

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

DISSERTATION

Die Auswirkungen von L-Dopa auf nicht-deklarative und deklarative
Gedächtnisprozesse

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hannah Fuhrer
aus Herrenberg

Datum der Promotion: 27.02.2015

Abkürzungen

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
BAI	Beck's Anxiety Index
BDI	Beck's Depression Index
BG	Basalganglien
BSI	Brief Symptom Inventory
CAPSIT-PD	Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies for Parkinson's Disease
Cd	Nucleus caudatus
DOT	Digit Ordering Test
fMRT	Funktionelle Magnet- Resonanz- Tomographie
Gpe	Globus pallidus externus
Gpi	Globus pallidus internus
IPS	Idiopathisches Parkinson- Syndrom
IQ	Intelligenzquotient
LTP	Langzeit-Potenzierung („long-term potentiation“)
LZG	Langzeitgedächtnis
MADRS	Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale
MED-OFF	Zustand ohne L-Dopa-Gabe
MED-ON	Zustand nach L-Dopa-Gabe
MW	Mittelwert
MTL	Medialer Temporallappen
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, Version B
NAc	Nucleus accumbens
n.s.	Nicht signifikant
OFC	Orbitofrontaler Kortex
PCC	Posteriorer Cingulärer Cortex
PD-Patienten	Parkinson-Patienten („Parkinson's Disease“)

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
Put	Putamen
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
SD	Standardabweichung ("standard deviation")
SHAPS	Snaith-Hamilton-Anhedony-Pleasure-Scale
SN, SNr	Substantia Nigra, Pars reticulata
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer ("Selective Serotonin Reuptake Inhibitor")
STN	Nucleus subthalamicus
STR	Striatum
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VTA	Area tegmentalis ventralis

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	2
1. Zusammenfassung	6
2. Grundlagen und Fragestellungen	8
2.1. Das Langzeitgedächtnis unter den Gedächtnissystemen	8
2.2. Deklaratives Gedächtnis	9
2.2.1. Gedächtnisinhalte und ihre Verarbeitung	9
2.2.2. Pathologien des deklarativen Gedächtnisses	10
2.2.3. Anatomische Grundlagen des deklarativen Gedächtnisses	10
2.3. Nicht-deklaratives Gedächtnis	12
2.3.1. Inhalte des nicht-deklarativen Gedächtnisses	12
2.3.2. Pathologien des nicht-deklarativen Gedächtnisses	13
2.3.3. Anatomische Grundlagen des nicht- deklarativen Gedächtnisses.....	13
2.4. Die Basalganglien und deren Einbettung in das neuronale Netzwerk.....	15
2.5. Das idiopathische Parkinson-Syndrom- eine Basalganglienerkrankung	17
2.5.1. Pathophysiologie und Symptomatik des Idiopathischen Parkinson-Syndroms	17
2.6. Die Auswirkung von L-Dopa auf das Gedächtnis.....	18
2.7. Fragestellungen und Hypothesen	20
3. Probanden und Methodik.....	20
3. 1. Untersuchungsdesign	20
3.1.1. Testsitzung/Kriterien/Randbedingungen.....	21
3.1.2. Experimentalgruppe	21
3.1.3. Kontrollgruppe	22
3.1.4. Ein- und Ausschlusskriterien für die Experimentalgruppe	22
3.1.5. Randbedingungen	24
3.2. Verwendete Testverfahren.....	25
3.2.1. Screening zur Eignungserfassung.....	25
3.2.2. Hauptexperiment: „Der Wettervorhersage-Test“.....	25
3.3.3. Weitere Tests zur Erfassung von Gedächtnisfunktionen	29
3.3.4. Weitere Tests zur Erfassung des Affektes.....	30
3.3. Darstellung einer Testsitzung.....	31
3.4. Methodik der Datenanalyse	31

3.4.1. Hypothesenbezogene Statistik	31
3.4.2. Software	32
4. Ergebnisse.....	33
4.1. Soziodemographische Daten, Ein- und Ausschlusskriterien der Experimental- und Kontrollgruppe.....	33
4.2. Hauptexperiment „Der Wettervorhersage- Test“	34
4.2.1. Nicht- deklarativer Teil: Experimental- und Kontrollgruppe.....	34
4.2.2. Deklarativer Teil: Experimental- und Kontrollgruppe	39
4.3. Ergebnisse begleitender Testverfahren	40
4.3.1. Motorik.....	41
4.3.2. Weitere kognitive Funktionen	41
4.3.3. Affekt	41
4.4. Korrelationsanalyse.....	44
5. Diskussion	45
5.1. Allgemeines	45
5.2. Auswirkungen von L-Dopa auf nicht-deklarative Gedächtnisprozesse.....	45
5.3. Auswirkungen von L-Dopa auf deklarative Gedächtnisprozesse	51
5.4. Auswirkungen von L-Dopa auf Affekt.....	54
5.5. Korrelationen von Kognition und Affekt	57
5. 6. Limitationen.....	58
5.7. Ausblick.....	59
6. Literaturverzeichnis	61
7. Anhang	69
7.1. Wahrscheinlichkeitsverteilung der Kartenpräsentationen des nicht-deklarativen Teils	69
7.2. „Wettervorhersage-Test“: Deklarativer Teil	69
7.3. Zeitlicher Ablauf der ersten Testsitzung.....	73
7.4. Individuelle Lernkurven des „Wettervorhersage-Tests“	74
7.5. Korrelationsanalyse.....	75
7.6. Eidesstattliche Versicherung.....	79
7.7. Curriculum Vitae	81
7.8. Publikationsliste	81
7.9. Danksagung.....	82

1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, das Wissen über die Bedeutung von L-Dopa für das Langzeitgedächtnis zu erweitern. Vor dem Hintergrund, dass Parkinson-Patienten unter einem nigrostriatalem Dopaminmangel leiden und Defizite im nicht-deklarativen Gedächtnis aufweisen und insbesondere das Striatum in nicht-deklarative Gedächtnisprozesse eingebunden ist, war die Haupthypothese, dass durch die L-Dopa-Therapie nicht-deklarative Gedächtnisleistungen bei Parkinson-Patienten positiv beeinflusst werden können. Das deklarative Gedächtnis hingegen, welches eine Funktion des medialen Temporallappensystems ist und unbeeinträchtigt bei Parkinson-Patienten zu sein scheint, wird nicht beeinflusst. Diese Hypothesen wurden durch das „Wettervorhersage-Paradigma“ und zusätzlichen Tests zu Kognition an 20 Parkinson-Patienten mit und ohne L-Dopa, sowie an 20 altersentsprechenden Gesunden ohne Medikation überprüft. Begleitende Testverfahren untersuchten den Affekt vor dem Hintergrund, dass der Affekt Lernprozesse beeinflussen kann.

Entgegen der angenommenen Hypothesen beobachteten wir ein intaktes nicht-deklaratives Gedächtnis bei Parkinson-Patienten ohne L-Dopa. Im Kontrast dazu zeigten Parkinson-Patienten mit 200mg L-Dopa ein eingeschränktes nicht-deklaratives Gedächtnis.

Parkinson-Patienten ohne L-Dopa waren in der deklarativen Gedächtnisaufgabe schlechter als die Gesunden. Angst- und Depressionsparameter ließen sich bei den Parkinson-Patienten durch die L-Dopa-Gabe verbessern.

Die vorliegende Arbeit unterstützt die Annahme einer entscheidenden Rolle von L-Dopa in Langzeitgedächtnis- und affektiven Prozessen.

We aim to assess the role of levodopa in non-declarative and declarative learning. Patients with Parkinson's disease are known to suffer from striatal dopamine depletion and to be impaired in non-declarative memory tasks. We therefore hypothesized that the intake of levodopa may improve non-declarative learning. Furthermore, as declarative memory is represented in medial temporal lobe structures, we anticipated patients with Parkinson's disease not to be impaired in declarative tests. We studied 20 Parkinson-patients in both on and off levodopa conditions and age-matched 20 healthy

controls without medication via the weather prediction task. Additionally, we assessed the affective states.

Contrary to our hypotheses we observed that non- declarative memory is intact in patients with Parkinson's disease after withdrawal of medication. In contrast, the intake of 200mg levodopa lead to an impaired performance in the non-declarative task. The result of the declarative task without levodopa was worse compared to healthy controls. Affective states improved after the intake of levodopa.

We were able to confirm the essential role of levodopa within the long-term memory system and affective status.

2. Grundlagen und Fragestellungen

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von L-Dopa auf nicht-deklarative und deklarative Langzeitgedächtnisprozesse zu untersuchen.

Die Substitution von L-Dopa bei Patienten mit einem Idiopathischen Parkinsonsyndrom, dem ein nigrostriataler Dopaminmangel zu Grunde liegt, lässt die Überprüfung dieser Fragestellung zu.

Im Folgenden wird ein Überblick über die Gedächtnissysteme und das Krankheitsbild des „Idiopathischen Parkinson-Syndroms“ gegeben. Anschließend werden der aktuelle Wissenstand über den Einfluss von L-Dopa auf Lernprozesse dargestellt und die daraus abgeleiteten Arbeitshypothesen dieser Dissertation formuliert.

2.1. Das Langzeitgedächtnis unter den Gedächtnissystemen

Zunächst sollen grundlegende Erklärungsansätze zum Verständnis des komplexen Gedächtnisbegriffes und dessen Verwendung in der vorliegenden Arbeit dargestellt werden.

Im Alltag basieren Entscheidungen und Handlungen auf der Fähigkeit Situationen und Objekte in Kategorien einzuteilen. Diese Kategorien werden im Gedächtnis gespeichert, z.B. als Fakten oder einzelnen Erlebnissen in der Vergangenheit. Zeitweise entstehen Handlungen aus einem undefinierten „Bauchgefühl“ heraus, welches über die Zeit durch verschiedene Erlebnisse entsteht und ebenfalls wie unbewusst durchgeführte Fertigkeiten einen Teil des Gedächtnisses darstellt. Die Funktion des Gedächtnisses beinhaltet mehrere Einzelprozesse: auf die Wahrnehmung folgt die Speicherung von Informationen, deren Transfer und anschließend die Festigung (Konsolidierung). Gespeicherte Informationen können später erneut abgerufen werden (Calabrese and Markowitsch 2003).

Dabei gibt es u.a. ein multimodales Arbeitsgedächtnisses, welches ein Bindeglied zwischen Wahrnehmung, Handlung und Langzeitgedächtnis darstellt (Baddeley 2003, Repovs and Baddeley 2006). Von diesem werden die Informationen ins Langzeitgedächtnis (LZG) transferiert und über eine wiederholte Speicherung, dem Prozess der Konsolidierung, im LZG gefestigt (McGaugh 2000).

Im Rahmen des LZG können Subsysteme unterschieden werden. Die Einteilung erfolgt anhand der Qualität der zu speichernden Information, der Art des Erwerbs und der subjektiven Erfahrung zum Zeitpunkt der Wiedergabe. Eine weitere Einteilung, welche

für die vorliegende Arbeit relevant ist, ist das unbewusste (implizite oder nicht-deklarative) versus das explizite (deklarative) Erinnern (Calabrese and Markowitsch 2003).

2.2. Deklaratives Gedächtnis

2.2.1. Gedächtnisinhalte und ihre Verarbeitung

Unter dem deklarativen Gedächtnis werden das episodische und das semantische Gedächtnis zusammengefasst, welche nahezu unbegrenzte Speicher aufweisen (Dudai 1997).

Mit dem episodischen Gedächtnis werden autobiographische Ereignisse erinnert. Es setzt die Fähigkeit voraus, Erfahrungen in einen subjektiv erlebten Zeitverlauf und eine räumliche Beziehung einzugliedern, wie z.B. „mein Urlaub in Frankreich im letzten Jahr“ (Calabrese and Markowitsch 2003, Eustache and Desgranges 2008). Das *semantische Gedächtnis (Wissenssystem)* vermittelt das Verstehen und Benutzen von Sprache. Es speichert allgemeine Fakten, Objekte und Ereignisse, wie z.B. „Frankreich liegt am Mittelmeer“ und ist damit unabhängig von subjektiven Erfahrungen (Tulving 2001, Tulving 2002). Diese beiden Anteile des deklarativen Gedächtnisses werden verbunden durch die so genannte „Semantisierung“: dieser Prozess führt zu einer Speicherung von autobiographischen Daten im Verlauf als Fakten (Cermak, Stiasny et al. 1984). Der Prozess der „Konsolidierung“ führt durch das Wiedererleben im bewussten und unbewussten Zustand und anschließende erneute Kodierung im episodischen System dazu, dass Informationen im Gedächtnis gefestigt werden (Schacter, Alpert et al. 1996). Wissen setzt ein bewusstes Rückerinnern an vorherige Erfahrungen voraus (Graf and Schacter 1985, Tulving and Markowitsch 1998, Eichenbaum 1999, Eichenbaum 1999). Dabei ist das Wissen innerhalb des deklarativen Gedächtnisses anhand von Fakten überprüfbar (z.B. „Frankreich liegt am Mittelmeer“- nicht am Pazifik; Tulving and Markowitsch 1998, Squire 2004) und die Wiedergabe der Informationen aus dem deklarativen Gedächtnis kann in verschiedenen Modi erfolgen (z.B. Erzählung gegenüber weiteren Personen; Tulving and Markowitsch 1998).

2.2.2. Pathologien des deklarativen Gedächtnisses

Patienten mit Amnesien, z.B. in Folge eines Schädelhirntraumas, haben Gedächtnisstörungen innerhalb des deklarativen Gedächtnisses. Besonders prominent sind die Einschränkungen episodisches Wissen zu speichern: Anterograde Amnesien führen zu dem Verlust der Fähigkeit neue Informationen nach dem Zeitpunkt der Schädigung zu speichern. Eine retrograde Amnesie führt zum Verlust von Erinnerungen vor dem Zeitpunkt der Schädigung (Squire and Zola 1997). Patienten mit Amnesien ist es trotz der Einschränkungen im episodischen Gedächtnis möglich andere deklarative Inhalte, z.B. semantische Informationen, zu speichern (Vargha-Khadem, Gadian et al. 1997).

Morbus Alzheimer dagegen führt zu Störungen sowohl des episodischen und semantischen deklarativen Gedächtnisses (Budson and Price 2007). Fähigkeiten des nicht-deklarativen Gedächtnisses sind sowohl bei amnestischen Krankheitsbildern als auch beim Morbus Alzheimer geringer eingeschränkt (Squire and Zola 1997, Vargha-Khadem, Gadian et al. 1997, Budson and Price 2007).

Die morphologischen und anatomischen Korrelate des deklarativen Gedächtnisses wurden anhand tierexperimenteller Studien, Erfahrungen bei chirurgisch-therapeutischen Verfahren und durch Kenntnisse der Lokalisation von Schädigungen, z.B. bei M. Alzheimer oder der Demenz, beschrieben und sind im Folgenden aufgeführt.

2.2.3. Anatomische Grundlagen des deklarativen Gedächtnisses

Die Gehirnstrukturen, die deklarative Gedächtnisfunktionen unterstützen, unterscheiden sich von denen des nicht-deklarativen Gedächtnisses (Yamadori, Yoshida et al. 1996). Für deklaratives Gedächtnis sind insbesondere hippocampale Strukturen wie der Hippocampus proper, der Gyrus dentatus, das Subiculum und die Area entorhinalis sowie perirhinale und parahippocampale Bereiche verantwortlich (Alexander, DeLong et al. 1986, Squire and Zola 1996).

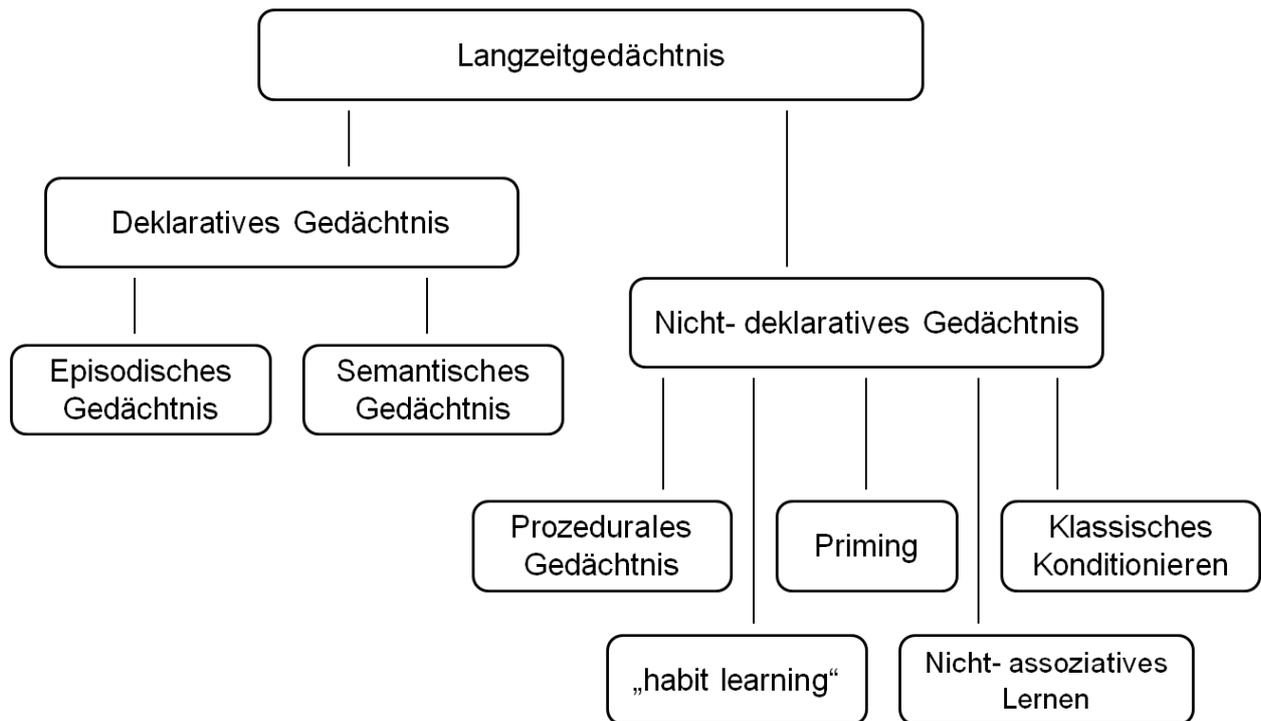
Der mediale Temporallappen dient als temporärer Speicher von Informationen während des Lernens und der späteren Konsolidierungsphase. In der hippocampalen CA3-Region werden Informationen insbesondere für assoziatives und schnelles Lernen abgelegt. Neokortikale Areale dienen als permanenter Speicher. Diese werden zu einem permanenten Speicher durch eine Stimulation des Hippocampus, die v.a. während des Schlafs geschieht. Dabei kommt es zu einer Vernetzung separater

kortikaler Regionen durch Verlängerung von Dendriten und Zellvermehrung (Squire and Alvarez 1995).

