motorische Verbesserung führte also zu einer schlechteren Leistung im ON. Die Parkinsonerkrankten mit einem großen UPDRS-Unterschied zeigten motorisch ein „gutes ON“ und dabei aber eine umso

schlechtere kognitive Leistung. Wie oben beschrieben, könnte eine Messung mit vorheriger L-Dopa-Gabe diesen Effekt verstärken und in weiteren Studien einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen. Dieser Effekt zeigte sich unabhängig von der Dauer der Erkrankung und dem Alter der Parkinsonerkrankten.

In vergleichbaren Studien mit Umkehrlernparadigmen wurde der UPDRS-III-Werte zwar immer erhoben, jedoch nicht mit der Leistung der Parkinsonerkrankten korreliert. Lediglich in zwei vorbekannten Studien wird der Einfluss des UPDRS auf die kognitive Leistung analysiert. Bei Czernecki et al. (Czernecki *et al.*, 2002) zeigte der UPDRS III keinen Einfluss auf die Leistung der Parkinsonerkrankten. In der Studie von Buelow et al. (Buelow *et al.*, 2015) war ein hoher UPDRS-Wert bei kurz Erkrankten mit einer höheren Fehleranzahl beim Lernen, jedoch nicht beim Umkehrlernen assoziiert. Sie postulieren, dass dies unter anderem auf eine begrenzte Stichprobengröße zurückzuführen sei. Buelow et al. verglichen keine ON-OFF-Unterschiede mit zwei Messungen, sondern jeweils einer Gruppe, die im ON gemessen wurde mit einer Gruppe, die im OFF gemessen wurde.

In den in beiden Studien fehlt eine Korrelation der Differenzen zwischen ON und OFF. Der Vergleich der Leistung beim Umkehrlernen und des UPDRS-III im ON und OFF ist deshalb interessant, weil die dopaminerge Potenz auf motorischer Ebene gut dargestellt werden kann, ein Leistungsunterschied im kognitiven Bereich bisher aber nicht in die Parkinsontherapieentscheidung mit einfließt. Eine hohe UPDRS-Differenz zwischen ON und OFF wird als gutes L-Dopa-Ansprechen bezeichnet. Genau in diesen Krankheitsstadien wurden aber im vorliegenden Parkinsonkollektiv vermehrt Fehler im ON verglichen zum OFF gefunden. Die bereits vorgestellte *overdose theory* (Swainson *et al.*, 2000; Cools *et al.*, 2001; Vaillancourt *et al.*, 2013) ist hier übertragbar: In frühen IPS-Krankheitsstadien spricht die dopaminerge Therapie meist noch gut an. Parkinsonerkrankte können bei starken motorischen Verbesserungen durch L-Dopa dabei jedoch in anderen Bereichen überdosiert werden- wie in diesem Fall im relativ intakten ventralen Striatum, wodurch das Umkehrlernen unter Dopamin verschlechtert wird.

Diese Theorie wurde durch MacDonald et al. (MacDonald *et al.*, 2013) bestätigt, wobei Parkinsonerkrankte, welche kürzer erkrankt waren, im ON schlechter als im OFF in einer reversal learning Aufgabe abschnitten, wohingegen bei länger Erkrankten kein

Unterschied zwischen ON und OFF festgestellt wurde. Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, konnte in der vorliegenden Studie keine Korrelation der Krankheitsdauer mit den Fehlern beim Umkehrlernen gezeigt werden. Bei MacDonald et al. wurden die Gruppen willkürlich in >5 Jahre Erkrankte und <5 Jahre Erkrankte eingeteilt. Eine Einteilung nach Krankheitsschwere, quantifiziert durch den UPRDS-III wäre meiner Meinung nach sinnvoller. MacDonald et al. führen in den Charakteristika der Parkinsonerkrankten zwar den UPDRS-III auf, es fehlt leider ein Gruppenvergleich sowie eine Analyse, welchen Einfluss die Krankheitsschwere sowie die UPDRS-Differenz auf die Leistung hat.

Leider fehlen in sämtlichen mir bekannten vorangehenden Studien die ON-OFF Vergleiche der klinischen Parameter und damit der Effektivität der dopaminergen Therapie auf die Motorik. Wie in einem der vorangehenden Abschnitte erwähnt, wäre auch hier eine Messung mit unterschiedlichen Dopamin-Dosierungen sinnvoll. Zudem könnte in einer größer angelegten Studie verglichen werden, inwieweit UPDRS-Unterschiede ein Maß für die Überdosierung sind, die sich auch in anderen kognitiven Bereichen auswirken.

7.5.3 Alter

Unabhängig von der Schwere der Erkrankung und der Dauer der Erkrankung wurde gezeigt, dass ältere Parkinsonerkrankte schlechter im Umkehrlernen sind als jüngere (Swainson *et al.*, 2000; MacDonald *et al.*, 2013). Im untersuchten Parkinsonkollektiv hatte das Alter der Erkrankten keinen Einfluss auf die Leistung im Umkehrlernen. Vo et al. (Vo *et al.*, 2018) konnte bei Gesunden zeigen, dass Ältere mehr Schwierigkeiten beim Umkehrlernen hatten als Jüngere. Parkinsonerkrankte im hohen Alter sind unabhängig von der Krankheitsdauer häufig in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, da die Degeneration nicht linear abzulaufen scheint, sodass Pflegebedürftigkeit und kognitive Behinderung bei Parkinsonerkrankten in einem ähnlichen Alter auftreten, unabhängig von der Krankheitsdauer (Kempster *et al.*, 2007).