In Tiermodellen an Ratten und Affen zeigen sich Beeinträchtigungen bei deklarativen Gedächtnisprozessen nach systematischen Läsionen im Hippocampus und in perirhinalen Arealen (Winters, Saksida et al. 2010).

In gleicher Weise führen beim Menschen chirurgische Läsionen innerhalb dieser Areale (z.B. als Therapieoption bei Epilepsien) oder ischämische Ereignisse zu Ausfallserscheinungen im deklarativen Gedächtnis. Es kommt je nach Ausprägung der Schädigungen zu einer antero- oder retrograden Amnesie (Squire and Alvarez 1995, Squire and Zola 1996, Hardt, Einarsson et al. 2010). Weitere Leistungen, u.a. das Kurzzeitgedächtnis, die Schreibfähigkeit und der Intelligenzquotient, können denen von Gesunden entsprechen (Squire and Zola 1997, Tulving 2002).

Bildgebende Verfahren, vor allem Positrons- Emissions- Tomographie (PET)- Studien, haben allerdings gezeigt, dass nicht der Hippocampus alleine für deklarative Gedächtnisfunktionen verantwortlich ist, sondern auch der mediale Temporallappen und neokortikale Areale: Der mediale Temporallappen (MTL) ist sowohl während des Kodierens als auch während des Abrufens aktiv. Während das Kodieren von Informationen in beiden Hemisphären beinahe symmetrisch abzulaufen scheint, bezieht sich der Abruf eher auf die rechte Hemisphäre und mediale kortikale Regionen (Tulving, Kapur et al. 1994, Tulving and Markowitsch 1997).



Graphik 1: Das Langzeitgedächtnis mit seinem deklarativen und nicht-deklarativen System (Knowlton, Mangels et al. 1996, Squire and Zola 1996, Tulving 2001, Tulving 2002, Eustache and Desgranges 2008)

2.3. Nicht-deklaratives Gedächtnis

2.3.1. Inhalte des nicht-deklarativen Gedächtnisses

Das nicht-deklarative oder implizite Gedächtnis zeichnet sich durch eine unbewusste Aneignung von z.B. motorischen Abläufen, Verhaltensweisen und Fakten aus (Squire 2004, Budson and Price 2007). Unter dem nicht-deklarativen System werden mehrere Prozesse subsumiert: das *probabilistisches Lernen* (oder auch „*habit-learning*“ genannt), das *prozedurale Lernen*, das *Priming* („*Bahnung*“), das *klassische Konditionieren* und *nicht-assoziatives Lernen* (Knowlton, Mangels et al. 1996, Squire and Zola 1996).

Probabilistisches Lernen ist das Memorieren von Assoziationen, die durch Wahrscheinlichkeiten verknüpft sind, die dem Probanden nicht ersichtlich sind. Dies geschieht wahrscheinlich analog zur Gewöhnung („*habit-learning*“) in tierexperimentellen Studien (Squire and Zola 1996). Ein klinischer Test zur Überprüfung

dieses Lernens ist das in der vorliegenden Arbeit verwendete Wettervorhersage-Paradigma (siehe unten; (Knowlton, Squire et al. 1994).

Prozedurales Lernen ermöglicht durch Wiederholungen das Erlangen von Fähigkeiten, die automatisiert und ohne bewusstes Rückerinnern abrufbar sind. Diese Fähigkeiten sind meist in Bewegungen, weshalb es schwierig ist, sie zu verbalisieren (Cohen and Squire 1980). Wiederholungen führen schließlich zur Automatisierung eines Vorganges und münden in der unbewussten Funktion des prozeduralen Gedächtnisses (Beaunieux, Hubert et al. 2006).

Mit dem System des „*Primings*“ wird die Fähigkeit verbessert, Objekte zu identifizieren und gehört zu den zuerst erlernten Gedächtnisprozessen. Im Weiteren ermöglicht es beispielsweise Patienten mit Alexie Worte zu lesen ohne den Inhalt zu verstehen (Schacter, Alpert et al. 1996, Eustache and Desgranges 2008).

2.3.2. Pathologien des nicht-deklarativen Gedächtnisses

Störungen des nicht-deklarativen Gedächtnisses können zum Verlust bestehender Fähigkeiten oder einem Unvermögen, Neues zu erlernen, führen. Dies kann sich beim prozeduralen Gedächtnis auf alltägliche Fähigkeiten wie z.B. Schreiben, die Begabung ein Musikinstrument zu spielen oder sportliche Qualifikationen beziehen (Budson and Price 2005). Ist das „*Priming*“ betroffen, wie bei z.B. bei Patienten mit Agnosien, sind die Patienten nicht in der Lage Objekte wieder zu erkennen bzw. ihnen Funktionen oder Eigenschaften zuzuordnen (Tulving and Schacter 1990). Weitere Störungsbilder beeinträchtigen die Fähigkeit Assoziationen oder Kategorien zu lernen (Squire 2004), daher werden Handlungen lediglich intuitiv durch Konsequenzen, Gewohnheiten und durch Stimuli bestimmt (Yin and Knowlton 2006). Besonders Erkrankungen der Basalganglien (Chorea Huntington, Morbus Parkinson, Multisystematrophie), gehen mit Einschränkungen im nicht-deklarativen Gedächtnis einher (Budson and Price 2005, Yin and Knowlton 2006), wie unter Kapitel 2.5. aufgeführt.

2.3.3. Anatomische Grundlagen des nicht-deklarativen Gedächtnisses

Für das nicht-deklarative Gedächtnis sind u.a. subkortikale Strukturen verantwortlich (Yamadori, Yoshida et al. 1996). Besonders das Striatum, bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen, scheint maßgeblich an der Verwirklichung dieser

Gedächtnisleistung beteiligt zu sein (Yamadori, Yoshida et al. 1996, Packard and Knowlton 2002).

So zeigen tierexperimentelle Studien mit Ratten und Affen Einschränkungen bei der Bewältigung nicht-deklarativer Aufgaben nach chirurgischen oder neurotoxischen Läsionen im Cd (Packard and Knowlton 2002). Ebenfalls zeigen Patienten mit Basalganglien-Erkrankungen wie Chorea Huntington und Morbus Parkinson Defizite im nicht-deklarativen Gedächtnis, während beide Patientengruppen keine Defizite im deklarativen Gedächtnis vorweisen (Knowlton, Mangels et al. 1996, Packard and Knowlton 2002, Shohamy, Myers et al. 2004).

Auch in bildgebenden Verfahren wie der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) und PET zeigen sich Beteiligungen des Striatums während nicht-deklarativer Gedächtnisaufgaben (Packard and Knowlton 2002, Shohamy, Myers et al. 2004). In der fMRT konnte während des „Wettervorhersage- Tests“ Aktivierungen im Cd und kortikalen Regionen gefunden werden. Zu Beginn der Aufgabe wird das MTL-System zunächst aktiviert, während der Cd inaktiv bleibt. Danach kommt zu einem schnellen Wechsel mit Aktivierung des Cd und Inaktivierung des MTL-System. Man geht daher davon aus, dass es eine kompetitive Hemmung des MTL-Systems während nicht-deklarativen Gedächtnisleistungen gibt (Poldrack, Prabhakaran et al. 1999, Poldrack, Clark et al. 2001).

Aufgrund der Beteiligung verschiedener Gehirnareale bei deklarativen versus nicht-deklarativen Gedächtnisprozesse spricht man von einer doppelten Dissoziation dieser Systeme. Das bedeutet dass eine Schädigung eines Systems nicht zwingend zu einer Einschränkung des anderen Systems führt (Poldrack, Clark et al. 2001, Shohamy, Myers et al. 2008).

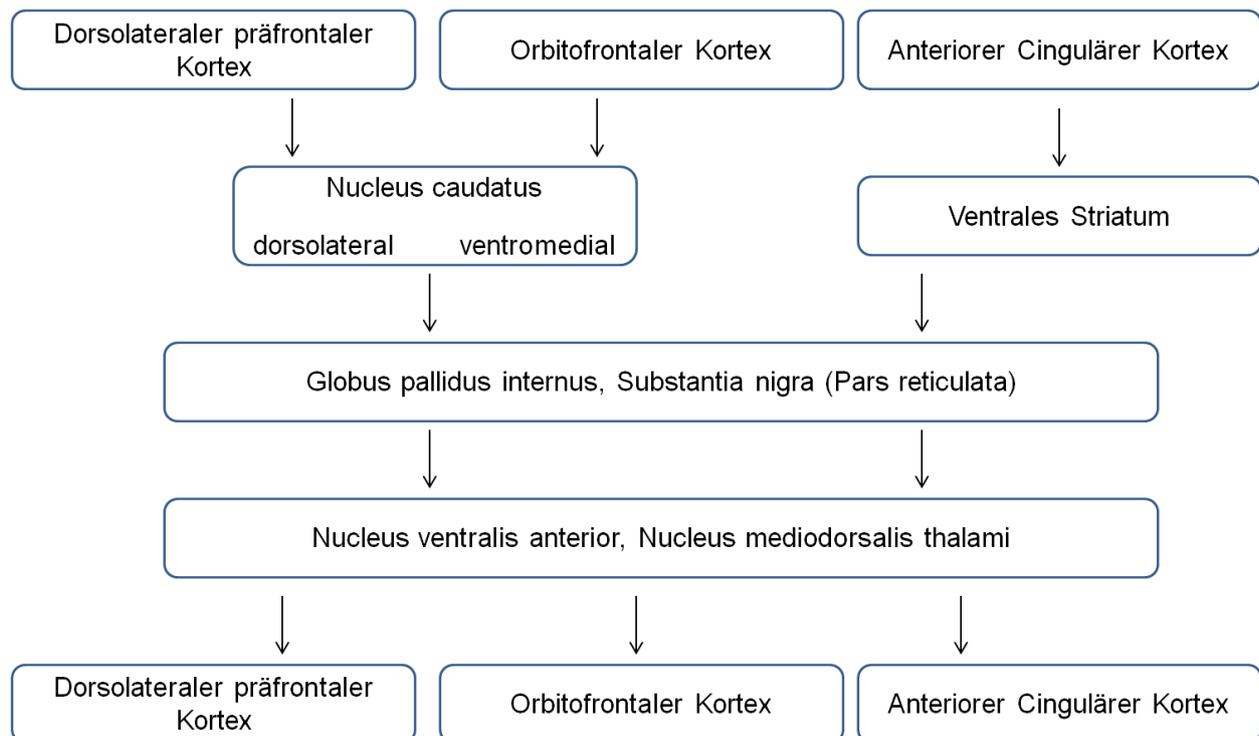
Da die Basalganglien in einem komplexen Netzwerk mit kortikalen Arealen verbunden sind und zu einem wichtigen Teil für die Pathophysiologie des Idiopathischen Parkinson Syndrom verantwortlich sind, soll genauer auf die Basalganglien und ihre Einbettung in das neuronale Netzwerk eingegangen werden.

2.4. Die Basalganglien und deren Einbettung in das neuronale Netzwerk

Die Zuordnung subkortikaler Strukturen unter dem Begriff der Basalganglien (BG) erfolgt in der Literatur nicht einheitlich. Es wird erachtet, dass der Nucleus caudatus (Cd) und der Nucleus lentiformis (bestehend aus Putamen und Pallidum) die BG bilden. Funktionell werden diese Gebiete durch die Substantia nigra (SN), dem Nucleus accumbens (NAc) und dem Nucleus subthalamicus (STN) ergänzt.

Der größte Anteil der BG, das Striatum (STR) beinhaltet Cd und das Putamen (Put). Das Pallidum hingegen besteht aus dem Globus pallidus externus (Gpe), dem Globus pallidus internus (Gpi) und der Substantia nigra pars reticulata (SNr).

Die BG sind durch diverse neuronale Schleifen mit kortikalen Regionen verbunden und haben Teil an motorischen, kognitiven und limbischen Prozessen (Alexander, DeLong et al. 1986, Herrero, Barcia et al. 2002).



Graphik 2: Nicht-motorische Schleifen (dorsolaterale-präfrontale, orbitofrontale und anteriore cinguläre Verbindung; (Alexander, DeLong et al. 1986, Haber, Fudge et al. 2000, Doyon, Bellec et al. 2009)

Das STR liegt funktionell im Zentrum der BG, da hier sämtliche Projektionen von Kortexarealen eintreffen, gebündelt und von dort weitergeleitet werden (siehe Graphik 2; Alexander, DeLong et al. 1986, Kreitzer and Malenka 2008). Innerhalb der BG gibt es

eine direkte Verschaltung vom STR an Teile des Pallidums, welche mit dem Kernen des Thalamus verbunden sind um anschließend die Rückkopplung an die Kortexareale herzustellen. Somit sind die internen BG- Wege in fünf kortikale Hauptverbindungen eingebunden: Es bestehen zwei motorische Schleifen (allgemein-motorische und die okulomotorische Schleife), zwei kognitive (dorsolaterale-präfrontale und orbitofrontale Schleife), sowie eine limbische Verbindung (anteriore cinguläre Schleife; Alexander, DeLong et al. 1986, Haber, Fudge et al. 2000, Doyon, Bellec et al. 2009).

Die motorische Schleife besteht aus einem direkten und indirekten Weg. Der direkte Weg ist über den Gpi und die SNr verschaltet. Der indirekte Weg führt über den Gpe, STN zum Gpi und der SNr. Eine bedeutende Modulation dieser Schleifen erfolgt über Dopaminrezeptoren, das Dopamin entstammt der Pars compacta der Substantia nigra (Yin and Knowlton 2006). Der direkte Weg sendet ein aktivierendes Signal an den Gpi („Go- Signal“), der indirekte Weg sendet ein inhibierendes „No Go- Signal“. Die Zellen der beiden Wege exprimieren unterschiedliche Dopamin-Rezeptoren (D1- und D2-Rezeptoren). Über Dopamin nimmt die Area tegmentalis ventralis (VTA) auf das ventrale STR Einfluss. Es ist wahrscheinlich, dass beide Wege trotz ihrer gegensätzlichen Wirkung eine funktionelle Einheit bilden (Frank 2005).

Die dorsolaterale- präfrontale Schleife unterstützt nicht- deklarative Gedächtnisprozesse und Exekutivfunktionen (Packard and Knowlton 2002), die orbitofrontale Schleife motivations- und belohnungsgesteuertes Verhalten (Nicola 2007). Die anteriore cinguläre Schleife wiederum ist Teil emotionaler Funktionen. Besteht bei letzteren eine Störung zeigt sich dies bei den Menschen durch Apathie und Desinteresse (Tekin and Cummings 2002).

Beim Idiopathischen Parkinson-Syndrom sind die BG-Verbindungen, u.a. aufgrund des Untergangs dopaminerger Neurone der SN gestört. Diese Erkrankung wird im Folgenden genauer beschrieben, da bei der vorliegenden Arbeit Parkinson- Patienten untersucht werden.

2.5. Das idiopathische Parkinson-Syndrom- eine Basalganglienerkrankung

2.5.1. Pathophysiologie und Symptomatik des Idiopathischen Parkinson-Syndroms

Für die Symptomatik des Idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) wird hauptsächlich der Neuronenuntergang in der Substantia nigra (SN) und ein dadurch verursachter Dopaminmangel zunächst im dorsalen STR, später auch im ventralen STR verantwortlich gemacht. Bei Krankheitsprogress sind auch dopaminerge Neurone der VTA betroffen. Dies führt zu Störungen in mit dem ventralen STR verbundenen Regionen, dem orbitofrontalen (OFC) und anterioren cingulären Kortex (ACC), sowie den mit dem dorsalen STR verbundenen dorsolateralen- präfrontalen Kortex (PFC). Patienten mit IPS zeigen zudem Störungen in weiteren Transmittersystemen, den cholinergen, noradrenergen und serotoninergen Systemen (Alexander et al. 1986, Bergman and Deuschl 2002, Zgaljardic, Foldi et al. 2004, Price, Filoteo et al. 2009).

Das IPS ist durch motorische Einschränkungen und nicht-motorische Symptome gekennzeichnet. Die motorische Symptome sind Bradykinese (allgemeine Bewegungsverlangsamung), Rigor (Muskelsteifigkeit), Ruhetremor und posturale Instabilität (Hughes, Daniel et al. 1992). Bei vielen Parkinson (PD)- Patienten finden sich zudem affektive Störungen, wie Angststörungen und Depressionen, die teilweise durch dopaminerge Medikation positiv beeinflusst werden können (Quelhas and Costa 2009, Storch, Schneider et al. 2013). Kognitive Einschränkungen finden sich bei bis zu 93% der PD- Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden (Dubois and Pillon 1997). Auf die Charakteristik dieser kognitiven Leistungseinschränkungen soll im Weiteren detaillierter eingegangen werden.

2.5.1.1. Gedächtnisfunktionen bei Parkinson-Erkrankten

PD-Patienten weisen Einschränkungen in verschiedenen kognitiven Funktionsbereichen auf. Hier sind insbesondere Störungen im nicht- deklarativen Gedächtnis zu nennen (Foerde and Shohamy 2011). Zudem kommt es zu exekutiven Defiziten, welche zum Beispiel das Planen, die Aufmerksamkeitskontrolle und auch das Arbeitsgedächtnis einschränken (Zgaljardic, Borod et al. 2003, Swainson, SenGupta et al. 2006). Des Weiteren treten Leistungseinbußen der visuell-räumlichen Fähigkeiten auf (Dubois and Pillon 1997).

1) Nicht- deklarative Gedächtnisstörungen

Bezüglich nicht-deklarativer Gedächtnisstörungen bei PD-Patienten ist die Datenlage kontrovers: Während einige Studien keine Einschränkungen im nicht- deklarativen Gedächtnis bei PD- Patienten zeigen konnten (Helmuth, Mayr et al. 2000, Smith, Siegert et al. 2001, Witt, Daniels et al. 2006), liefern andere den Anhalt, dass diese Gedächtnisleistungen eingeschränkt sind. In einer Meta- Analyse von Siegert, Taylor et al., die die Testung des nicht-deklarativen Gedächtnis mittels des Serial Reaction Time Tests zur Untersuchung wissensbasierter Abläufe evaluierte, fand sich bei den PD- Patienten im Vergleich zu Gesunden ein signifikant schlechteres Ergebnis (Siegert, Taylor et al. 2006). Eine weitere Studie, in der die probabilistischen Version des Serial- Reaction- Time- Tests verwendet wurde, erbrachte ein ähnliches Ergebnis (Wilkinson and Jahanshahi 2007). In mehreren Studien mit dem auch hier verwendeten Wettervorhersage-Paradigma zur Testung nicht-deklarativer Gedächtnisleistungen zeigten PD- Patienten sowohl gegenüber Gesunden als auch gegenüber Probanden mit Amnesien Einbußen (Knowlton, Squire et al. 1994, Knowlton, Mangels et al. 1996, Shohamy, Myers et al. 2004). Diese Einschränkungen betreffen verschiedene Unterformen des nicht-deklarativen Gedächtnisses (Krebs, Hogan et al. 2001, Packard and Knowlton 2002, Shohamy, Myers et al. 2004).

Studien zeigen aber auch, dass PD- Patienten in manchen nicht- deklarativen Gedächtnisaufgaben eingeschränkt sind und andere wiederum ebenso wie gesunde Probanden bewältigen können. Warum dies so ist, ist bislang unklar (Foerde et al. 2011).

2) Deklarative Gedächtnisstörungen

Es finden sich bei PD- Patienten im deklarativen Gedächtnis Störungen des semantischen Gedächtnisses (Buytenhuijs, Berger et al. 1994, Allain, Lieury et al. 1995), die stärker als die des episodischen Gedächtnisses ausgeprägt sind (Budson and Price 2007).

2.6. Die Auswirkung von L-Dopa auf das Gedächtnis

Die dopaminerge Therapie spielt eine zentrale Rolle in der Therapie der motorischen Symptomatik bei PD- Patienten. In welchem Ausmaß eine L-Dopa- Substitution

Auswirkungen auf kognitive Funktionen, ins Besondere auf nicht-deklarative Gedächtnisprozesse, hat, ist bisher nicht geklärt.

Tierexperimentelle Studien konnten zeigen, dass ein pharmakologisch induzierter Parkinsonismus (mittels des nigrostriatalen Toxins Methylphenyltetrahydropyridin) visuelle Diskriminationsleistungen verschlechtert und Lernprozesse verzögert (Zgaljardic, Foldi et al. 2004). Eine Injektion eines Dopamin-Agonisten in den Cd führte hingegen zu einer Verbesserung des nicht-deklarativen Gedächtnisses. Da die Injektion in der Posttrainingsphase des Versuchs erfolgte, ist es möglich, dass Dopamin an der Konsolidierung gelernter Informationen beteiligt ist (Packard and Knowlton 2002).

Ferner gibt es Hinweise, dass Dopamin insbesondere beim Feedback-assoziiertem Lernen eine wichtige Rolle zu spielen scheint. So konnte in tierexperimentellen Untersuchungen (u.a. mit Affen) gezeigt werden, dass es durch eine unerwartete Belohnung zu einer phasischen Aktivierung dopaminerger Neurone kam. Wurde diese Belohnung zudem mit einem Reiz konditioniert (z.B. mit einem Ton), dann erfolgte die dopaminerge Aktivierung im Verlauf nur noch auf diesen Reiz hin. Falls die erwartete Belohnung (entgegen der Konditionierung) nicht erfolgte, kam es zu einem Abfall der neuronalen Aktivierung (Shohamy, Myers et al. 2008). Passend dazu wurde in bildgebenden Untersuchungen eine Aktivierung dopaminerger Regionen im Mittelhirn, insbesondere beim Feedback- Lernen beobachtet (Poldrack, Clark et al. 2001, Shohamy, Myers et al. 2008).

Aufgrund der unterschiedlichen Auswirkung bei PD- Patienten auf Motorik und Kognition ist es möglich, dass L-Dopa durch einen anderen Mechanismus bei kognitiven Prozessen wirkt (Zgaljardic, Foldi et al. 2004). Swinson, Rogers et al. (2000) und Cools, Barker et al. (2001) sahen sogar eine negative Auswirkung von L-Dopa auf das probabilistische Gedächtnis. In mehreren Tests wurde in diesen Studien die Auswirkung von L-Dopa auf verschiedene Gehirnregionen (orbitofrontaler Kortex, dorsolateraler präfrontaler Kortex, posteriorer parietaler Kortex und kortikostriatale Schleifen) untersucht. Anhand der Ergebnisse wurde postuliert, dass die Lernfunktionen abhängig von der zugrunde liegenden Dopaminrestfunktion bzw. den Dopaminspiegeln ist (Cools, Barker et al. 2001): Der Zusammenhang zwischen kognitiver Funktion und Dopaminspiegeln wurde mittels einer invertierten U- Funktion beschrieben, so dass zu niedrige als auch zu hohe Spiegel negative Auswirkungen auf Gedächtnisfunktionen

haben können. Das Optimum des Dopaminspiegels ist für die einzelnen funktionellen Systeme unterschiedlich (Cools and D'Esposito 2011).

2.7. Fragestellungen und Hypothesen

Es konnte gezeigt werden, dass das STR maßgeblich an der Verwirklichung nicht-deklarativer Gedächtnisprozesse beteiligt ist und Patienten mit IPS, dem ein nigrostriataler Dopaminmangel zu Grunde liegt, Defizite in nicht-deklarativen Gedächtnisprozessen zeigen. Denkbar ist somit, dass L-Dopa, welches motorische Symptome deutlich verbessert, auch nicht-deklarative Gedächtnisprozesse beeinflusst. Daher sollen die Gedächtnisfunktionen, sowie begleitend der Affekt, bei PD-Patienten untersucht werden. Auf Boden der bisherigen Studienlage ergibt sich folgende Haupthypothese:

Haupthypothese H0: L-Dopa beeinflusst nicht-deklarative Gedächtnisprozesse.

Aufgrund der doppelten Dissoziation der Systeme, d.h. einer anderen pathophysiologischen und anatomischen Grundlage beim deklarativen Gedächtnis versus des nicht-deklarativen Gedächtnisses, besteht die Annahme, dass L-Dopa sich nicht auf deklarative Gedächtnisfunktionen auswirkt. Daher wird folgende Nebenhypothese formuliert:

Nebenhypothese N1: L-Dopa moduliert deklarative Prozesse nicht.

Das Dopamintransmittersystem ist Teil der Affektregulation, daher wirkt sich eine dopaminerge Therapie teilweise positiv auf das Befinden aus. Daraus erschließt sich die zweite Nebenhypothese:

Nebenhypothese N2: L-Dopa moduliert den Affekt.

3. Probanden und Methodik

3. 1. Untersuchungsdesign

Im Zentrum der Untersuchungen stand die Beeinflussung nicht-deklarativer und deklarativer Langzeitgedächtnisprozesse durch die Gabe von L-Dopa bei PD-Patienten. Diese lehnten sich an das Experiment von B. Knowlton an (Knowlton, Squire

et al. 1994, Knowlton, Mangels et al. 1996), welches im Weiteren erläutert werden wird (siehe Kapitel 3.2.2). Begleitend erfolgte die Beurteilung motorischer und affektiver Funktionen.

3.1.1. Testsitzung/Kriterien/Randbedingungen

Die Rekrutierung der Probanden der Experimentalgruppe erfolgte aus der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikum Campus Virchow der Charité in Berlin und die Untersuchungen fanden gemäß den Richtlinien der Ethikkommission der Charité statt.

Nach der Aufklärung über den Inhalt und die Bedingungen des Experiments wurden nach Erhalt des schriftlichen Einverständnisses bei jedem Patient zunächst allgemeine anamnestische Daten und die Einschlusskriterien erhoben, anschließend folgte eine Testsitzung.

3.1.2. Experimentalgruppe

Als Probanden dienten PD- Patienten, die auf eine mögliche Eignung für eine operative tiefe Hirnstimulation (THS) hin untersucht wurden. Die Auswahl erfolgte gemäß den Kriterien des Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD). Dieses Programm enthält einen zweimaligen L-Dopa-Test, dessen Ergebnis als prognostischer Faktor für den Erfolg der THS und zur Bestätigung der IPS-Diagnose herangezogen wird. Ferner wird eine neuropsychologische Testbatterie zum Ausschluss kognitiver und psychiatrischer Begleitsymptome durchgeführt (Defer, Widner et al. 1999).

In der Anamnese wurden die Charakteristika wie Geschlecht, Alter, Ausbildungsjahre, sowie die Dauer seit dem Zeitpunkt der ersten Symptomatik bzw. der Diagnosestellung des IPS erfragt. Die Medikamenteneinnahme wurde ebenfalls anamnestisch erfasst und wurde abgesehen von der Parkinson-Medikation während des Untersuchungszeitraums nicht verändert.

Die Experimentalgruppe wurde in zwei Untergruppen (Gruppe A und Gruppe B) eingeteilt. Es erfolgte bei allen Patienten jeweils eine Testung nach (MED-ON) und ohne (MED-OFF) Gabe von L-Dopa (200 mg L-Dopa plus 50 mg Benserazid, 250 mg Madopar®). Um einen Lerneffekt durch Wiederholung der Tests auszuschließen, erfolgte die erste Untersuchung der Gruppe A zuerst im MED-ON und der Gruppe B im MED-OFF und der zweite Durchgang der Gruppe A im MED-OFF und der Gruppe B im

MED-ON. Für die Untersuchungen wurden Parallelversionen der Tests genutzt. Die Testsitzung im MED- OFF erfolgte nach mindestens 12- stündiger Karenz von L-Dopa. Falls die Patienten zuvor weitere Parkinson-Medikation eingenommen hatten, wurden diese entsprechend ihrer Halbwertszeit ausgeschlichen. Zur klinischen Einschätzung des MED-OFF- und MED-ON- Zustandes, sowie der Responsivität auf L-Dopa, wurde jeweils der Teil III der „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS)“ durchgeführt.

3.1.3. Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe wurden 20 Probanden gewählt, die hinsichtlich der soziodemographischen Daten (Alter, Bildungsstand) mit der Experimentalgruppe vergleichbar waren. Die Kontrollgruppe diente ausschließlich zur Validierung des „Wettervorhersage-Tests“ und wurde daher nicht in Untergruppen eingeteilt und nur einmalig getestet.

3.1.4. Ein- und Ausschlusskriterien für die Experimentalgruppe

Die Einschlusskriterien wurden folgendermaßen formuliert:

- Diagnose des Idiopathischen Parkinson- Syndroms (IPS)
- Unterschriebene Einverständniserklärung zur anonymen Verwendung der Daten

Die Ausschlusskriterien lauteten:

- Vorliegen einer weiteren Hirnerkrankung neben der Diagnose des IPS
- Vorliegen einer Demenz (Summenwert der „Mattis Dementia Rating Scale <123 Punkte)
- Unterdurchschnittlicher Intelligenzquotient (< 100, errechnet aus dem Rohwert des „Mehrfach- Wortschatz- Intelligenztest Version B“)
- Vorliegen einer schweren Depression (Summenwert des „Beck’s Depression Index“ >30Punkte und/oder der „Montgomery Åsberg Depression Rating Scale“ >35Punkte)

Es folgt nun eine genauere Beschreibung der Ein- /Ausschlusskriterien und der dafür verwendeten Testverfahren.

3.1.4.1. Diagnose des IPS und L-Dopa-Test

Die klinische Diagnosestellung war bei den Patienten durch einen Facharzt für Neurologie gemäß der Kriterien der „United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank Clinical Diagnosis Criteria“ erfolgt, welche sich besonders auf folgende Kardinalsymptome beziehen: Bradykinese plus entweder Rigor, Tremor oder posturale Instabilität (Hughes, Daniel et al. 1992).

Der L-Dopa-Test beinhaltet nach Gabe von 200mg L-Dopa die motorische Beurteilung mittels UPDRS, Teil III. Diese Untersuchung beinhaltet 14 Items, anhand derer die Motorik von Gesicht/Hals, oberer und unterer Extremität erfasst wurde. Gemäß der Beeinträchtigung bzw. noch vorhandener Fähigkeit werden Punkte vergeben, die anschließend addiert werden (Fahn 1987). Eine Verbesserung des Scores um 33% im MED- ON gilt als responsiv und unterstreicht die Diagnose eines IPS (Defer, Widner et al. 1999).

3.1.4.2. Hirnerkrankungen

Es erfolgte eine anamnestische Erhebung aller Vorerkrankungen, wobei besonders gründlich Hirnerkrankungen und Hirnschädigungen aufgrund von Ischämie, Entzündung, Trauma oder Intoxikation erfragt wurden. Die Anamnese wurde durch eine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) gestützt.

3.1.4.3. Demenz

Zur Untersuchung wurde die „ Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)“ unter bestmöglicher medikamentöser Einstellung durchgeführt.

Die Skala ist in fünf Bereiche untergliedert, welche Aufmerksamkeit (z.B. Behalten einer Zahlenreihe), Konzentration (z.B. Nennen von 20 Einkaufsgegenständen im Supermarkt), Konstruktion (z.B. Kopieren von Zeichnungen), Kombinatorik (z.B. Benennen von Gemeinsamkeiten bzw. Unterschieden), sowie verbales und non-verbales Gedächtnis (z.B. Wiedergabe eines Satzes, Wiedererkennung einer zuvor verwendeten Zeichnung) untersuchen. Die einzelnen Fragen waren abgestuft angeordnet, so dass bei angemessener Beantwortung der ersten Frage die restlichen Fragen eines Teils übersprungen und die zu erreichenden Punkte gegeben werden konnten. Für jede richtige Antwort wurde ein Punkt vergeben, die maximale Punktzahl lag bei 144 Punkten (Mattis 1988). Für die Studienteilnahme war ein Wert von > 123 notwendig (Llebaria, Pagonabarraga et al. 2008).

3.1.4.4. Intelligenzniveau

Neben dem MDRS wurde der Mehrfach- Wortschatz- Intelligenztest Version B (MWT-B) zur Erfassung des prämorbidem Intelligenzniveaus durchgeführt. Der Proband erhielt 37 Wortreihen mit jeweils fünf Wörtern. In jeder Zeile stand ein lexikalisch bekanntes Wort unter vier fiktiven Neukonstruktionen, z.B. Kirse- Sirke- Krise- Krospe- Serise. Die Aufgabe war es, das richtige Wort herauszufinden (hier unterstrichen). Für jedes richtige Wort erhielt der Proband einen Punkt. Der Test-Rohwert wurde in einen Intelligenzquotienten- Wert (IQ) umgewandelt. Die maximale Punktzahl von 37 entspricht einem IQ von 145, der Ausschluss lag bei einem IQ- Punktwert unter 100 (Lehrl et al. 1995).

3.1.4.5. Depression

Es wurde die Selbstbeurteilungsskala, „Beck’s Depression Inventory (BDI)“, durch eine Fremdbeurteilungsskala, „Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)“, ergänzt.