Daher ist es interessant, dass in der vorliegenden Studie das Alter nicht mit dem Umkehrlernen positiv korrelierte. Dies könnte sich durch gegensätzliche Effekte erklären: die Verschlechterung des Umkehrlernen aufgrund des „natürlichen Alterns“ auf der einen Seite und die fortschreitende Degeneration des ventralen Striatums, welche von der

dopaminergen Therapie aufgefangen wird auf der anderen Seite, sodass daher weder insgesamt eine Verschlechterung noch eine Verbesserung der Umkehrlernleistung bei Parkinsonerkrankten im Alter auftritt.

7.6 Tägliche Dopamindosis

Ist der Effekt auf das Umkehrlernen je nach Dopamindosis quantifizierbar? Ist die Überdosierung mit einer höheren L-Dopadosis schwerwiegender als mit einer niedrigeren Dosis? Auf den ersten Blick erscheint dieser Zusammenhang logisch.

In der vorliegenden Studie bestand kein Zusammenhang zwischen der täglichen Dopamindosis und dem Umkehrlernen. Bisher konnten vorherige Studien, die den Einfluss der täglichen Dopamindosis untersuchten, keinen signifikanten Einfluss der Dopa-Dosis auf das Umkehrlernen zeigen (Czernecki *et al.*, 2002; Graef *et al.*, 2010; MacDonald *et al.*, 2013; Buelow *et al.*, 2015). Dies könnte unterschiedliche Gründe haben. Erstens wurde gezeigt, dass das ventrale Striatum anders auf Dopamin reagiert als das dorsale Striatum. Die Neuronen des ventralen Striatums antworten langsamer auf Dopamin und die Antworten fallen gestaffelter aus, wohingegen die MSNs des dorsalen Striatums mehr Dendriten haben und eher binär antworten (Wickens *et al.*, 2007). Das bedeutet, dass im ventralen Striatum fein eingestellte Signale auftreten, proportional zur Stimulationsintensität und -frequenz, wobei das dorsale Striatum mit dem Alles-oder-Nichts-Prinzip die maximale Antwort auf einen weiten Bereich der Dopaminausschüttung gibt (Zhang *et al.*, 2009). Dadurch wird vermutet, dass letzteres einfacher durch die exogene L-Dopa-Gabe stimuliert wird und damit eine größere therapeutische Breite hat (Vo *et al.*, 2018). Zweitens exprimiert das VS geringere Konzentrationen des Dopamintransporters (DAT), verglichen mit dem DS. DAT entfernt Dopamin aus dem synaptischen Spalt und fungiert somit als Dopaminpuffer. Geringere DAT-Mengen im VS relativ zum DS erhöhen das Risiko der Überdosierung durch die verringerte Möglichkeit des VS, einen starken Anstieg von Dopamin zu puffern. Somit kann sich das ventrale Striatum, zusammengefasst gesagt, nicht so gut an die L-Dopa-Gabe adaptieren wie das dorsale Striatum (Vo *et al.*, 2018).

Es ist schwierig, die graduierten Dopaminantworten des VS durch exogene Dopaminzufuhr zu steuern und einen physiologischen Zustand nachzuahmen. Die meisten Parkinsonerkrankten nehmen ihre Medikamente mehrmals am Tag ein, wobei

die Dopamin-Blutkonzentrationen stark schwanken. Eine kontinuierliche Gabe ist bisher nur über eine Apomorphin-Pumpe möglich. Fraglich ist, ob kontinuierliche L-Dopa-Gaben dem VS weniger schaden, da die Dopamintransporter dann weniger Dopamin eliminieren müssen. In zukünftigen Studien sollte ein Vergleich der kontinuierlichen versus phasischen L-Dopa-Gabe erfolgen.

Bei den zahlreichen gerechneten Korrelationen wurde bewusst auf Tests für multiple Vergleiche verzichtet. Die Daten sind explorativ und werden demnach zurückhaltend interpretiert.

7.7 Limitationen und Ausblick

Eine doppelte Verblindung ist bei Parkinsonerkrankten nicht möglich, da sich die motorischen Unterschiede zwischen ON und OFF dramatisch unterscheiden. Die OFF-Messung schließt Erkrankte aus, die nicht ohne ihre Medikamente auskommen können und sich demnach meist in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung befinden. Parkinsonerkrankte, die die OFF-Bedingung nicht tolerierten, wurden demnach aus der Studie ausgeschlossen und fehlen in der Fragestellung, wie Dopamin am Ende der Parkinsonerkrankung wirkt. Zudem wurde in der vorliegenden Studie eine kleine Stichprobe untersucht, wobei kleine Effekte der dopaminergen Therapie nicht dargestellt werden können.

In der vorliegenden Studie wurden Parkinsonerkrankte mit ihrer dopaminergen Medikation verglichen, die aus unterschiedlichen Substanzen bestand. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien ist es nicht mehr möglich, Parkinsonerkrankte mit einer Substanzgruppe zu finden.

Für die Unterscheidung zwischen ON- und OFF-Messung wäre eine Testung kurz nach der Einnahme von L-Dopa sinnvoll, sodass sich die Parkinsonerkrankten in einem „guten ON“ befinden und dadurch besser vergleichbar sind. Eine standardisierte Extra-Gabe von L-Dopa zusätzlich zur Tagesmedikation könnte dabei helfen. Werden die Parkinsonerkrankten unabhängig von der Medikamenteneinnahme im Tagesverlauf getestet, sind die Wirkfluktuationen der bestehenden täglichen Medikation ein Störfaktor.