Der BDI-Test beruht auf 21 verschiedenen Themengebieten (z.B. Traurigkeit, Schuld). Für jedes Gebiet erhielt der Proband vier Aussagen, unter denen er die am zutreffendste auszuwählen hat. Der Testendwert entsteht durch die Addition der einzelnen Antwortpunktwerte. Für die vorliegende Untersuchung wurde ein Wert von > 30 als Bestätigung für das Vorhandensein einer schweren Depression festgesetzt (Marsella, Sanborn et al. 1975, Beck 1987). Die MADRS stützt sich auf ein Interview mit dem Probanden und untersucht in der Fremdbeurteilung ähnliche Themengebiete (z.B. sichtbare und berichtete Traurigkeit, pessimistische Gedanken) untersucht. Den Antwortmöglichkeiten ist ein Punktwert zugeordnet, die anschließend addiert werden. Das Vorliegen einer schweren Depression wurde ab einem Wert von >35 angenommen (Montgomery and Asberg 1979, Muller, Szegedi et al. 2000).

3.1.5. Randbedingungen

Zur ungestörten Durchführung fanden die Testsitzungen in einem abgeschirmten Raum statt. Sie wurden stets vormittags durchgeführt um eine tageszeitlich bedingte Schwankung bzw. Beeinträchtigung von Aufmerksamkeit und Konzentration zu verhindern. Die Reihenfolge der Testdurchführung wurde bei allen Probanden konstant gehalten.

3.2. Verwendete Testverfahren

3.2.1. Screening zur Eignungserfassung

Für die spätere Datenanalyse wurden die Summenwerte der in 3.1. beschriebenen Skalen und Subskalen als abhängige Variablen definiert.

3.2.2. Hauptexperiment: „Der Wettervorhersage-Test“

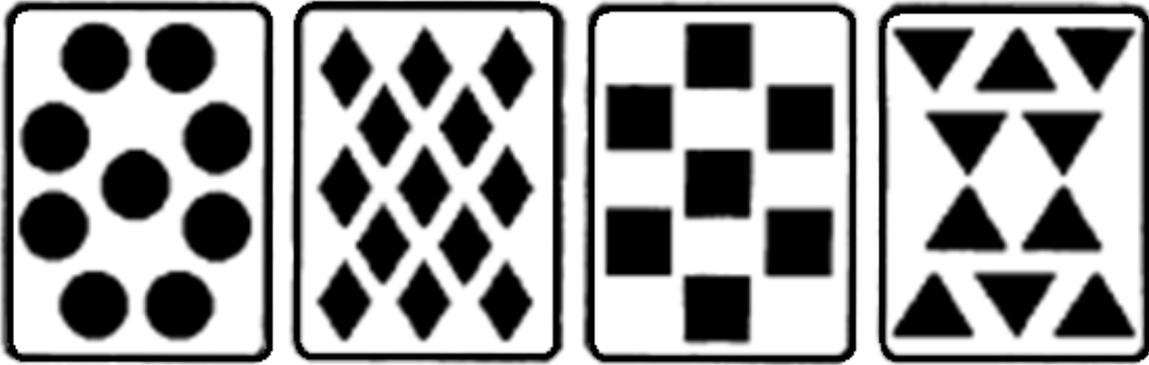
Dieser Test ist zweigeteilt und untersucht deklarative und nicht- deklarative Gedächtnisvorgänge. Die deutsche Version basiert auf einem Computerprogramm und ist eine modifizierte Fassung der englischen Testvariante aus der Untersuchung von Knowlton et al. (Knowlton, Squire et al. 1994, Knowlton, Mangels et al. 1996).

3.2.2.1. Die nicht- deklarative Gedächtnisaufgabe

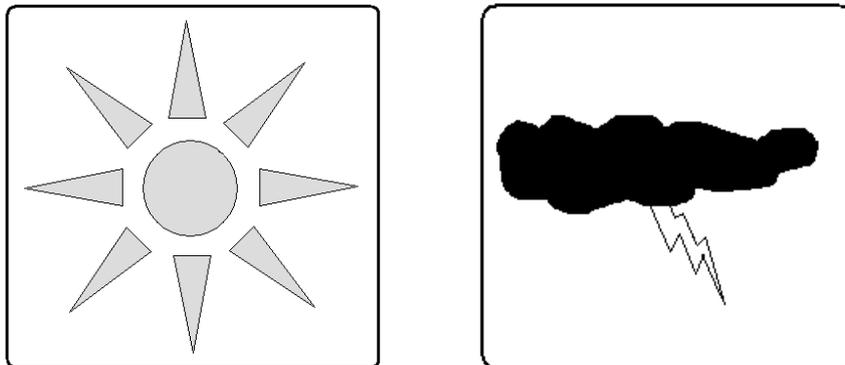
1. Hintergrund

Ziel der Aufgabe ist es anhand von Karten- Präsentationen zu erlernen das Wetter vorauszusagen. Die Karten zeigten verschiedene Symbole (siehe Abbildung), die in unterschiedlichen Kombinationen gezeigt werden. Es ist die Abbildung einer einzelnen Karte, einer Zweier- oder Dreikombination möglich (siehe Graphik 3). Der Proband wird dazu aufgefordert anhand von jeweils einer Kombination zu sagen, ob es „Sonne“ oder „Regen“ geben wird (siehe Graphik 4). Innerhalb von drei Testdurchläufen werden insgesamt 150 Kombinationen präsentiert. Zwischen einem Testdurchlauf, also nach der Präsentation von 50 Kartenkombinationen, findet eine Pause von 90 Sekunden statt.

Die drei Testdurchläufe unterscheiden sich in der Reihenfolge der Symbol-Kombinationen und der Anordnung der Symbole auf dem Bildschirm. Genauso differieren die Einzelwahrscheinlichkeiten der Karten für die Lösungen „Sonne“ und „Regen“ (siehe unten).



Graphik 3: Spielkarten des Wettervorhersage- Tests

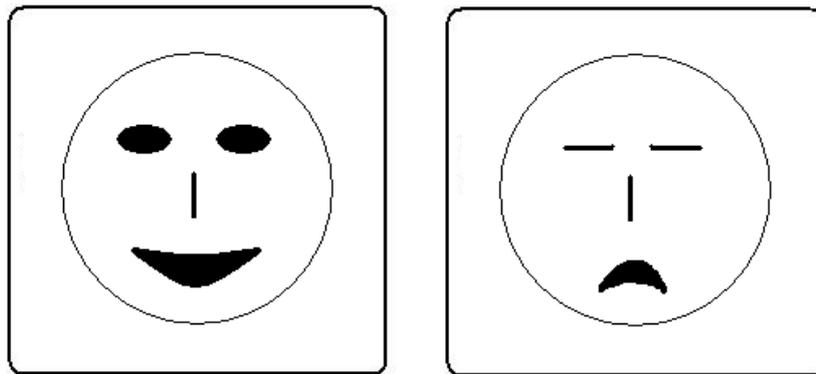


Graphik 4: Lösungen „Sonne“ und „Regen“

Die feststehenden Einzelwahrscheinlichkeiten für die Lösungen „Sonne“ mit 79, 61, 39 und 21% bzw. für „Regen“ mit 21, 39, 61 und 79% werden in jedem Durchlauf einem anderen Symbol zugeordnet, so dass eine Assoziation zwischen Symbol und Antwort erschwert wird. Für die einzelnen Wahrscheinlichkeitsverteilungen siehe Tabelle 8 im Anhang 7.1.

Der Proband wird aufgefordert möglichst zügig zu arbeiten und sich innerhalb von drei Sekunden für eine Antwort zu entscheiden, um ein deklarativen Lernprozess auszuschließen. Antwortet er innerhalb von 60 Sekunden nicht, erscheint die nächste Kartenkombination und die Aufgabe wird nicht gewertet.

Der Proband erhält direkt nach seiner Antwort eine Rückmeldung ob deren Richtigkeit. Die richtige Antwort wird mit einem hohen Ton und einem lächelnden Gesicht belohnt. Ist die Antwort falsch, erscheint ein trauriges Gesicht, begleitet von einem tiefen Ton (siehe Graphik 5).



Graphik 5: Gesichter als Rückmeldung über eine richtige bzw. falsche Antwort

2. Versuchsablauf-und Versuchsanweisungen

Zur Durchführung des „Wettervorhersage-Tests“ saß der Proband in einem ca. 50 cm großen Abstand zu einem 14 Zoll- Bildschirm.

Zu Beginn des Tests erschien auf dem Bildschirm eine Anweisung, die von dem Testleiter vorgelesen wurde. Diese lautet: „Sie sollen mit diesem Test lernen, anhand von 4 Karten, das Wetter vorauszusagen! Sie werden 1, 2 oder 3 Karten sehen und sollen lernen damit das Wetter vorauszusagen, ob es Sonnenschein oder Regen geben wird! Nachdem Sie F1 oder F12 getippt haben, sagt Ihnen der Computer, ob Sie recht hatten oder sich geirrt haben. Versuchen Sie durch Intuition das Wetter vorauszusagen (nach Gefühl)!“

Vor jedem weiteren Versuch erscheint folgende Anweisung auf dem Bildschirm: „Unten sehen Sie die Karten. Wenn Sie denken, dass sie Sonnenschein vorhersagen, drücken Sie F1, wenn Sie denken, dass Sie Regen vorhersagen, drücken Sie F12!“ Der Testleiter übernahm in der vorliegenden Untersuchung die Eingabe der Lösungen, damit keine falschen Ergebnisse aufgrund der verschiedenen motorischen Fertigkeiten und Beweglichkeit entstünden.

Direkt nach Eingabe der Antwort erschien die Bewertung. Nach einer richtigen Antwort wird folgender Text präsentiert: „Regen bzw. Sonne war richtig. Gratuliere! Gut gemacht!“ Bei falschen Antworten zeigt sich: „Regen bzw. Sonne wäre richtig gewesen! Falsch geraten.“

Zwischen den Testdurchläufen bestand eine Unterbrechung von einigen Minuten, während denen die Wahrscheinlichkeiten neu verteilt wurden. Nach 50 bzw. 100

Versuchen erscheint Folgendes: „Sie haben sich eine kleine Pause verdient! Nach dem Signalton geht es weiter, versuchen Sie dann erneut, mit Hilfe der Karten vorauszusagen, ob es Sonne oder Regen geben wird!“

3. Testauswertung

Im nicht- deklarativen Teil gibt es 150 präsentierte Kartenkombinationen. Es gehen sowohl richtige Antworten als auch richtig gedachte Antworten in die Summe der korrekten Antworten ein. Acht Kartenkombinationen, deren Gesamtwahrscheinlichkeit für beide Lösungen 50% betrug, werden nicht gewertet.

Die richtigen Antworten werden in Blöcken von je zehn Aufgaben zusammengefasst. Dies geschieht für alle drei Testdurchgänge für die Aufgaben 1-10, 11-20, 21-30, 31-40 und 41-50. Für jeden Summenblock der drei Durchläufe wird zunächst ein Mittelwert errechnet, um dann einen gesamten Mittelwert von allen fünf Blöcken zu bilden. Als Ergebnis erhält man also fünf Werte, an denen man die Veränderung der Lernleistung ablesen kann. Diese fünf Werte sowie der Gesamtsummenwert wurden als abhängige Variablen für die spätere Datenanalyse definiert.

3.2.2.2. Die deklarative Gedächtnisaufgabe

Im Anschluss an die nicht-deklarative Gedächtnisaufgabe werden Fragen zu den Testinstruktionen und die graphische Darstellung des Tests gestellt. Es stehen vier Antwortmöglichkeiten zu Auswahl, eine zeitliche Begrenzung zur Beantwortung der Fragen gibt es nicht. Vor Beginn des Tests wird der Proband nicht auf die kommenden Fragen hingewiesen und es gibt im Anschluss an das Eingeben der Antwort keine Rückmeldung über deren Richtigkeit. Die Fragen sind im Anhang (siehe Kapitel 7.2.) dargestellt.

Der Anteil der richtigen Antworten an allen 16 Fragen wird in Prozent angegeben. Dieses Ergebnis wurde als abhängige Variable definiert.

3.2.2.3. Unterschiede zwischen der englischen und der deutschen Version des „Wettersvorhersage- Test“

Der „Wettersvorhersage- Test“ ist an die englische Version im Experiment von B. Knowlton angelehnt. Er unterscheidet sich diesem durch das Fehlen einer ständigen Rückmeldung der richtigen Antwortzahl: In der Version von B. Knowlton erscheint auf dem Bildschirm ein Balken, der sich bei einer richtigen Antwort verlängert und bei einer

falschen verkürzt. In der uns vorliegenden Version wissen die Probanden nicht über ihr vorläufiges Gesamtergebnis Bescheid. Am Schluss werden in der englischen Version 11 und in der deutschen Version 16 Mehrfachantwort- Fragen gestellt (Knowlton, Squire et al. 1994, Knowlton, Mangels et al. 1996).

Neben diesen Unterschieden gibt es in der deutschen Version auch eine entscheidende Veränderung bezüglich der Wahrscheinlichkeitsverteilung: Hier werden, um das Benutzen des deklarativen Gedächtnisses zu verhindern, nach 50 Durchläufen die Wahrscheinlichkeiten neu verteilt. Auch die Positionen der Symbolkarten werden im Laufe des Experiments verändert um eine Ausbildung eines visuell- räumlichen Gedächtnisprozesses zu unterbinden.

Nach dem „Wettervorhersage-Tests“ wurde die übrige Testbatterie zur Erfassung von weiteren Gedächtnisfunktionen und des Affektes durchgeführt.

3.3.3. Weitere Tests zur Erfassung von Gedächtnisfunktionen

Rey- Auditory- Verbal- Learning- Test (RAVLT), Testversion A und B: 10 Wörter (z.B. Puppe, Nagel) werden dem Probanden vorgelesen und sollen innerhalb von drei Durchgängen gelernt werden. Nach jedem Vorlesen gibt der Proband die von ihm behaltenen Wörter wieder. Nach einer 20- minütigen Pause wird dem Probanden eine Liste von 25 Worten vorgelesen, unter denen er die zuvor Gehörten erkennen soll. Der Test wird folgendermaßen ausgewertet: Es wird zum einen die Summe aller erlernten Worte innerhalb der drei Durchgänge im ersten Teil gebildet. Ein zweiter Wert wird durch Addition der erkannten Worte gebildet, wobei falsch positive Zuordnungen isoliert berechnet werden (Spree, Strauss 1998).

Digit Ordering Test (DOT), Testversion A und B: Dem Probanden werden insgesamt zwölf Zahlenreihen vorgelesen, die er in aufsteigender Reihenfolge wiedergeben soll (z.B. 9584, richtige Antwort: 4589). Es gibt zwei Durchgänge: Im ersten bestehen die Zahlenreihen zu Anfang aus drei, in der letzten Reihe aus acht Ziffern. In einem zweiten Durchgang kommt zusätzlich eine Ziffer doppelt vor, die in der Antwort auch doppelt zu nennen ist (z.B. 6165, richtige Antwort: 1566). Für jede richtige Antwort erhält der Proband einen Punkt, so dass maximal zwölf Punkte erreicht werden können (Werheid, Hoppe et al. 2002).

Der Summenwerte der richtigen Antworten im RAVLT und DOT wurden als abhängige Variable definiert.

3.3.4. Weitere Tests zur Erfassung des Affektes

Beck Anxiety Inventory (BAI): Der Test umfasst 21 Themen (z.B. Schrecken, Atembeschwerden), deren Auswirkungen auf das alltägliche Leben von dem Probanden selbst beurteilt werden. Es werden Punkte gemäß der Beeinträchtigung (überhaupt nicht, wenig, mittel oder stark) vergeben und zu einem Wert addiert (Beck, Epstein et al. 1988).

Snaith- Hamilton- Anhedony- Pleasure- Scale (SHAPS-D): Der Proband soll beurteilen, inwieweit in 14 Aussagen dargestellte Situationen (z.B. Ich könnte mein Lieblingsessen genießen) ihm Freude bereiten könnten oder nicht. Für jede nicht-zustimmende Antwort, wird ein Punkt vergeben, so dass der Proband maximal 14 Punkte erhalten kann (Snaith, Hamilton et al. 1995).

Brief Symptom Inventory (BSI): Eine Liste von 53 Problemen und Beschwerden (z.B. Herz- oder Brustschmerzen, Gedächtnisschwierigkeiten) soll von dem Probanden beurteilt werden, inwiefern er durch sie beeinträchtigt wurde. Die Items werden innerhalb von neun Skalen (z.B. Somatisierung, Zwanghaftigkeit) und einer Zusatzskala addiert (Derogatis and Melisaratos 1983).

Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF): Der Test untersucht drei verschiedene Stimmungs- Skalen: Gut- Schlecht, Wach- Müde und Ruhig- Unruhig, deren Werte anhand einer Selbstbeurteilung von 24 Adjektiven durch den Probanden gebildet werden. Pro Skala kann ein maximaler Punktwert von 40 erreicht werden (Steyer R. 1997).

Bei den Tests BAI, SHAPS, BSI und MDBF gibt es mehrere Antworten, die dann in eine mehrstufige Antwortskala transformiert werden können. Der jeweilige Gesamtwert wurde anschließend für die Datenanalyse als abhängige Variable definiert und intraindividuell verglichen.

3.3. Darstellung einer Testsitzung

Der zeitliche Ablauf der ersten Testsitzung ist in der Tabelle im Anhang 7.3. mit allen Erhebungen und jeweiliger Zeitdauer dargestellt, die bei allen Probanden durchgeführt wurde. Die zweite Testsitzung erfolgte nur bei den PD-Patienten, ohne erneute Aufklärung, Erhebung der allgemeinen Daten und der Ein-/Ausschlusskriterien.

3.4. Methodik der Datenanalyse

Die verwendeten Testverfahren und abhängigen Variablen wurden in den vorangehenden Kapiteln eingehend beschrieben. Entsprechend wurden beim „Wettervorhersage-Test“ im nicht-deklarativen Teil die Antworten in einem Summenwert zusammengefasst. Zudem wurden fünf Blöcke gebildet: Die 50 Versuche eines Testdurchlaufes (eine Testsitzung umfasste drei Durchläufe) wurden in die korrekten Antworten der Versuche 1-10, 11-20, 21-30, 31-40 und 41-50 unterteilt. Über alle drei Testdurchläufe wurden Mittelwerte für diese fünf Blöcke gebildet. Die Summe der richtigen Antworten im deklarativen Teil wurden als Mittelwerte für die einzelnen Gruppen ermittelt.

3.4.1. Hypothesenbezogene Statistik

Für die statistisch durchgeführten Analysen wurde ein Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ festgelegt.

Zum Nachweis der Vergleichbarkeit der Experimental- und Kontrollgruppe bezüglich der soziodemographischen Daten wurden zum Einen der Student-t-Test für unabhängige Stichproben (für Alter, Schul- und Ausbildungsjahre) und der Chi-Quadrat-Test (für die Geschlechterverteilung) verwendet.

Nach deskriptiver Darstellung der Ergebnisse in der nicht-deklarativen Gedächtnisaufgabe wurden die Lernkurven aller Gruppen ermittelt. Mittels des Student-t-Tests für verbundene Stichproben wurde dann der Lernfortschritt (Block 5 zu Block1) verglichen. Da die Patienten im MED-OFF am Ende der Durchläufe klinisch eine deutliche Müdigkeit aufwiesen, wurde hier der Lernschritt von Block 4 zu Block 1 gewählt. Um einen möglichen Unterschied zwischen der Experimentalgruppe (MED-ON und MED-OFF) und der Kontrollgruppe festzustellen, erfolgten direkte Vergleiche der Gruppenergebnisse untereinander mit dem Student-t-Test für abhängige (MED-ON versus MED-OFF) bzw. unabhängige Stichproben (Experimental- versus Kontrollgruppe).

Zum Vergleich der Ergebnisse der deklarativen Aufgabe wurden die einzelnen Gruppen anschließend mit einem Student-t-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben (siehe oben) verglichen.

Die Ergebnisse der Experimentalgruppe in den begleitenden Testverfahren (Motorik, Kognition) wurden mit dem t-Test nach Student für verbundene Stichproben verglichen. Hierbei wurden die Zustände MED-ON und MED-OFF gegenüber gestellt. Aufgrund des Datenniveaus erfolgte die Analyse der Test zum Affektes mittels des Wilcoxon-Tests.

Im Anschluss an die oben genannten Analysen erfolgte eine Korrelationsanalyse nach Pearson (Signifikanzniveau $p < 0,05$) um einen möglichen Zusammenhang der Ergebnisse des „Wettervorhersage-Tests“ und der begleitenden Testverfahren zu Motorik, Kognition und Affekt herzustellen.

3.4.2. Software

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe des Datenanalyseprogramms SPSS (Version 18.0) für Windows.

4. Ergebnisse

4.1. Soziodemographische Daten, Ein- und Ausschlusskriterien der Experimental- und Kontrollgruppe

Der Tabelle 1 sind die Charakteristika der Experimentalgruppe zu entnehmen. Die Geschlechterverteilung war annähernd ausgeglichen. Die Patienten waren im Durchschnitt mäßig von ihrer Erkrankung betroffen (Hoehn & Yahr -Stadium im MED-ON 2,23, im MED-OFF 3,00) mit einem durchschnittlichen UPDRS (III) von 18,28 Punkten im MED-ON und 35,79 Punkten im MED-OFF. Sie erfüllten die festgelegten Einschlusskriterien (Diagnose des IPS, keine weitere Hirnerkrankung, kein Vorliegen einer Demenz oder einer Depression, ein durchschnittliches Intelligenzniveau).

Tabelle 1: Charakteristik der Experimentalgruppe: Anzahl n, Mittelwert (MW; Standardabweichung (SD), Spannweite

	n	MW (SD)	Spannweite
Anzahl der Patienten	20		
Männer/Frauen	11/9		
Alter (Jahre)	20	64,50 (8,51)	42-75
Schulzeit (Jahre)	20	10,55 (2,16)	8-13
Ausbildungsdauer (Jahre)	20	3,90 (1,80)	0-8
Krankheitsdauer (Jahre)	20	12,70 (5,61)	4-22
UPDRS III - ON	20	18,28 (9,67)	8,5-62
- OFF	20	35,79 (13,80)	2-36
Hoehn &Yahr - ON	20	2,23 (0,60)	1-3
- OFF	20	3,00 (0,79)	1,5-4
ZNS-wirksame Medikation (mg/Tag)			
- L-Dopa und Äquivalente	20	1153,13 (779,91)	450-3150
- Entacapone	7	585,71 (296,81)	300-1200
- Tolcapone	2	300	
- Amantadin	7	342,86 (209,02)	100-750
- Selegelin	1	5	
- Rasagilin	2	1	

- Sertralin	2	75 (35,36)	50-100
- Mirtazapin	1	15	
- Trimipramin	1	75	
- Sarizotan	1	2	
- Clozapin	1	100	
MWT-B	20	32,20 (2,44)	28-35
MDRS	20	137,3 (4,51)	131-144
BDI	20	9,05 (6,22)	0-21
MADRS	20	6,35 (4,80)	0-17

Die gesunde Kontrollgruppe entsprach der Experimentalgruppe bezüglich der soziodemographischen Daten. Der Altersdurchschnitt (Mittelwert (MW) in Jahren; Standardabweichung (SD)) lag bei 65,15 (3,63) und unterschied sich im Student-t-Test für unabhängige Stichproben nicht zur Experimentalgruppe ($p=0,755$; $T=-0,314$). Gleiche Bedingungen herrschten im Vergleich der Dauer der Schulzeit (9,53 (1,96) (MW(SD); $p=0,124$, $T=1,571$) und Ausbildung (13,42 (3,00) (MW(SD); $p=1,000$, $T=0,000$). Die deskriptive Inhomogenität in der Geschlechterverteilung der Gruppen (4 weibliche, 16 männliche Probanden in der Kontrollgruppe versus 9 weibliche und 11 männliche Probanden in der Experimentalgruppe) erreichte jedoch keine statistische Bedeutung mittels des Chi-Quadrat-Tests: $\chi^2(1)=2,85$; $p=0,088$.

4.2. Hauptexperiment „Der Wettervorhersage- Test“

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Hauptexperiments dargestellt. Für den nicht-deklarativen Teil werden die deskriptiven Daten, anschließend der Vergleich der Gruppen, der Lernerfolg über die einzelnen Blöcke, als auch der Vergleich der einzelnen Blöcke und der Summenblöcke zwischen den Gruppen dargestellt. Im zweiten Teil folgen die Ergebnisse der deklarativen Aufgabe.

4.2.1. Nicht- deklarativer Teil: Experimental- und Kontrollgruppe

4.2.1.1. Deskriptive Daten und Lernkurve der Gruppen

Die Mittelwerte der Blöcke 1-5 als auch des Summenblocks (Gesamtwert über alle Blöcke) der Experimentalgruppe (im MED-OFF und MED-ON) sowie der Kontrollgruppe sind den Tabellen 2a und 2b zu entnehmen.

Hierbei lassen sich die Lernfortschritte der einzelnen Gruppen erkennen. Sowohl bei den Ergebnissen der einzelnen Blöcke als auch des Summenblocks wies die Experimentalgruppe im MED-OFF das beste Ergebnis auf.

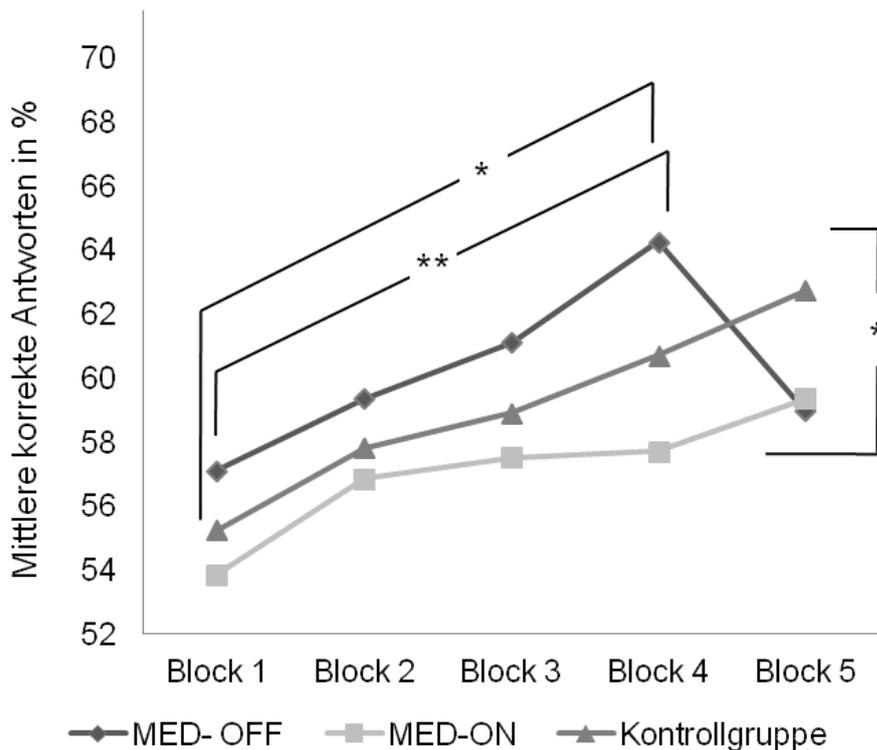
Tabelle 2a: Deskriptive Ergebnisse der Summenblöcke

	MW (SD)	Minimum	Maximum	Spannweite
Experimentalgruppe	30,08 (4,47)	24,50	42,10	17,60
MED- OFF				
Experimentalgruppe	28,53 (3,07)	24,10	37,20	13,10
MED- ON				
Kontrollgruppe	29,54 (3,79)	19,80	34,60	14,80

Tabelle 2b: Deskriptive Ergebnisse der Blöcke 1-5

MW (SD)	Block 1	Block 2	Block 3	Block 4	Block 5
Experimentalgruppe	5,71 (1,04)	5,94 (1,26)	6,11 (1,33)	6,40 (0,82)	5,90 (1,34)
MED-OFF					
Experimentalgruppe	5,39 (0,85)	5,69 (0,80)	5,75 (1,03)	5,77 (1,04)	5,94 (1,03)
MED-ON					
Kontrollgruppe	5,52 (0,90)	5,78 (1,13)	5,89 (1,40)	6,07 (0,83)	6,28 (0,83)

Die Lernkurven aller Gruppen über Block 1 bis Block 5 (Werte in der Tabelle 2b) sind in der Graphik 6 veranschaulicht. Alle Gruppen zeigten über die Blöcke 1-5 einen Lernzuwachs. Auffallend ist, dass die Kurven bis auf den letzten Block annähernd parallel verlaufen, bis die Experimentalgruppe im MED-OFF in Block 5 schlechter abschnitt als im MED-ON. Die signifikanten Ergebnisse werden im Weiteren erläutert.



Graphik 6: Lernkurven der Experimentalgruppe (MED- OFF und MED- ON) und der Kontrollgruppe; Mittelwerte aller Testdurchläufe; * bezeichnet einen signifikanten Unterschied, Erläuterung der Berechnung im folgenden Kapitel 4.2.1.2.

4.2.1.2. Lernfortschritt der einzelnen Gruppen

Wir untersuchten die Lernfortschritte in den einzelnen Gruppen (Block 5 zu Block 1). Da jedoch die Patienten der Experimentalgruppe im MED-OFF klinisch am Ende der einzelnen Durchläufe deutliche Müdigkeit aufwiesen, wählten wir für den finalen Lernfortschritt den Vergleich von Block 4 zu 1. Die Ergebnisse sind der Graphik 6 bzw. der Tabelle 3 zu entnehmen. Wiederum finden sich die Lernkurven der einzelnen Patienten in einer Tabelle im Anhang (siehe Kapitel 7.4., Tabelle 10). Hier zeigt sich, dass drei Patienten im MED-OFF in Block 5 schlechter als im ersten Block waren.

Der Lernfortschritt der Experimentalgruppe im MED-OFF zeigt sich bei einem signifikanten $p = 0,005$ ($T = -3,146$) im Vergleich von Block 4 zu Block 1. Der Abfall der Leistung war von Block 5 zu Block 4 war ebenfalls bei einem $p = 0,041$ ($T = 2,195$) statistisch signifikant.

Der Lernzuwachs der Experimentalgruppe im MED-ON erreichte hingegen lediglich Trendniveau im Vergleich des letzten Blockes zu Block 1.

Die Kontrollgruppe zeigte einen stetigen Lernfortschritt, wie es auch die Graphik 6 beschreibt und war im Block 5 im Vergleich zu Block 1 signifikant besser (siehe Tabelle 3 und Graphik 6).

Tabelle 3: Signifikanzniveaus des Vergleichs der Blöcke 4 und 5 zu Block 1 (zweiseitiger t-Test nach Student für gepaarte Stichproben)

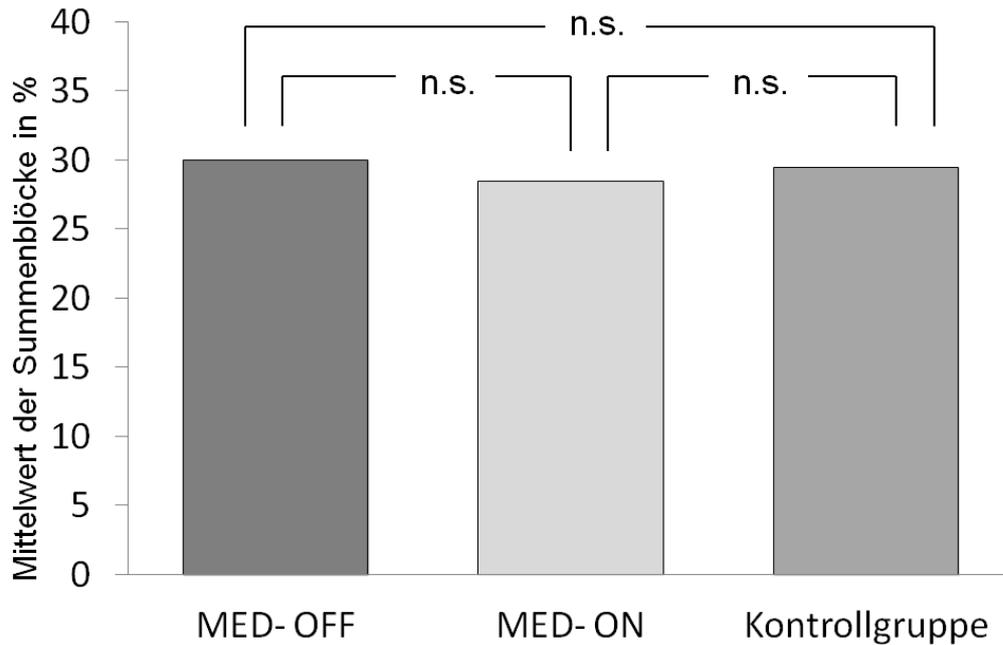
Block 1 im Vergleich zu..	Block 4	Block 5
MED- OFF	p= 0,005 (T= -3,146)	
MED- ON		p= 0,068 (T= -1,937)
Kontrollgruppe		p= 0,004 (T= -3,255)

4.2.1.5. Unterschiede zwischen den Gruppen

Nach Veranschaulichung der Lernkurven wurde der Unterschied zwischen allen Gruppen im Einzelvergleich mit dem Student-t-Test für gepaarte bzw. unabhängige Stichproben (zweiseitig, Signifikanzniveau $p= 0,05$) zum einen für die Summenblöcke, als auch einzeln für die Blöcke 1-5 durchgeführt.

1) Summenblöcke

Der direkte Vergleich aller Gruppen (Experimentalgruppe im MED-ON versus MED-OFF und in beiden Zuständen versus Kontrollgruppe) im Summenblock war statistisch nicht signifikant (siehe Graphik 7).