Eine für die Lebensqualität wichtige Untersuchung wäre in Zukunft, verschiedene Dosierungen der dopaminergen Medikamente zu testen, um ideale Bedingungen für die

Funktionen des ventralen Striatums zu schaffen. Dies könnten unterschiedlich hohe Gaben von Dopamin in verschiedenen Messzeitpunkten sein, um zu erforschen, ob es einen Schwellenwert gibt, ab welchem die dopaminerge Therapie negativ oder positiv auf die kognitiven Funktionen des ventralen Striatums wirkt. Ein weiterer Aspekt ist die phasische versus tonische Dopamintherapie, bei der die Auswirkung einer Gabe mittels Tabletten oder Dopaminpumpe verglichen werden sollte. Eine Quantifizierung der Dopaminlevel bleibt weiterhin schwierig, da es bisher keine Möglichkeit gibt, die Dopaminkonzentration im Gehirn direkt zu messen. Lediglich die Quantifizierung des Dopaminmangels durch die Markierung der Dopamintransporter mittels DaTSCAN, könnte eine exakte Korrelation der Krankheitsstadien erlauben.

Die Studien mit Parkinsonerkrankten erlaubt durch die fehlenden dopaminergen Neuronen je nach Krankheitsstadium eine Erforschung des dopaminergen Systems, welche zusätzlich Rückschlüsse auf die Funktionen des gesunden Gehirns vermuten lassen. Studien, die an Gesunden durchgeführt wurden, zeigten bisher Ergebnisse, die zur Theorie der Überdosierung des intakten ventralen Striatums passen (Mehta *et al.*, 2002; Vo *et al.*, 2016, 2018).

Für klinisch Arbeitende ergibt sich durch das Umkehrlern-Paradigma eine nicht-invasive, wenig zeitintensive Möglichkeit, das ventrale System bei Parkinsonerkrankten zu untersuchen. In der Zukunft könnten Dosisanpassungen verwirklicht werden, die nicht nur auf die Motorik, sondern auf individuelle kognitive Einschränkungen angepasst werden. Damit könnte die Therapie optimal auf die gewünschte Lebensqualität eingestellt werden. Kognitive Fähigkeiten, welche nicht mit dem dopaminergen System in Verbindung stehen, sollten in folgenden Studien näher differenziert werden, sodass diese mit nicht-dopaminergen Medikamenten verbessert werden können.

8 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie konnte ein Trend zu einer Verschlechterung des Umkehrlernens im ON, verglichen mit der OFF-Bedingung, gezeigt werden. In der Untergruppe, die zuerst im ON gemessen wurde, zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte Fehlerquote im ON. Die vorliegende Studie bestätigt somit die postulierte *overdose theory* vorausgehender Studien (Swainson *et al.*, 2000; Cools *et al.*, 2001; Graef *et al.*, 2010; MacDonald *et al.*, 2013).

Die Parkinsonerkrankten konnten sich in der Zwischenphase erfolgreich von vormals Gelerntem lösen, die Anzahl der Durchgänge im ON und OFF, sowie der Vergleich mit den Kontrollen zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Der UPDRS-III-Wert korrelierte signifikant mit der Anzahl der Fehler im ON. Interessanterweise zeigte sich ein klarer Trend zu einem Zusammenhang der UPDRS-III-Differenz zwischen ON und OFF und der Differenz der geschafften Phasen. Bei großen UPDRS-III-Differenzen zwischen ON und OFF wurden von den Parkinsonerkrankten weniger Phasen im ON relativ zum OFF erreicht. Ein Defizit beim Umkehrlernen im ON könnte demnach insbesondere für die Parkinsonerkrankten relevant sein, welche durch ihre dopaminerge Therapie einen großen motorischen Unterschied erreichen.

Weder das Alter der Parkinsonerkrankten noch die Anzahl der Jahre seit der Diagnose noch die tägliche Dopa-Äquivalenzdosis hatten im untersuchten Parkinsonkollektiv einen Einfluss auf das Umkehrlernen.

9 Literaturverzeichnis

Albanese, A. and Minciacchi, D. (1983) 'Organization of the ascending projections from the ventral tegmental area: A multiple fluorescent retrograde tracer study in the rat', *Journal of Comparative Neurology*, 216(4), pp. 406–420. doi: 10.1002/cne.902160406.

Albin, R. L., Young, A. B. and Penney, J. B. (1989) 'The functional anatomy of basal ganglia disorders', *perspectives on disease*, 12(10), pp. 366–375. doi: 10.1093/jhered/esy024.

Alexander, G. (1986) 'Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex', *Annual Review of Neuroscience*, 9(1), pp. 357–381. doi: 10.1146/annurev.neuro.9.1.357.

Bateup, H. S., Santini, E., Shen, W., Birnbaum, S., Valjent, E., Surmeier, D. J., Fisone, G., Nestler, E. J. and Greengard, P. (2010) 'Distinct subclasses of medium spiny neurons differentially regulate striatal motor behaviors', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33), pp. 14845–14850. doi: 10.1073/pnas.1009874107.

Bayer, H. M. and Glimcher, P. W. (2005) 'Midbrain dopamine neurons encode a quantitative reward prediction error signal', *Neuron*, 47(1), pp. 129–141. doi: 10.1016/j.neuron.2005.05.020.

Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J. and Erbaugh, J. (1961) 'An Inventory for Measuring Depression', *Archives of General Psychiatry*, 4(6), p. 561. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.

Berg, D. *et al.* (2015) 'MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease', *Movement Disorders*, 30(12), pp. 1600–1611. doi: 10.1002/mds.26431.

Borroto-Escuela, Dasiel O.Manger, P., Fuxe, K., Tanganelli, S., Franco, R., Beggiato, S., Rivera, A., Wydra, K., Díaz-Cabiale, Z., Perez De La Mora, M., Crespo-Ramírez, M., Navarro, G., Narváez, M., Filip, M. and Ferraro, L. (2018) 'Brain Dopamine Transmission in Health and Parkinson's Disease: Modulation of Synaptic Transmission and Plasticity Through Volume Transmission and Dopamine Heteroreceptors', *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 10(July), pp. 1–24. doi: 10.3389/fnsyn.2018.00020.