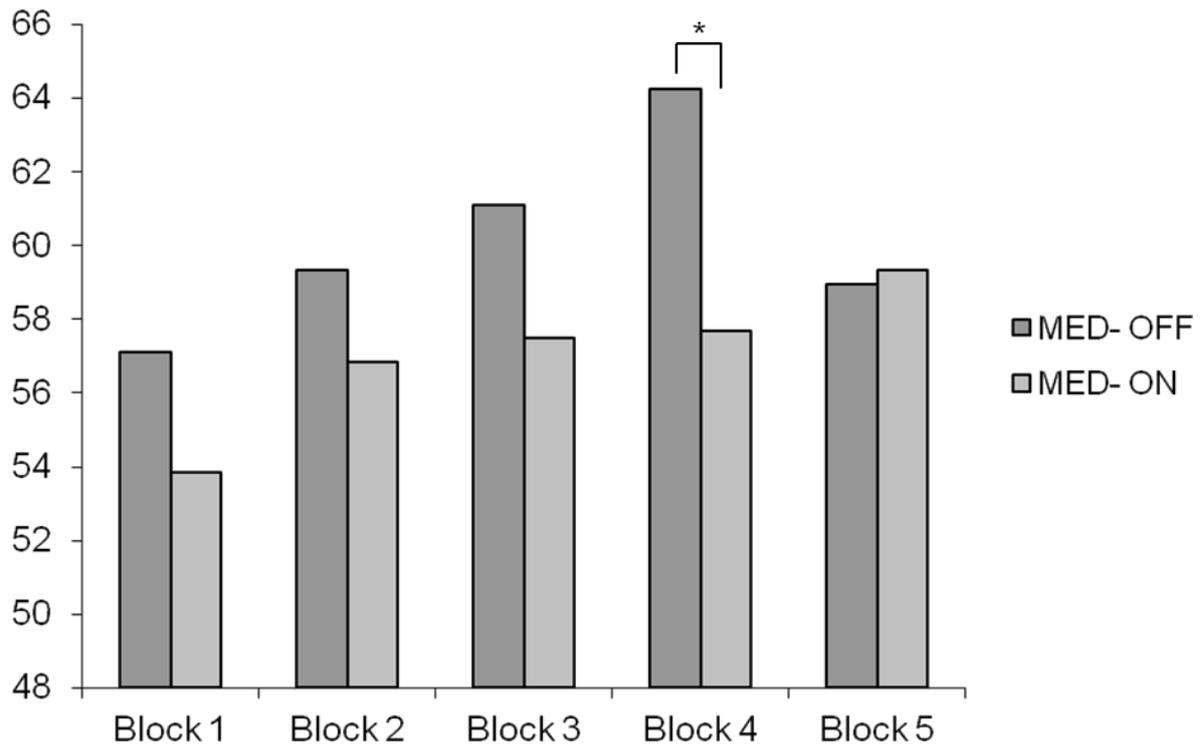


Graphik 7: Mittelwerte der Summenblöcke der Experimentalgruppe (MED-OFF und MED-ON) sowie der Kontrollgruppe (Student-t-Test, zweiseitig; Signifikanzniveau $p=0,05$, n.s. nicht signifikant); PD MED-OFF versus PD MED-ON: $p=0,227$ ($T= -1,249$); PD MED-OFF versus Kontrollgruppe: $p=0,685$ ($T= 0,408$); PD MED-ON versus Kontrollgruppe: $p=0,358$ ($T= -0,931$).

2) Blöcke 1-5

Der Vergleich der einzelnen Blöcke der Experimentalgruppe mit der Kontrollgruppe zeigte weder im MED-OFF noch im MED-ON einen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Experimentalgruppe hingegen zeigte eine signifikante Differenz der Lernkurve im Block 4: Hier waren die Patienten im MED-OFF besser als im MED-ON ($p= 0,035$; zweiseitig; $T= -2,265$; siehe Graphik 8).



Graphik 8: Vergleich der einzelnen Blöcke 1-5 der Experimentalgruppe im MED-OFF zu MED-ON (Student-t-Test, zweiseitig, Signifikanzniveau $p = 0,05$; *: signifikant)

4.2.2. Deklarativer Teil: Experimental- und Kontrollgruppe

4.2.2.1. Deskriptive Daten

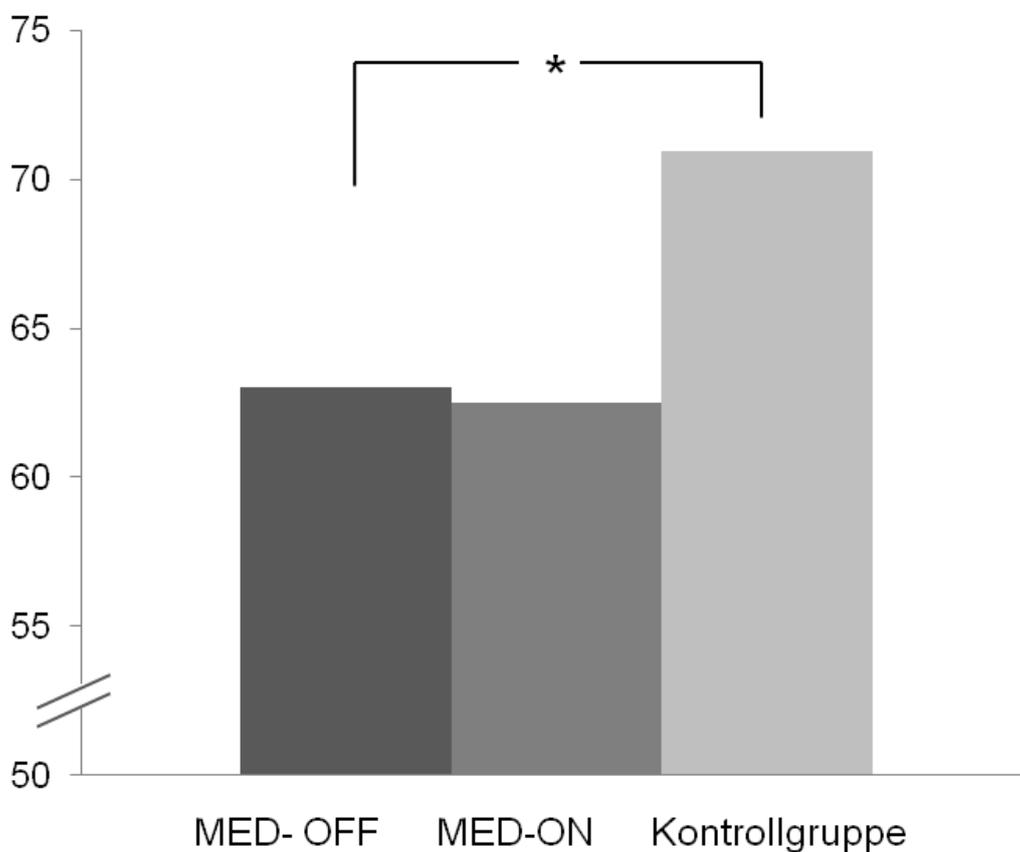
In der deklarativen Aufgabe unterschied sich die Experimentalgruppe im MED- OFF und im MED-ON nur minimal: Im MED-OFF ergab sich ein Mittelwert von 63,00% und im MED-ON eines von 62,50%. Die Kontrollgruppe war bei diesem Testteil mit einem Mittelwert von 70,94% besser als die Experimentalgruppe (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Deskriptive Ergebnisse der deklarativen Gedächtnisaufgabe

	MW (SD)	Minimum	Maximum	Spannweite
PD MED- OFF	63,00 (10,54)%	50,00%	81,25%	31,25%
PD MED- ON	62,50 (16,97)%	50,00%	87,50%	37,50%
Kontrollgruppe	70,94 (13,83)%	50,00%	93,75%	43,75%

4.2.2.2. Vergleich zwischen den Gruppen

Im Vergleich der Gruppen mittels Student-t-Test (für unabhängige bzw. abhängige Stichproben) zeigte sich ein signifikant schlechteres Ergebnis der Experimentalgruppe im MED-OFF versus der der Kontrollgruppe ($p=0,044$; $T=-2,088$). Ein Trend ließ sich im Vergleich der Patienten im MED-ON versus den Gesunden nachweisen ($p=0,088$; $T=-1,749$). Innerhalb der Experimentalgruppe gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,894$; $T=-0,135$; siehe Graphik 9).



Graphik 9: Ergebnisse des deklarativen Teils der Experimentalgruppe (MED- OFF und MED-ON) sowie der Kontrollgruppe, Mittelwerte in % (Student-t-Test, zweiseitig, Signifikanzniveau $p=0,05$; * signifikant)

4.3. Ergebnisse begleitender Testverfahren

Weitere Tests für Motorik, kognitive Funktionen und Affekt werden im Folgenden für die Experimental- und Kontrollgruppe dargestellt. Die Analyse erfolgte abhängig von der

Datenverteilung mit dem Student-t- Test für gepaarte Stichproben oder Wilcoxon-Test ermittelt. Die Ergebnisse sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

4.3.1. Motorik

Im MED-OFF und MED-ON wurde die Motorik mittels des UPDRS (III) bei beiden Testsitzungen beurteilt. Die Kontrollgruppe wurde nicht mittels UPDRS getestet. Im MED-OFF (MW (SD)= 35,79 (13,80)) waren die Patienten signifikant schwerer betroffen als im MED-ON (MW (SD)= 18,28 (9,67)); $p < 0,001$, $T = 12,925$).

4.3.2. Weitere kognitive Funktionen

Die Resultate der kognitiven Tests zur Überprüfung der Einschlusskriterien wurden bereits in Kapitel 4.1. dargestellt. Die Ergebnisse des RAVLT zeigten keinen signifikanten Unterschied, jedoch die des DOT. Hier erreichten die Patienten im MED-ON bessere Resultate, die sich im Unterschreiten des Signifikanzniveaus mit einem $p = 0,036$ ($T = 2,263$) widerspiegeln (siehe Tabelle 5).

4.3.3. Affekt

Zusätzlich zu kognitiven Funktionen wurde der Affekt der Probanden untersucht. Im BAI, der Angstsymptome untersucht, zeigten sich Unterschiede im Vergleich von MED-OFF zu MED-ON ($p = 0,029$; $Z = -2,185$). Mittels des BSI können verschiedene Kategorien abgefragt werden. Statistisch signifikante Ergebnisse ergaben sich über das gesamte Testergebnis ($p = 0,01$; $T = -2,804$), beim Unterteil Somatisierung ($p = 0,045$; $T = -2,142$), sowie Depression ($p = 0,005$; $T = -3,181$) und den Zusatzfragen ($p = 0,036$; $T = -2,259$). Die Ergebnisse des MDBF zeigten einen signifikanten Unterschied in allen Teilen des Test und im Gesamttestwert (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse der begleitenden Testverfahren der Experimentalgruppe: Vergleich der Mittelwerte (MW (SD)); Wilcoxon-Test bzw. Student-t-Test, Signifikanzniveau $p=0,05$)

Variable	PD OFF (SD)	MED- MW (SD)	PD MED- ON MW (SD)	Kontrolle MW (SD)	Signifikanz p (OFF vs. Kontrolle)	Signifikanz p (ON vs. Kontrolle)	Signifikanz p (OFF vs. ON)
RAVLT	18,05 (4,56)	17,85 (4,54)	18,35 (3,88)	0,824 ($t_{(38)}=-0,224$)	0,710 ($t_{(38)}=-0,374$)	0,824 ($t_{(19)}=-0,253$)	
DOT	5,5 (1,67)	6,5 (2,01)	5,5 (1,7)	0,926 ($t_{(38)}=0,094$)	0,098 ($t_{(38)}=1,697$)	0,036 ($t_{(19)}=2,263$)	
BAI	18,80 (9,06)	14,05 (8,94)	4,80 (4,82)	0,000 (Z= -4,814)	0,000 (Z= -3,717)	0,029 (Z= -2,185)	
SHAPS	1,00 (1,86)	0,55 (0,83)	0,20 (0,41)	0,136 (Z= -1,379)	0,137 (Z= -1,486)	0,292 (Z= -1,054)	
BSI							
- gesamt	32,75 (27,45)	22,90 (18,30)	10,25 (9,12)	0,001 (Z= -3,357)	0,015 (Z= -2,438)	0,018 (Z= -2,375)	
- Somatisierung	5,70 (3,96)	4,15 (3,18)	1,20 (1,61)	0,000 (Z= -3,930)	0,011 (Z= -3,369)	0,065 (Z= -1,845)	
- Zwanghaftigkeit	5,70 (3,96)	4,40 (4,22)	2,45 (1,82)	0,020 (Z= -2,319)	0,262 (Z= -1,121)	0,154 (Z= -1,424)	
- Unsicherheit	2,05 (2,65)	1,45 (2,09)	0,90 (1,12)	0,173 (Z= -1,364)	0,628 (Z= -0,485)	0,159 (Z= -1,410)	
- Depression	3,05 (3,98)	1,60 (2,39)	0,75 (1,29)	0,010 (Z= -2,579)	0,165 (Z= -1,390)	0,004 (Z= -2,848)	
- Ängstlichkeit	5,10 (3,80)	3,70 (2,70)	0,65 (0,99)	0,000 (Z= -4,275)	0,000 (Z= -4,390)	0,068 (Z= -1,827)	
- Aggressivität	1,75 (2,24)	1,10 (1,74)	0,70 (0,92)	0,284 (Z= -1,072)	0,788 (Z= -0,269)	0,103 (Z= -1,628)	
- Phobie	2,70 (3,05)	2,45 (2,21)	0,35 (0,67)	0,000 (Z= -3,702)	0,001 (Z= -3,405)	0,751 (Z= -0,317)	
- Paranoia	1,65 (2,90)	1,35 (2,18)	1,40 (1,93)	0,730 (Z= -0,346)	0,919 (Z= -0,102)	0,470 (Z= -0,723)	

- Psychotizismus	1,90 (2,91)	1,05 (1,67)	0,90 (1,21)	0,304 (Z= -1,028)	0,916 (Z= -0,106)	0,081 (Z= -1,747)
- Zusatz	3,45 (3,84)	1,65 (1,50)	0,95 (1,19)	0,002 (Z= -3,043)	0,120 (Z= -1,555)	0,011 (Z= -2,540)
MDBF						
- gesamt	74,80 (21,88)	89,95 (17,10)	109,30(11,93)	0,000 (Z= -4,805)	0,000 (Z= -3,614)	0,004 (Z= 2,875)
- GS	26,00 (8,27)	31,90 (5,77)	36,70 (3,05)	0,001 (Z= -3,443)	0,008 (T= -2,658)	0,002 (Z= 3,117)
- WM	24,35 (10,34)	29,25 (6,34)	36,55 (4,78)	0,001 (Z= -3,324)	0,002 (Z= -3,324)	0,024 (Z= 2,256)
- RU	24,45 (6,49)	28,80 (7,46)	36,05 (4,65)	0,001 (Z= -3,435)	0,003 (T= -2,921)	0,019 (Z= 2,337)

4.4. Korrelationsanalyse

Eine Korrelationsanalyse nach Spearman wurde durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge zwischen Langzeitgedächtnis und den Bereichen Kognition und Affekt aufzudecken (siehe Tabellen 6 und 7).

Es fanden sich im MED-OFF signifikante negative Korrelationen in den BSI-Untertests für Aggressivität zu Block 4 ($p= 0,000$; $r= -0,727$) und Block 5 ($p=0,020$, $r= -0,514$), sowie für Ängstlichkeit zu Block 4 ($p= 0,003$; $r= -0,637$). Positiv korrelierten der Untertest Ruhig-Unruhig des MDBF zu Block 1 ($0,027$, $r= 0,495$).

Im MED-ON fanden sich ebenfalls Korrelationen zu dem Untertest Aggressivität von Block 3 ($p= 0,033$; $r= 0,478$), Block 4 ($p=0,039$; $r=0,464$) und Block 5 ($p=0,050$; $r=0,444$). Des Weiteren zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Ergebnis des DOT und Block 4 ($p= 0,011$; $r= 0,555$).

Die gesamten Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind den Tabellen 11 und 12 im Anhang zu entnehmen.

5. Diskussion

5.1. Allgemeines

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss von L-Dopa auf das LZG, insbesondere auf das nicht-deklaratives Gedächtnis mittels des „Wettervorhersage-Paradigmas“ bei PD-Patienten zu untersuchen.

Zusätzlich wurden die L-Dopa-Effekte auf deklaratives Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis und affektive Funktionen untersucht, um mögliche Zusammenhänge zwischen nicht-deklarative Gedächtnis und diesen Funktionen aufzudecken. Eine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden führte zum Vergleich die gleichen Tests durch und war bezüglich der soziodemographischen Daten mit der Experimentalgruppe vergleichbar. Alle Studienteilnehmer der Experimental- als auch der Kontrollgruppe erfüllten die Einschlusskriterien.

Für die Interpretation der Ergebnisse des „Wettervorhersage“-Paradigmas war die Voraussetzung eine mit dem englischen Original vergleichbare Testversion zu nutzen (Knowlton et al. 1996). Die Kontrollgruppe der vorliegenden Arbeit erreichte vergleichbare Ergebnisse zu den gesunden Probanden von Knowlton et al. (1996) mit einem signifikanten stetigen Lernzuwachs im Vergleich von Block 4 ($p= 0,013$; $T= -2,733$), als auch in Block 5 im Vergleich zu Block 1.

Die medikamentöse ON-Zustand, der zur Überprüfung der Effekte von L-Dopa notwendig ist, wurde nach Gabe von 200mg L-Dopa und anhand der Besserung von $>33\%$ der motorischen Symptomatik im UPDRS III bestätigt ($p< 0,001$; $T= 12,925$). Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien überein (Jahanshahi et al. 2010). Es wurde versucht die Effekte der Begleitmedikation (z.B. Dopaminagonisten) durch das Pausieren entsprechend der Halbwertszeiten zu minimieren.

5.2. Auswirkungen von L-Dopa auf nicht-deklarative Gedächtnisprozesse

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass L-Dopa bei PD-Patienten einen negativen Effekt auf nicht-deklaratives Gedächtnis hatte. Wir konnten bei PD-Patienten ohne L-Dopa im Gegensatz zum MED-ON-Zustand eine positive Lernkurve beobachten, die im Block 4 im Vergleich zum Block 1 eine signifikante Differenz als Maß für erfolgreiches Lernen zeigte ($p= 0,005$; siehe Kapitel 4.2.).