Bowen, F. P., Kamienny, R. S., Burns, M. M. and Yahr, M. (1975) 'Parkinsonism: effects

of levodopa treatment on concept formation', *Neurology*, 25(8), pp. 701 LP – 701. doi: 10.1212/WNL.25.8.701.

Brigman, J. and Rothblat, L. (2008) 'Stimulus specific deficit on visual reversal learning after lesions of medial prefrontal cortex in the mouse', *Behavioural Brain Research*, 187(2), pp. 405–410. doi: 10.1016/j.bbr.2007.10.004.

Brown, M. T. C., Tan, K. R., O'Connor, E. C. O., Nikonenko, I., Muller, D. and Lüscher, C. (2012) 'Ventral tegmental area GABA projections pauseaccumbal cholinergic interneurons to enhanceassociative learning', *Nature*, pp. 1–5. doi: 10.1038/nature11657.

Brück, A., Aalto, S., Nurmi, E., Vahlberg, T., Bergman, J. and Rinne, J. O. (2006) 'Striatal subregional 6-[18F]fluoro-L-dopa uptake in early Parkinson's disease: A two-year follow-up study', *Movement Disorders*, 21(7), pp. 958–963. doi: 10.1002/mds.20855.

Buelow, M. T., Amick, M. M., Queller, S., Stout, J. C., Friedman, J. H. and Grace, J. (2015) 'Feasibility of use of probabilistic reversal learning and serial reaction time tasks in clinical trials of Parkinson's disease', *Parkinsonism and Related Disorders*, 21(8), pp. 894–898. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.05.019.

Burke, D. A., Rotstein, H. G. and Alvarez, V. A. (2017) 'Striatal Local Circuitry: A New Framework for Lateral Inhibition', *Neuron*, 96(2), pp. 267–284. doi: 10.1016/j.neuron.2017.09.019.

Bussey, T. J., Muir, J. L., Everitt, B. J. and Robbins, T. W. (1997) 'Triple dissociation of anterior cingulate, posterior cingulate, and medial frontal cortices on visual discrimination tasks using a touchscreen testing procedure for the rat.', *Behavioral Neuroscience*, 111(5), pp. 920–936. doi: 10.1037/0735-7044.111.5.920.

Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A. and Di Filippo, M. (2007) 'Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity', *Trends in Neurosciences*, 30(5), pp. 211–219. doi: 10.1016/j.tins.2007.03.001.

Chen, W., de Hemptinne, C., Miller, A. M., Leibbrand, M., Little, S. J., Lim, D. A., Larson, P. S. and Starr, P. A. (2020) 'Prefrontal-Subthalamic Hyperdirect Pathway Modulates Movement Inhibition in Humans', *Neuron*, 106(4), pp. 579-588.e3. doi: 10.1016/j.neuron.2020.02.012.

- Cools, R. (2006) 'Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease', *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(1), pp. 1–23. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.024.
- Cools, R., Altamirano, L. and D'Esposito, M. (2006) 'Reversal learning in Parkinson's disease depends on medication status and outcome valence', *Neuropsychologia*, 44(10), pp. 1663–1673. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.03.030.
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J. and Robbins, T. W. (2001) 'Enhanced or Impaired Cognitive Function in Parkinson's Disease as a Function of Dopaminergic Medication and Task Demands', *Cerebral Cortex*, 11, pp. 1136–1143.
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J. and Robbins, T. W. (2003) 'L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease', *Neuropsychologia*, 41(11), pp. 1431–1441. doi: 10.1016/S0028-3932(03)00117-9.
- Cools, R., Clark, L., Owen, A. M. and Robbins, T. W. (2002) 'Defining the Neural Mechanisms of Probabilistic Reversal Learning Using Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging', *Journal of Neuroscience*, 22 (11), pp. 4563–4567. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-11-04563.2002>.
- Cools, R. and D'Esposito, M. (2011) 'Inverted-U-Shaped Dopamine Actions on Human Working Memory and Cognitive Control', *Biological Psychiatry*, 69(12), pp. e113–e125. doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2011.03.028.
- Cools, R., Lewis, S. J. G., Clark, L., Barker, R. A. and Robbins, T. W. (2007) 'L-DOPA disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease', *Neuropsychopharmacology*, 32(1), pp. 180–189. doi: 10.1038/sj.npp.1301153.
- Costa, A., Peppe, A., Mazzù, I., Longarzo, M., Caltagirone, C. and Carlesimo, G. A. (2014) 'Dopamine treatment and cognitive functioning in individuals with parkinson's disease: The "cognitive flexibility" hypothesis seems to work', *Behavioural Neurology*, 2014. doi: 10.1155/2014/260896.
- Czernecki, V., Pillon, B., Houeto, J. L., Pochon, J. B., Levy, R. and Dubois, B. (2002) 'Motivation, reward, and Parkinson's disease : influence of dopatherapy', *Neuropsychologia*, 40, pp. 2257–2267.

Dahlström, A., Fuxe, K., Olson, L. and Ungerstedt, U. (1964) 'Ascending Systems of Catecholamine Neurons from the Lower Brain Stem', *Acta physiol. scand.*, 62, pp. 485–486.

DeLong, M. R. (1990) 'Primate models of movement disorders of basal ganglia origin', *Trends in Neurosciences*, 13(7), pp. 281–285. doi: 10.1016/0166-2236(90)90110-V.

DGN (2016) 'S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom', *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, p. 312. Available at: www.dgn.org.