Um Erkenntnisse auf die Fragestellungen – Auswirkungen dopaminergener Medikation und Rolle der Basalganglien innerhalb nicht-deklarativer Gedächtnisprozesse- zu erhalten, werden in anderen Studien wie bei vorliegender Arbeit PD-Patienten aufgrund ihrer pathophysiologischen Dopamindepletion herangezogen (Foerde and Shohamy 2011). Primär bestand die Annahme, dass die berichteten Defizite im nicht-deklarativen Gedächtnis (siehe Kapitel 2.5.1.1.; u.a. Knowlton, Squire et al. 1994, Knowlton, Mangels et al. 1996, Packard and Knowlton 2002, Shohamy, Myers et al. 2004, Siegert, Taylor et al. 2006, Wilkinson and Jahanshahi 2007, Shohamy, Myers et al. 2008, Jahanshahi et al. 2010) aufgrund der Dysfunktion im STR und seinen Verbindungen begründet seien (u.a. Knowlton, Mangels et al. 1996, Shohamy, Myers et al. 2004). Vor dem Hintergrund der Ergebnisse unserer Arbeit und weiterer, u.a. Jahanshahi et al. (2010), muss diese Hypothese erneut überprüft werden, um eine Unterscheidung von tatsächlicher Basalganglien- Dysfunktion und negativem Medikamenteneinfluss trennen zu können.

Die vorliegenden Ergebnisse stimmen mit denen der Arbeit von Jahanshahi et al. (2010) überein. Sie untersuchten PD-Patienten ebenfalls im MED-OFF- und MED-ON-Zustand im Vergleich zu gesunden Probanden mittels des Wettervorhersage- Tests und ermittelten ein signifikant besseres Lernen der Patienten im MED-OFF verglichen zu MED-ON. Die Ergebnisse beider Arbeiten legen die Vermutung nahe, dass das schlechtere nicht- deklarative Lernvermögen der PD-Patienten im MED-ON möglicherweise im Medikationseinfluss und nicht allein in der Pathophysiologie der Erkrankung begründet ist (Jahanshahi et al. 2010). Jahanshahi et al. (2010) konnten ein kumulativ besseres Ergebnis des nicht-deklarativen Gedächtnisses im MED-OFF versus MED-ON zeigen, während in der vorliegenden Arbeit ein gradueller Lernzuwachs mit signifikantem Unterschied von Block 4 zu 1 gemessen wurde ($p=0,005$; siehe Kapitel 4.2.).

Jahanshahi et al. (2010) untersuchten im Unterschied zur vorliegenden Arbeit die PD-Patienten im MED-ON unter der Fortsetzung der jeweiligen vorbestehenden Begleitmedikation. So erhielt das Patientenkollektiv eine Therapie mit dopaminergen und nicht-dopaminergen Medikamenten. Darunter waren L-Dopa, Ropinirol, Cabergolin, Pergolid, Amantadin, Selegilin, Entacapon, Amitriptylin, Clonazepam und Trihexyphenidyl. Weitere Studien, die einen negativen Effekt von Parkinson-Medikation

beschrieben, untersuchten die PD-Patienten ebenfalls unter Fortführung ihrer vorbestehenden Kombinationstherapie bestehend aus L-Dopa und Dopaminagonisten (Swainson, Rogers et al. 2000, Cools, Barker et al. 2001, Shohamy, Myers et al. 2006). Aufgrund der Mehrfachtherapie konnten in diesen Studien keine Einzeleffekte von L-Dopa, auf das nicht-deklarative Gedächtnis untersucht werden. Lediglich zwei Studien zeigten einen Medikamenteneinzeleffekt: Frank et al. (2004) konnten einen alleinigen negativen Effekt von Dopaminagonisten zeigen. Cools et al. (2007) unterstützen mit ihren Ergebnisse die der vorliegenden Arbeit: sie konnten in einer probabilistischen Gedächtnisaufgabe ebenfalls bessere Ergebnisse im MED-OFF im Gegensatz zum MED-ON unter L-Dopa nachweisen.

Möglicherweise ist nicht nur die Art der Medikation (z.B. L-Dopa, Dopaminagonist), sondern auch die Dosis entscheidend für einen positiven bzw. negativen Effekt. Die so genannte "Überdosierungs-Theorie" beschreibt einen invertierten U-förmigen dosisabhängigen Effekt auf Gedächtnisleistungen. Demnach können sich geringere Dosen dopaminerger Medikation positiv und höhere Dosen negativ auf Gedächtnisfunktionen auswirken. Hintergrund für dieses Phänomen scheint die Tatsache zu sein, dass von der Progredienz der Neurodegeneration bei PD-Patienten nicht alle Areale im gleichen Ausmaß betroffen sind. So ist z.B. die Dysfunktion des dorsalen im Vergleich zu dem ventralen STR zunächst stärker ausgeprägt. Es wird daher angenommen, dass eine Medikation noch intakte Areale (z.B. das ventrale STR und damit verbundene kortikale Areale, den ACC und OFC) überdosieren und deren Funktion beeinträchtigen kann (Cools et al. 2001, Frank 2005, Cools and D'Esposito 2011). Auch bei den hier untersuchten PD-Patienten könnte die Annahme zutreffen, dass 200mg L-Dopa für das noch intakte ventrale STR, ACC und OFC eine zu hohe Einzeldosis ist und somit nicht-deklarative Gedächtnisfunktionen stört.

Das Ausmaß der motorischen Einschränkung von PD-Patienten wird anhand der in Hoehn &Yahr-Stadien 1-5 eingeteilt. Die hier untersuchten Probanden befanden sich im Mittel bei einem Stadium von 3.0 im MED-OFF. Eine Korrelation zwischen motorischer Beeinträchtigung und nicht-deklarativer Gedächtnisfunktion lässt sich nicht treffen. Die Dosis von 200mg L-Dopa scheint in Bezug auf die täglichen Medikamentendosen unserer untersuchten Patienten mit 450- 3150mg L-Dopa und Äquivalente/Tag, eher gering zu sein. Jedoch ist es möglich, dass eine Einzeldosis von 200mg L-Dopa für die

Funktion noch intakter oder geringer betroffener striataler Areale eine „Überdosis“ darstellt.

In Zusammenschau dieser Ergebnisse könnte es sein, dass eine dopaminerge Medikation bei PD-Patienten einen negativen, dosisabhängigen Effekt auf nicht-deklarative Gedächtnisleistungen besitzt. Für Therapieentscheidungen ist es essentiell das Nebenwirkungsprofil der einzelnen Medikamente zu kennen, um eine Nebenwirkung von dem Fortschreiten der Neurodegeneration unterscheiden zu können. Die Auswirkung der einzelnen Medikamente gilt es noch zu trennen.

Den BG wird eine bedeutende Rolle bei der Verwirklichung nicht-deklarativer Gedächtnisprozesse zugesprochen. Man geht ferner von einer so genannten „doppelten Dissoziation“ der Gedächtnisprozesse aus (Knowlton, Squire et al. 1994, Knowlton, Mangels et al. 1996, Shohamy, Myers et al. 2006, Shohamy, Myers et al. 2008, Foerde and Shohamy 2011), wonach das nicht-deklarative und das deklarative System sowohl inhaltlich, als auch funktionell strukturell getrennt sind. Dies wird unterstützt durch tierexperimentelle Studien (Packard and Knowlton 2002), Untersuchungen bei Patienten mit BG-Läsionen (Bellebaum, Koch et al. 2008) und bildgebende Verfahren (Poldrack, Clark et al. 2001, Moody, Bookheimer et al. 2004, Shohamy, Myers et al. 2004). Beim nicht-deklarativen Gedächtnis sind dopaminerge Neurone mit Projektionen in das STR aktiv (Poldrack, Clark et al. 2001). Ins Besondere scheint der Cd hier eine zentrale Rolle zu spielen (Poldrack, Clark et al. 2001, Delgado, Miller et al. 2005, Foerde and Shohamy 2011).

Könnte demnach aufgrund der striatalen Dysfunktion bei unseren PD-Patienten eine pathologische Einschränkung im nicht-deklarativen Gedächtnis vorliegen? Sollte dies zutreffen, gibt es Hinweise darauf, dass andere Strukturen diese Funktion mit übernehmen können und andere Lösungswege für die Gedächtnisaufgabe benutzt werden? Die von uns verwendeten Testverfahren können diese Fragen nicht beantworten. Es zeigen jedoch Studien mit bildgebenden Verfahren, dass bei PD-Patienten nicht der Cd wie bei Gesunden, sondern das mediale Temporallappensystems vermehrt aktiviert wird (Moody, Bookheimer et al. 2004). Grund hierfür könnte sein, dass zum Beginn der Erkrankung an IPS bereits das dorsale STR, also auch der Cd, betroffen ist (siehe Kapitel 2.5; Bergman and Deuschl 2002), so dass dieses bei der Bewältigung nicht-deklarativer Gedächtnisvorgänge die

üblicherweise genutzte Hirnareale bei PD- Patienten nicht genutzt werden können und auf Areale des deklarativen Gedächtnisses zurückgegriffen wird (Moody, Bookheimer et al. 2004, Shohamy, Myers et al. 2008, Foerde and Shohamy 2011). Vor diesem theoretischen Hintergrund es möglich, dass die an der vorliegenden Studie teilgenommenen Patienten entweder (noch) keine das nicht-deklarative Gedächtnis beeinflussende striatale Dysfunktion hatten oder sie in der Lage waren alternative Areale zur Bewältigung der Aufgabe funktionell einzubeziehen.

Dies lässt sich mit dem hier verwendeten Untersuchungsansatz nicht klären. Jedoch ist anzunehmen, dass bei einem durchschnittlichen Hoehn& Yahr- Stadium von 3 im MED-OFF die Neurodegeneration so weit fortgeschritten ist, dass eine striatale Dysfunktion vorliegt, so dass es möglich ist die untersuchten PD-Patienten eher auf andere Lösungsstrategien zurückgegriffen.

Bei unseren Untersuchungen war am jeweiligen Ende der 3 Durchläufe des „Wettervorhersage-Tests“ eine zunehmende Müdigkeit und damit einhergehende Abnahme der Konzentrationsfähigkeit bei Testung der PD-Patienten im MED-OFF apparent. Dies spiegelte sich in einer Verschlechterung der nicht-deklarativen Gedächtnisleistung im Block 5 mit einem signifikanten Abfall zu Block 4 ($p= 0,041$; $T= 2,195$) wider. Bei drei Patienten war die Abnahme der Leistungen am Ende sogar so ausgeprägt, dass sie sogar schlechtere Ergebnisse als in Block 1 erbrachten (> 1 Standardabweichung; Tabelle 10 im Anhang 7.4). Das angewendete Untersuchungsdesign sah keine Tests zur Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit im MED-OFF versus –ON vor. Andere Studien demonstrieren bei PD-Patienten Einschränkungen bei Aufmerksamkeitstestungen, ins Besondere beim Fokussieren von Aufmerksamkeit, Widerstand gegenüber ablenkenden Faktoren und der Fähigkeit Aufmerksamkeit aufzuteilen (Fournet, Moreaud et al. 2000, Dujardin, Tard et al. 2013). Ferner konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung des STR und des MTL- Systems vom Fokus der Aufmerksamkeit abhängig ist (Foerde, Knowlton et al. 2006). Die Fähigkeit die Aufmerksamkeit zu lenken, scheint auf einem multifaktoriellem System aufzubauen, in das der Cd integriert ist, welcher bei zum Untersuchungszeitpunkt nicht medikamentös behandelten PD-Patienten beeinträchtigt ist (Dujardin, Degreef et al. 1999). Diese Studienergebnisse erbringen einen Erklärungsansatz für die Verschlechterung der Patienten im MED-OFF im Block 5, da bei zunehmender

Müdigkeit das Fokussieren der Aufmerksamkeit auf die Gedächtnisaufgabe möglicherweise erschwert.

Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass sich der emotionale Zustand auf die Lernleistung auswirkt (bei Ratten, Packard 2009). Projektionen der basolateralen Amygdala unterstützen Lernen in dorsalen STR-Strukturen und beeinträchtigen hippocampus-abhängige Gedächtnisfunktionen. Somit kann nicht-deklaratives Lernen durch Stress oder angstausslösende Medikation aufgrund der Aktivierung der Amygdala begünstigt werden (Packard 2009). Unsere untersuchten Patienten zeigten in den Tests, die den Affekt untersuchten, im MED-OFF einen signifikant reduzierteren Affektstatus im Vergleich zu MED-ON. Dies spiegelte sich durch Differenzen der Summenwerte des BAI ($p= 0,029$; $Z= -2,185$), BSI ($p= 0,018$; $T= -2,375$) und MDBF ($p= 0,004$; $T= 2,875$) wider. Möglicherweise hat der reduzierte Affektstatus im MED-OFF entsprechend der o.g. Ergebnisse sogar eine positive Wirkung auf das nicht-deklarative Lernen (Steidl, Mohi-uddin et al. 2006): durch Aktivierung der Amygdala würde dann auf dorsale STR- Strukturen vermehrt zurückgegriffen und das nicht-deklarative Lernen begünstigen. Die Diskussion der Korrelation zwischen Affekt und Gedächtnisleistung folgt im Kapitel 5.5.

Unsere Resultate lassen zusammengefasst darauf schließen, dass die Einschränkungen von PD-Patienten im nicht-deklarativen Gedächtnis, übereinstimmend mit anderen Studien (Swainson, Rogers et al. 2000, Cools, Barker et al. 2001, Frank, Seeberger et al. 2004, Shohamy, Myers et al. 2006, Cools, Lewis et al. 2007), auf einer negativen Wirkung der Medikation (u.a. L-Dopa, Dopaminagonisten) beruhen (Jahanshahi et al. 2010) könnten. Möglicherweise gibt es einen dosisabhängigen Effekt (Cools et al. 2001, Frank 2005, Cools and D'Esposito 2011). Der negative Effekt auf nicht-deklarative Gedächtnisprozesse der gemischt-dopaminergen Medikation in vorherigen Studien (Swainson, Rogers et al. 2000, Cools, Barker et al. 2001, Shohamy, Myers et al. 2006, Jahanshahi et al. 2010) und die isolierte L-Dopa-Gabe in der vorliegenden Arbeit kann durch eine Überdosierung von striatalen und funktionell eingebundene kortikale Arealen, die nicht-deklarative Gedächtnisprozesse unterstützen, erklärt werden. Dies hat zur Folge, dass die nicht-deklarativen Lernleistungen im MED-

ON schlechter als die im MED-OFF waren (Cools, Lewis et al. 2007, Cools, Price, Filoteo et al. 2009).

Weitere Faktoren bei der Lösung nicht-deklarativen Gedächtnisaufgaben scheinen die Fähigkeiten andere Lösungsstrategien zu benutzen (Moody, Bookheimer et al. 2004, Shohamy, Myers et al. 2008, Foerde and Shohamy 2011), die Aufmerksamkeit zu lenken (Fournet, Moreaud et al. 2000, Dujardin, Tard et al. 2013), sowie der Affektstatus (Steidl, Mohi-uddin et al. 2006) zu sein.

5.3. Auswirkungen von L-Dopa auf deklarative Gedächtnisprozesse

In der deklarativen Gedächtnisaufgabe des „Wettervorhersage-Tests“ zeigten die PD-Patienten sowohl im MED-OFF als auch im MED-ON ein schlechteres Ergebnis als die Kontrollgruppe. Ein signifikanter Unterschied fand sich im Vergleich von MED-OFF zur Kontrollgruppe ($p=0,044$). Die Ergebnisse des RAVLT zur Überprüfung des verbalen Gedächtnisses wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Basierend auf der Theorie der doppelten Dissoziation waren Einschränkungen im deklarativen Gedächtnis bei den untersuchten PD-Patienten nicht zu erwarten, sondern ein der Kontrollgruppe vergleichbares Ergebnis (siehe Kapitel 2.3. und 5.2., Knowlton, Squire et al. 1994, Knowlton, Mangels et al. 1996, Shohamy, Myers et al. 2006, Shohamy, Myers et al. 2008, Foerde and Shohamy 2011).

Analog zur Frage nach Differenzierung des Einflusses von dopaminergem Medikation und funktioneller Beeinträchtigung der involvierten Areale beim nicht-deklarativen Gedächtnis ist diese ebenfalls für das deklarative Gedächtnis zu klären.

Die Rolle von L-Dopa in deklarativen Gedächtnisprozessen ist weit weniger verstanden als im nicht-deklarativen Gedächtnissystem. Es wird jedoch angenommen, dass dopaminerge Transmittersystem nicht nur die BG, sondern auch das hippocampale und MTL-System moduliert.

Das dopaminerge System nimmt Einfluss auf die so genannte „Langzeit-Potenzierung“ („long-term potentiation“, LTP), mithilfe derer die Plastizität des Hippocampus beeinflusst und Gedächtnisinhalte gefestigt werden (Shohamy and Adcock 2010, Redondo and Morris 2011). Der Vorstellung nach findet eine LTP bei den kortikostriatalen Synapsen statt, die zum Zeitpunkt einer phasischen Dopaminaktivierung aktiv sind. Die inaktiven Synapsen gehen unter (Ashby, Turner et al. 2010). Dem Dopamintransmittersystem wird demnach eine entscheidende, allerdings noch nicht

gänzlich einzugrenzende Rolle in Exekutivfunktionen und Gedächtnis zugeschrieben (Santangelo, Vitale et al. 2010).