Dobbs, L. K. K., Kaplan, A. R. R., Lemos, J. C. C., Matsui, A., Rubinstein, M. and Alvarez, V. A. A. (2016) 'Dopamine Regulation of Lateral Inhibition between Striatal Neurons Gates the Stimulant Actions of Cocaine', *Neuron*, 90(5), pp. 1100–1113. doi: 10.1016/j.neuron.2016.04.031.

Doherty, J. P. O., Dayan, P., Friston, K., Critchley, H. and Dolan, R. J. (2003) 'Temporal Difference Models and Reward-Related Learning in the Human Brain', *Neuron*, 28, pp. 329–337.

Elliott, R., Friston, K. J. and Dolan, R. J. (2000) 'Dissociable Neural Responses in Human Reward Systems', *The Journal of Neuroscience*, 20(16), pp. 6159–6165. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2016-00.2000 [pii].

Fearnley, J. M. and Lees, A. J. (1991) 'Ageing and Parkinson's Disease: Substantia Nigra Regional Selectivity', *Brain*, 114(5), pp. 2283–2301. doi: 10.1093/brain/114.5.2283.

Feigin, A., Ghilardi, M. F., Carbon, M., Edwards, C., Fukuda, M., Dhawan, V., Margouleff, C., Ghez, C. and Eidelberg, D. (2003) 'Effects of levodopa on motor sequence learning in Parkinson's disease', *Neurology*, 60(11), pp. 1744–1749. doi: 10.1212/01.WNL.0000072263.03608.42.

Fera, F., Nicoletti, G., Cerasa, A., Romeo, N., Gallo, O., Gioia, M. C., Arabia, G., Pugliese, P., Zappia, M. and Quattrone, A. (2007) 'Dopaminergic modulation of cognitive interference after pharmacological washout in Parkinson's disease', *Brain Research Bulletin*, 74(1–3), pp. 75–83. doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.05.009.

Fluchère, F., Deveaux, M., Burle, B., Vidal, F., Van Den Wildenberg, W. P. M., Witjas, T., Eusebio, A., Azulay, J. P. and Hasbroucq, T. (2015) 'Dopa therapy and action

impulsivity: Subthreshold error activation and suppression in Parkinson's disease', *Psychopharmacology*, 232(10), pp. 1735–1746. doi: 10.1007/s00213-014-3805-x.

Frank, M. J., Seeberger, L. C. and Reilly, R. C. O. (2004) 'By Carrot or by Stick : Cognitive Reinforcement Learning in Parkinsonism', *Science*, 306(December), pp. 1940–1944.

Funkiewiez, A., Ardouin, C., Cools, R., Krack, P., Fraix, V., Batir, A., Chabardès, S., Benabid, A. L., Robbins, T. W. and Pollak, P. (2006) 'Effects of Levodopa and subthalamic nucleus stimulation on cognitive and affective functioning in Parkinson's disease', *Movement Disorders*, 21(10), pp. 1656–1662. doi: 10.1002/mds.21029.

Ghahremani, D. G., Monterosso, J., Jentsch, J. D., Bilder, R. M. and Poldrack, R. A. (2010) 'Neural components underlying behavioral flexibility in human reversal learning', *Cerebral Cortex*, 20(8), pp. 1843–1852. doi: 10.1093/cercor/bhp247.

Goetz, C. G. *et al.* (2008) 'Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results', *Movement Disorders*, 23(15), pp. 2129–2170. doi: 10.1002/mds.22340.

Gotham, A. M., Brown, R. G. and Marsden, C. D. (1988) "'frontal" cognitive function in patients with Parkinson's Disease "ON" and "OFF" levodopa', *Brain*, 111, pp. 299–321.

Graef, S., Biele, G., Krugel, L. K., Marzinzik, F., Wahl, M., Wotka, J., Klostermann, F. and Heekeren, H. R. (2010) 'Differential Influence of Levodopa on Reward-Based Learning in Parkinson's Disease', *Frontiers in Human Neuroscience*, 4(October), pp. 1–13. doi: 10.3389/fnhum.2010.00169.

Groenewegen, H. J., Wright, C. I., Beijer, A. V. J. and Voorn, P. (1999) 'Convergence and Segregation of Ventral Striatal Inputs and Outputs', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877(1 ADVANCING FRO), pp. 49–63. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09260.x.

Growdon, J. H., Kieburtz, K., McDermott, M. P. and Panisset, M. (1998) 'Levodopa improves motor function without impairing cognition in mild non-demented Parkinson's disease patients', *NEUROLOGY*, 50, pp. 1327–1332.

Haber, S. N. and Fudge, J. L. (1997) 'The Primate Substantia Nigra and VTA:

Integrative Circuitry and Function', *Critical ReviewsTM in Neurobiology*, 11(4), pp. 323–342. doi: 10.1615/CritRevNeurobiol.v11.i4.40.

Haber, S. N. and Knutson, B. (2010) 'The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging', *Neuropsychopharmacology*, 35(1), pp. 4–26. doi: 10.1038/npp.2009.129.

Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M. and Morris, J. G. L. (2008) 'The Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years', *Movement Disorders*, 23(6), pp. 837–844. doi: 10.1002/mds.21956.

Hiebert, N. M., Seergobin, K. N., Vo, A., Ganjavi, H. and MacDonald, P. A. (2014) 'Dopaminergic therapy affects learning and impulsivity in Parkinson's disease', *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 1(10), pp. 833–843. doi: 10.1002/acn3.128.

Hollerman, J. R. and Schultz, W. (1998) 'Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning', *Nature Neuroscience*, 1(4), pp. 304–309. doi: 10.1038/1124.

Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L. and Lees, A. J. (1992) 'Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 55, pp. 181–184. doi: 10.1136/jnnp.55.3.181.

Izquierdo, A., Brigman, J. L., Radke, A. K., Rudebeck, P. H. and Holmes, A. (2017) 'The neural basis of reversal learning: An updated perspective', *Neuroscience*, 345, pp. 12–26. doi: 10.1016/J.NEUROSCIENCE.2016.03.021.

Jahanshahi, M., Wilkinson, L., Gahir, H., Dharminda, A. and Lagnado, D. A. (2010) 'Medication impairs probabilistic classification learning in Parkinson's disease', *Neuropsychologia*, 48(4), pp. 1096–1103. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.010.

Jay, T. M. (2003) 'Dopamine: A potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms', *Progress in Neurobiology*, 69(6), pp. 375–390. doi: 10.1016/S0301-0082(03)00085-6.

Jędrzejewska-Szmek, J. and Blackwell, K. T. (2019) 'From membrane receptors to protein synthesis and actin cytoskeleton: Mechanisms underlying long lasting forms of synaptic plasticity', *Seminars in Cell & Developmental Biology*. doi:

10.1016/J.SEMCDB.2019.01.006.

Jellinger, K. A. (2001) 'The pathology of Parkinson's disease.', *Advances in neurology*, 86, pp. 55–72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11554010>

Joffe, M. E., Grueter, C. A. and Grueter, B. A. (2014) 'Biological substrates of addiction', *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.*, 5(2), pp. 151–171. doi: 10.1002/wcs.1273.Biological.

Kempster, P. A., Williams, D. R., Selikhova, M., Holton, J., Revesz, T. and Lees, A. J. (2007) 'Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: A clinico-pathological study', *Brain*, 130(8), pp. 2123–2128. doi: 10.1093/brain/awm142.

Kish, S. J., Shannak, K. and Hornykiewicz, O. (1988) 'Uneven Pattern of Dopamine Loss in the Striatum of Patients with Idiopathic Parkinson's Disease', *New England Journal of Medicine*, 318(14), pp. 876–880. doi: 10.1056/NEJM198804073181402.

Kravitz, A. V, Freeze, B. S., Parker, P. R. L., Kay, K., Myo, T., Deisseroth, K. and Kreitzer, A. C. (2010) 'Control of Basal Ganglia Circuitry', *Nature*, 466(7306), pp. 622–626. doi: 10.1038/nature09159.Regulation.

Kringelbach, M. L. and Rolls, E. T. (2003) 'Neural correlates of rapid reversal learning in a simple model of human social interaction', *NeuroImage*, 20(2), pp. 1371–1383. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00393-8.

Kwak, Y., Müller, M. L. T. M., Bohnen, N. I., Dayalu, P. and Seidler, R. D. (2010) 'Effect of Dopaminergic Medications on the Time Course of Explicit Motor Sequence Learning in Parkinson's Disease', *Journal of Neurophysiology*, 103(2), pp. 942–949. doi: 10.1152/jn.00197.2009.

Lanciego, J. L., Luquin, N. and Obeso, J. A. (2012) 'Functional Neuroanatomy of the basal ganglia', *cold spring harbor perspectives in Medicine*, 2. doi: 10.1016/S0193-953X(05)70340-3.

Lange, K. W., Robbins, T. W., Marsden, C. D., James, M., Owen, A. M. and Paup, G. M. (1992) 'Psychopharmacology L-Dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction', *Psychopharmacology*, 107, pp. 394–404.

de Lau, L. M. L. and Breteler, M. M. B. (2017) 'Epidemiology of Parkinson's disease', *Journal of Neural Transmission*, 124(8), pp. 901–905. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y.

- Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Breen, D. P., Barker, R. A., Collerton, D., Taylor, J. P. and Burn, D. J. (2014) 'Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life', *Parkinsonism and Related Disorders*, 20(10), pp. 1071–1075. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.07.004.
- MacDonald, A. A., Monchi, O., Seergobin, K. N., Ganjavi, H., Tamjeedi, R. and Macdonald, P. A. (2013) 'Parkinson's disease duration determines effect of dopaminergic therapy on ventral striatum function', *Movement Disorders*, 28(2), pp. 153–160. doi: 10.1002/mds.25152.
- MacDonald, P. A., MacDonald, A. A., Seergobin, K. N., Tamjeedi, R., Ganjavi, H., Provost, J. S. and Monchi, O. (2011) 'The effect of dopamine therapy on ventral and dorsal striatum-mediated cognition in Parkinson's disease: Support from functional MRI', *Brain*, 134(5), pp. 1447–1463. doi: 10.1093/brain/awr075.
- McClure, S. M., Berns, G. S. and Montague, P. R. (2003) 'Temporal Prediction Errors in a Passive Learning Task Activate Human Striatum', *Neuron*, 38, pp. 339–346.
- Mehta, M. A., Swainson, R., Ogilvie, A. D., Sahakian, B. and Robbins, T. W. (2002) 'Improved short-term spatial memory but impaired reversal learning following the dopamine D2agonist bromocriptine in human volunteers', *Psychopharmacology*, 159(1), pp. 10–20. doi: 10.1007/s002130100851.
- Mink, J. W. (1996) 'The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs', *Progress in Neurobiology*, 50, pp. 381–425. doi: 10.1016/S0301-0082(96)00042-1.
- Mirenowicz, J. and Schultz, W. (1994) 'Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli', pp. 449–451.
- Morris, J. S. and Dolan, R. J. (2001) 'Involvement of Human Amygdala and Orbitofrontal Cortex in Hunger-Enhanced Memory for Food Stimuli', *The Journal of Neuroscience*, 21(14), pp. 5304–5310.
- Morris, L. S., Kundu, P., Dowell, N., Mechelmans, D. J., Favre, P., Irvine, M. A., Robbins, T. W., Daw, N., Bullmore, E. T., Harrison, N. A. and Voon, V. (2015) 'Fronto-striatal organization: Defining functional and microstructural substrates of behavioural flexibility', *Cortex*, 74, pp. 118–133. doi: 10.1016/j.cortex.2015.11.004.

- Morrish, P. K., Sawle, G. V and Brooks, D. J. (1996) 'An [18F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease.', *Brain : a journal of neurology*, 119 (Pt 2(April), pp. 585–91. doi: 10.1093/brain/119.2.585.
- Morrish, P. K., Sawle, V. and Brooks, J. (1995) 'Clinical and [18F]dopa PET findings in early Parkinson's disease', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 59(Sd 11), pp. 597–600.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D. and Schmand, B. (2005) 'Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease.', *Neurology*, 65(8), pp. 1239–1245. doi: 10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95.
- Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., Ikeuchi, Y. and Hasegawa, N. (2000) 'Excitatory conical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey', *Journal of Neurophysiology*, 84(1), pp. 289–300. doi: 10.1152/jn.2000.84.1.289.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L. and Chertkow, H. (2005) 'The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment', *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), pp. 695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- Nauta, H. J. W. and Cole, M. (1978) 'Efferent projections of the subthalamic nucleus: An autoradiographic study in monkey and cat', *Journal of Comparative Neurology*, 180(1), pp. 1–16. doi: 10.1002/cne.901800102.
- O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J. and Andrews, C. (2001) 'Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex', *Nature Neuroscience*, 4(1), pp. 95–102.
- Obeso, J. A., Cruz Rodríguez-Oroz, M., Rodríguez, M., Lanciego, J. L., Artieda, J., Gonzalo, N. and Olanow, C. W. (2000) 'Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease', *Trends in Neurosciences*, 23, pp. 8–19. doi: 10.1016/j.idcr.2016.04.002.
- Oertel, W. H. and Bartsch, T. (2012) *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen : 182 Tabellen*. Thieme. Available at: <https://www.thieme.de/shop/Neurologie/Oertel-Deuschl-Poewe-Parkinson-Syndrome-und-andere-Bewegungsstoerungen-9783131487810/p/000000000247760101>

- Owen, A. M., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Summers, B. A., Polkey, C. E. and Robbins, T. W. (1995) 'Dopamine-Dependent Frontostriatal Planning Deficits in Early Parkinson's Disease', *Neuropsychology*, 9(1), pp. 126–140. doi: 10.1037/0894-4105.9.1.126.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Marek, K. and Litvan, I. (2015) 'CME MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease Centrality of Motor Syndrome — Parkinsonism and PD Criteria Benchmark — The Expert Examination', *Movement Disorders*, 30(12), pp. 1591–1599. doi: 10.1002/mds.26424.
- Postuma, R. B., Poewe, W., Litvan, I., Lewis, S., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Chan, P., Slow, E., Seppi, K., Schaffer, E., Rios-romenets, S. and Mi, T. (2018) 'Validation of the MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease', *Movement Disorders*, 00(00), pp. 1–8. doi: 10.1002/mds.27362.
- Redgrave, P., Coizet, V., Comoli, E., McHaffie, J. G., Leriche, M., Vautrelle, N., Hayes, L. M. and Overton, P. (2010) 'Interactions between the midbrain superior colliculus and the basal ganglia', *Frontiers in Neuroanatomy*, 4(September), pp. 1–8. doi: 10.3389/fnana.2010.00132.
- Remijne, P. L., Nielen, M. M. A., Uylings, H. B. M. and Veltman, D. J. (2005) 'Neural correlates of a reversal learning task with an affectively neutral baseline: An event-related fMRI study', *NeuroImage*, 26(2), pp. 609–618. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.009.
- Riceberg, J. S. and Shapiro, M. L. (2012) 'Reward Stability Determines the Contribution of Orbitofrontal Cortex to Adaptive Behavior', *Journal of Neuroscience*, 32(46), pp. 16402–16409. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0776-12.2012.
- Rolls, E. T., Hornak, J., Wade, D. T. and McGrath, J. (1994) 'Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage.', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57(12), pp. 1518–1524. Available at: <http://jnnp.bmj.com/content/57/12/1518.short%5Cnpapers3://publication/uuid/8D04BA47-B727-4A2D-A672-B01F15486FE9>.
- Schultz, W. (2016) 'Dopamine reward prediction error coding', *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(1), pp. 23–32. doi: 10.3781/j.issn.1000-7431.2012.04.001.
- Selemon, L. D. and Goldman-Rakic, P. S. (1985) 'Longitudinal Topography and

Interdigitation of Corticostriatal Projections in the Rhesus Monkey', *Journal of Neuroscience*, 5(3), pp. 776–794. doi: 10.1053/j.jrn.2016.07.001.

Seo, M., Beigi, M., Jahanshahi, M. and Averbeck, B. B. (2010) 'Effects of dopamine medication on sequence learning with stochastic feedback in Parkinson's disease', *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4, pp. 1–9. doi: 10.3389/fnsys.2010.00036.

Shen, W., Flajolet, M., Greengard, P. and Surmeier, D. J. (2008) 'Dichotomous Dopaminergic Control of Striatal Synaptic Plasticity', *Science*, 321(5890), pp. 848–851. doi: 10.1038/jid.2014.371.

Shohamy, D., Myers, C. E., Gekhman, K. D., Sage, J. and Gluck, M. A. (2006) 'L-dopa impairs learning, but spares generalization, in Parkinson's disease', *Neuropsychologia*, 44(5), pp. 774–784.

Stefanacci, L. and Amaral, D. G. (2002) 'Some observations on cortical inputs to the macaque monkey amygdala: An anterograde tracing study', *The Journal of Comparative Neurology*, 451(4), pp. 301–323. doi: 10.1002/cne.10339.

Sulzer, D. (2011) 'How Addictive Drugs Disrupt Presynaptic Dopamine Neurotransmission', *Neuron*, 69(4), pp. 628–649. doi: 10.1016/j.neuron.2011.02.010.How.

Swainson, R., Rogers, R. D., Sahakian, B. J., Summers, B. A., Polkey, C. E. and Robbins, T. W. (2000) 'Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: Possible adverse effects of dopaminergic medication', *Neuropsychologia*, 38(5), pp. 596–612. doi: 10.1016/S0028-3932(99)00103-7.

Thut, G., Schultz, W., Roelcke, U., Nienhusmeier, M., Missimer, J., Maguire, R. P. and Ca, K. L. L. (1997) 'Activation of the human brain by monetary reward', *neuroreport*, 8(5), pp. 1225–1228.

Tremblay, P. L., Bedard, M. A., Langlois, D., Blanchet, P. J., Lemay, M. and Parent, M. (2010) 'Movement chunking during sequence learning is a dopamine-dependant process: A study conducted in Parkinson's disease', *Experimental Brain Research*, 205(3), pp. 375–385. doi: 10.1007/s00221-010-2372-6.

Vaillancourt, D. E., Schonfeld, D., Kwak, Y., Bohen, N. I. and Seidler, R. (2013)

'Dopamine overdose hypothesis: Evidence and clinical implications', *Movement Disorders*, 28(14), pp. 1–18. doi: 10.1002/mds.25687.Dopamine.

Valentin, V. V., Dickinson, A. and O'Doherty, J. P. (2007) 'Determining the Neural Substrates of Goal-Directed Learning in the Human Brain', *Journal of Neuroscience*, 27(15), pp. 4019–4026. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0564-07.2007.

Vo, A., Hiebert, N. M., Seergobin, K. N., Solcz, S., Partridge, A. and MacDonald, P. A. (2014) 'Dopaminergic medication impairs feedback-based stimulus-response learning but not response selection in Parkinson's disease', *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(October), pp. 1–9. doi: 10.3389/fnhum.2014.00784.

Vo, A., Seergobin, K. N. and MacDonald, P. A. (2018) 'Independent effects of age and levodopa on reversal learning in healthy volunteers', *Neurobiology of Aging*, 69, pp. 129–139. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.05.014.

Vo, A., Seergobin, K. N., Morrow, S. A. and MacDonald, P. A. (2016) 'Levodopa impairs probabilistic reversal learning in healthy young adults', *Psychopharmacology*, 233(14), pp. 2753–2763. doi: 10.1007/s00213-016-4322-x.

Wickens, J. R., Budd, C. S., Hyland, B. I. and Arbuthnott, G. W. (2007) 'Striatal contributions to reward and decision making: Making sense of regional variations in a reiterated processing matrix', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1104, pp. 192–212. doi: 10.1196/annals.1390.016.

Witten, I. B., Steinberg, E. E., Lee, S. Y., Davidson, T. J., Zalocusky, K. A., Brodsky, M., Yizhar, O., Cho, S. L., Ramakrishnan, C., Stuber, G. D., Tye, K. M. and Janak, P. H. (2012) 'Recombinase-driver rat lines: tools, techniques, and optogenetic application to dopamine-mediated reinforcement', *Neuron*, 72(5), pp. 721–733. doi: 10.1016/j.neuron.2011.10.028.Recombinase-driver.

Zhang, T., Zhang, L., Liang, Y., Siapas, A. G., Zhou, F.-M. and Dani, J. A. (2009) 'Dopamine Signaling Differences in the Nucleus Accumbens and Dorsal Striatum Exploited by Nicotine', *Journal of Neuroscience*, 29(13), pp. 4035–4043. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0261-09.2009.

Zimbardo, P. G. (1992) 'Psychologie', in. Springer Verlag, p. 227.

10 Anhang

10.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Eva Marie Röck, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Einfluss von dopaminergen Medikamenten auf das Umkehrlernen bei Patientinnen und Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom“* (englisch: *„Influence of dopaminergic drugs on reversal learning in patients with idiopathic Parkinson's syndrome“*) selbstständig und ohne nicht offengelegte 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

10.2 Lebenslauf

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

10.3 Publikation

Merkel, A., Röck, E., Schmitz-Hübsch, T., Schneider, G.-H. and Kühn, A. A. (2017) 'Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on emotional working memory capacity and mood in patients with Parkinson's disease.', *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13, pp. 1603–1611. doi: 10.2147/NDT.S126397.

10.4 Danksagung

Frau Prof. Dr. med. Andrea Kühn danke ich für die Überlassung des Themas und die wertvolle Unterstützung und die konstruktive Kritik meiner Arbeit.

Herrn Dr. Henning Schroll danke ich sehr für seine ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt allen Parkinsonerkranken und gesunden Kontrollen, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben.

Dr. med. Dorothee Kübler möchte ich für die gute Zusammenarbeit und die Durchführung und Hilfe bei einigen Messungen bedanken.

Auch möchte ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Bewegungsstörungen der Charité danken, die mir durch konstruktive Kritik und Motivation dazu beigetragen haben, dass ich dieses Thema mit Freude bearbeiten konnte. Insbesondere möchte ich dabei Alexandra, Ana Luisa, Friederike und Andreas danken. Für den fachlichen und motivierenden Austausch und die Unterstützung bedanke ich mich bei Alina, Annika, Dorothea, Elisa, Johanna, Johanne, Maria, Marie, Merle, Tom und Valentina. Mein besonderer Dank gilt Tobias für die Kritik und das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Und zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Eltern, meinen Brüdern und Daniel für ihre durchgängige Unterstützung, Korrekturlesen, Ermutigung, Kritik sowohl während der Arbeit als auch darüber hinaus bedanken.