Dabei scheint nicht nur wichtig zu sein, dass eine Dopaminaktivierung stattfindet, sondern auch auf welche Weise: Es gibt eine phasische und eine tonische Stimulation von Dopaminrezeptoren. Gesunde Probanden waren nach einer Gabe von L-Dopa, durch das eher eine phasische Stimulation hergevorgerufen zu werden scheint, in der Lage schneller und besser Wörter zu lernen. Eine tonische Stimulation der Dopaminrezeptoren, die z.B. der Dopaminagonist Pergolid aktiviert, übte sich hingegen negativ auf das semantische Gedächtnis aus (Knecht, Breitenstein et al. 2004, Breitenstein, Korsukewitz et al. 2006).

In der vorliegenden Arbeit verabreichten wir L-Dopa, welches analog zu den o.g. Ergebnissen zu einer besseren Lernleistung führen könnte. Es ließ sich jedoch nicht zeigen, dass die deklarative Lernleistung nach Gabe von L-Dopa zunimmt (kein signifikanter Unterschied der Ergebnisse zwischen MED-ON und MED-OFF). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und die von Knecht et al. 2004, sowie Breitenstein et al. 2006 sind jedoch nicht vergleichbar, da die beiden zitierten Studien gesunde Probanden und das semantische Gedächtnis untersuchten. Die Auswirkungen von L-Dopa auf verschiedene Anteile des deklarativen Gedächtnisses, sowie bei PD-Patienten sind noch nicht ausreichend untersucht.

In Zusammenschau mit der in 5.2. genannten dosisabhängigen Wirkung von L-Dopa und zudem einem der Kontrollgruppe vergleichbaren Ergebnis unter Fortsetzung der medikamentösen Therapie in der Originalarbeit von Knowlton, Mangels et al. 1996 lässt sich postulieren, dass die hier verwendete Dosis von 200mg L-Dopa nicht optimal zur Kompensation der striatalen Dysfunktion ausreichend ist.

Traditionell werden funktionell Strukturen des MTL, des Hippocampus, und des Diencephalons dem deklarativen Gedächtnissystem zugesprochen (Moody, Bookheimer et al. 2004, Clark and Squire 2010). Ein funktionelles Netzwerk verbindet die Strukturen: Der Hippocampus erhält Informationen aus dem entorhinalen Kortex. Zum entorhinalen Kortex bestehen wiederum Verbindungen zu den Frontal-, Parietal- und Temporallappen über perirhinale und parahippocampale Kortexareale (Clark and Squire 2010).

Weiterführende Studien zeigen eine Interaktion des MTL-Systems und STR bei deklarativen Gedächtnisaufgaben (Poldrack, Clark et al. 2001; Rossato, Zinn et al. 2006), wobei den einzelnen Strukturen unterschiedliche Aufgaben zugesprochen werden: Es wird postuliert, dass im Cd möglicherweise das Wissen einer Versuchsreihe gespeichert wird und der PFC einen Arbeitsspeicher darstellt (Daw, Niv et al. 2005). FMRT-Untersuchungen unterstützen diese These, da während des „Wettervorhersage-Tests“ sich die BG aktiviert darstellten, solange die Assoziationen gelernt wurden. Anschließend waren der MTL und/ oder der PFC entscheidend für Leistungen (Shohamy, Myers et al. 2008), mit Auswirkungen auf die Verhaltensmodulation (Haruno, Kuroda et al. 2004, Delgado, Miller et al. 2005).

Bei den hier untersuchten Patienten ist anzunehmen, dass eine striatale Dysfunktion vorliegt (siehe Kapitel 5.2.). Somit ist es möglich, dass nicht nur das nicht-deklarative Gedächtnis, sondern auch das deklarative Gedächtnis von Störungen des Cd beeinflusst wird und dies das signifikant schlechtere Ergebnis im MED-OFF im Vergleich zur Kontrollgruppe erklärt.

Des Weiteren scheinen bei PD-Patienten eine exekutive Dysfunktion, sowie mikrostrukturelle Veränderungen im Hippocampus eine Rolle bei Lösungen von deklarativen Aufgaben zu spielen (Stefanova, Kostic et al. 2001, Hay, Moscovitch et al. 2002, Whittington, Podd et al. 2006, Carlesimo, Piras et al. 2012). Ähnlich wie bei Prodromalstadien der Alzheimer-Erkrankung (Hong, Yoon et al. 2013) finden sich diese mikrostrukturellen hippocampalen Veränderungen und damit verbundene geringere Leistungen in deklarativen Tests bei PD-Patienten ohne nachgewiesene Demenz (Carlesimo, Piras et al. 2012). Somit ist das schlechtere Ergebnis der hier untersuchten Patienten im MED-OFF möglicherweise multifaktorieller Genese, durch striatale Dysfunktion und mikrostrukturelle Veränderungen im Hippocampus, zu erklären. Das hier verwendete Untersuchungsdesign lässt eine Zuordnung der Genese jedoch nicht zu.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass L-Dopa möglicherweise eine Auswirkung auch auf die kortikale LTP und somit die deklarative Gedächtnisfunktionen hat (Knecht, Breitenstein et al. 2004; Redondo and Morris 2011; Shohamy and Adcock 2010). Es ist anzunehmen, dass es, ebenso wie bei nicht-deklarativen Gedächtnisfunktionen, die Dosis der dopaminergen Medikation entscheidend ist und eine Gabe von 200mg L-

Dopa in unserer Arbeit nicht „optimal“ war (Knecht, Breitenstein et al. 2004, Breitenstein, Korsukewitz et al. 2006). Zudem liegen bei PD-Patienten eine striatale Dysfunktion und eine Beeinträchtigung der Exekutivfunktion vor. Des Weiteren scheinen mikrostrukturelle Veränderungen Auswirkungen auf die deklarative Gedächtnisfunktion zu besitzen (Poldrack, Clark et al. 2001, Stefanova, Kostic et al. 2001, Hay, Moscovitch et al. 2002, Rossato, Zinn et al. 2006, Whittington, Podd et al. 2006, Carlesimo, Piras et al. 2012)

5.4. Auswirkungen von L-Dopa auf Affekt

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten einen positiven Einfluss von L-Dopa auf den Affektstatus. So konnte eine Reduktion der Angstsymptomatik gemessen mittels BAI ($p= 0,029$, $Z= -2,185$) gezeigt werden. Der positive Effekt von L-Dopa auf den Affekt spiegelt sich des Weiteren in einer Besserung des Gesamtwertes des BSI ($p= 0,018$, $T= -2,375$) und MDBF ($p= 0,004$, $T= 2,875$) wider, welche diverse Affektparameter (siehe Kapitel 3.3.4) untersuchten.

Es ist bekannt, dass 30-40% der PD-Patienten, zusätzlich zu motorischen Einschränkungen, weitere, so genannte nicht-motorische Symptome, aufweisen. Hierzu gehören, neben den hier untersuchten kognitiven Beeinträchtigungen, affektive Störungen wie Depressionen, Angststörungen und vegetative Symptome wie Schlaf- und Verdauungsstörungen (Blonder and Slevin 2011). Primäre affektive Störungen müssen jedoch von sekundären Störungen (u.a. bei schwerer motorischer Betroffenheit, motorischen Fluktuationen) unterschieden, sowie Medikamenteneffekte abgegrenzt werden.

Bei keinem der hier untersuchten Patienten lag eine schwere Depression vor (Ausschlusskriterium), 4 Patienten wurden mit einem Antidepressivum behandelt (2 Patienten nahmen Sertralin, 1 Mirtazapin, 1 Trimipramin ein; siehe Kapitel 4.1).

Die PD-Patienten wiesen eine signifikant reduzierte Stimmungslage im MED-OFF im Vergleich zu MED-ON bezüglich der Unterskala „Depression“ des BSI auf ($p= 0,004$; $T= -2,848$).

Eine Erklärung für die Verbesserung unter L-Dopa-Gabe könnte sein, dass Störungen des Affektregulationssystems (u.a. im posterioren cingulären Cortex), von denen angenommen wird eine depressive Symptomatik hervorzurufen, positiv durch L-Dopa moduliert werden. PD-Patienten, bei denen Affektfluktuationen mit depressiver Symptomatik bekannt sind, zeigen in bildgebenden Verfahren (PET, transkranielle Sonographie, MRT) sowohl strukturelle Veränderungen (in den BG, dem limbischen System und den Frontallappen; Blonder and Slevin 2011), als auch einen vermehrten Blutfluss im posterioren cingulären Cortex (PCC). Der PCC wird als Teil des Affektregulationssystems angesehen. Der PCC wird u.a. von dopaminergen Neuronen des Cd, ACC und PFC (Black, Hershey et al. 2005) und der VTA (Torack and Morris 1988) moduliert. Es wird angenommen, dass Denervierungsprozesse in diesen regulierenden Regionen zu depressiver Symptomatik führen (Thobois, Ardouin et al. 2010). Bildgebende Verfahren spiegeln möglicherweise Effekte der Parkinson-Medikation wider, die den Ergebnissen unserer Testungen zugrunde liegen könnten: Nach L-Dopa- oder Dopaminagonisteneinnahme zeigt sich in PET-Studien eine Zunahme des Blutflusses in den Arealen (u.a. Cd, ACC), die funktionell mit dem PCC verbunden sind. Es ist möglich, dass sich diese indirekten Effekte positiv auf den PCC und auf die Affektregulation auswirken (Black, Hershey et al. 2005). Somit könnte eine positive Wirkung durch L-Dopa auf das Affektregulationssystem mit konsekutiv besserer Stimmungslage im MED-ON vorliegen.

Es sind nicht nur positive Effekte auf den Affektstatus durch L-Dopa bekannt: es treten Befindlichkeitsschwankungen, analog zu motorischen Fluktuationen, ausgelöst durch dopaminerge Medikation, auf (van Laar 2003, Black, Hershey et al. 2005). Die Fluktuationen des Affektes korrelieren nicht zwangsläufig mit denen der Motorik. Die Einnahme von L-Dopa zeigt schon vor dem motorischen Effekt eine Verbesserung des Befindens (Maricle, Nutt et al. 1995). Es wird angenommen, dass diesen Schwankungen eine Störung in der reziproken funktionellen Verbindung des serotonergen und des dopaminergen Transmittersystems zugrunde liegt (Volkow 2009, Monti 2010, Reed, Nijhout et al. 2012). Daher zeigen zusätzlich zu L-Dopa und weiterer dopaminergener Medikation (Pramipexol, Bromocriptin) Antidepressiva, die auf das serotonerge und das dopaminerge Transmittersystems wirken, wie Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI; z.B. Citalopram) und Trizyklika (Desipramin, Nortriptylin), positive Effekte auf depressive Symptomatik (Barone, Poewe et al. 2010).

Als weitere affektive Störungen kommen Angststörungen und Angstsymptomatik bei PD-Patienten ebenfalls häufig vor (Pontone, Williams et al. 2009). Die hier untersuchten Patienten zeigten im MED-OFF deutlich mehr Angstsymptome als im MED-ON ($p=0,029$, $Z= -2,185$) und ebenfalls im Vergleich zur Kontrollgruppe (Unterskala „Ängstlichkeit“ des BSI; $p= 0,000$, $Z= -4,275$).

Angstsymptome treten teilweise in Zusammenhang mit motorischen Fluktuationen auf, jedoch auch unabhängig (Storch, Schneider et al. 2013). Pathophysiologisch wird bei Angststörungen, ebenso wie bei depressiven Symptomen, eine Störung im Monoamintransmittersystem gesehen (Blonder and Slevin 2011). Widersprüchliche Ergebnisse fanden sich bisher bezüglich einer positiven Wirkung von L-Dopa auf Angstsymptome (Erro, Pappata et al. 2012). Eine Anpassung der Parkinson- Medikation kann dennoch hilfreich sein (Leentjens, Dujardin et al. 2012), um die Symptome zu lindern. Dies wird durch unsere Ergebnisse unterstützt.

In der vorliegenden Arbeit bewerteten die PD-Patienten im MED-ON im Vergleich zum OFF-Status ihren Zustand mittels MDBF in allen Subskalen (Gut- Schlecht, Wach- Müde und Ruhig- Unruhig) besser und es konnte eine positive Wirkung von L-Dopa gezeigt werden.

L-Dopa scheint, wie auch in unseren Untersuchungen (signifikante Differenz Unterskala „Gut-Schlecht“ MED-OFF versus MED-ON mit $p= 0,002$, $T= 3,117$), zu einer subjektiv empfundenen generell besseren Stimmung zu führen (Maricle, Nutt et al. 1995). In einer ausgeprägten Form tritt sogar eine L-Dopa-induzierte Euphorie auf (Spigset and von Scheele 1997).

In der Unterskala „Wach-Müde“ wurden im MED-OFF ein negativerer Status ermittelt ($p= 0,024$, $T= 2,256$). Müdigkeit kann Bestandteil einer depressiven Symptomatik (dann übereinzubringen mit der o.g. reduzierten Stimmungslage im MED-OFF) oder von Apathie sein (Fernandez 2012, Storch, Schneider et al. 2013). Apathie ist ebenfalls ein häufiges, nicht-motorisches Symptom bei PD-Patienten und wird in Zusammenhang mit exekutiver Dysfunktion gesehen (Blonder and Slevin 2011).

Die PD-Patienten wiesen zudem auch in der Unterskala „Ruhig-Unruhig“ im MED-OFF ein beeinträchtigenderes Ergebnis auf ($p= 0,019$, $T= 2,337$). Da Müdigkeit und innere Unruhe häufig im MED-OFF beobachtet werden, ist davon auszugehen, dass L-Dopa

einen positiven Effekt auf diese Symptome hat und somit eine dopaminerge Medikation wirksam ist (Storch, Schneider et al. 2013).

Aktueller Konsens besteht darüber, dass die Monoamintransmittersysteme, darunter auch das dopaminerge System, den Affektstatus regulieren (Blonder and Slevin 2011). L-Dopa wirkt sich positiv auf die allgemeine Befindlichkeitslage, Angst- und Depressionssymptomatik aus, ins Besondere dann, wenn diese Symptome synchron zu motorischen Fluktuationen auftreten (Maricle, Nutt et al. 1995, Barone, Poewe et al. 2010, Leentjens, Dujardin et al. 2012, Storch, Schneider et al. 2013).

5.5. Korrelationen von Kognition und Affekt

Es fanden sich zwischen dem nicht-deklarativen Teil des „Wettervorhersage-Tests“ im MED-OFF negative Korrelationen zu den Subskalen Ängstlichkeit und Aggressivität und im MED-ON positive Korrelationen zu der Subskala Aggressivität. Des Weiteren bestand eine positive Korrelation zu dem Untertest Ruhig-Unruhig zu Block 1 im MED-OFF und eine positive Korrelation zwischen dem Ergebnis des DOT und Block 4 im MED-ON (siehe Kapitel 7.5., Tabellen 11 und 12).

Es ist bekannt, dass kognitive Leistungen durch emotionale Zustände wie Ängstlichkeit und Aggression beeinflusst werden. Emotionen können einen positiven oder einen negativen Effekt auf auch Gedächtnisleistungen besitzen. Nach einem Modell (das „dual-competition model“, nach Pessoa), welches besagt, dass emotionale Informationen bevorzugt verarbeitet werden, kann es dann einen positiven Effekt geben, wenn die emotionalen Stimuli relevant für eine aktuelle Aufgabe oder Ziel sind. Irrelevante emotionale Reize hingegen können hingegen Exekutivfunktionen beeinträchtigen und kognitive Leistungen verschlechtern. Dies geschieht dadurch, dass Verarbeitung dieser Reize Ressourcen verbraucht, die zur Bewältigung der kognitiven Aufgabe ebenfalls notwendig wären oder dass die Emotionen vor den kognitiven Informationen verarbeitet werden (Pessoa et al. 2008, Dolcos et al. 2011). Nicht nur die Verarbeitung von Informationen, sondern auch die Konsolidierung von Informationen wird von Emotionen beeinflusst (McGaugh 2000).

Die gegenseitige Beeinflussung von kognitiven Leistungen und Emotionen entsteht durch verschiedene Faktoren: Zum Einen ist sie auf einer Verzahnung anatomisch-

funktioneller Systeme begründet: Emotionalität wird in subkortikalen limbischen Strukturen (Amygdala, Hippocampus, ventrales STR, Thalamus) und kortikalen Arealen (ACC, PFC) repräsentiert (Morena et al. 2013). Dies sind Regionen, in denen auch Gedächtnisaufgaben verarbeitet und konsolidiert werden (siehe oben). Emotionen aktivieren die Amygdala und das MTL-System. Im Weiteren scheinen die Amygdala und der PFC zu interagieren, was eine Verbesserung des Gedächtnisses zur Folge haben kann (Dolcos et al. 2006 und 2011). Negativ behaftete Emotionen wiederum können einen negativen Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis haben (Truong et al. 2014).

Des Weiteren besteht eine hormonelle Beeinflussung (u.a. über Glukosteroide) der funktionellen Verarbeitungssysteme für Emotionen und Kognitionen durch emotionale Stressoren (z.B. Angst): somit werden stark emotional behaftete Details besser erinnert, jedoch ist das Arbeitsgedächtnis und der Abruf von Informationen unter Steroidaktivierung eingeschränkt (Morena et al. 2013). Zudem ist anzunehmen, dass das Ausmaß der Interaktion der funktionellen Systeme individuell unterschiedlich ist, z.B. von Charakterzügen, Alter, Geschlecht, beeinflusst wird (Dolcos et al. 2011).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten auf die Verzahnung der funktionellen Systeme hin. Jedoch ist eine eindeutige Zuordnung von positiver oder negativer Auswirkung von Emotionen auf kognitive Leistungen, ins Besondere des einzelnen Probanden, und zudem die Einordnung der L-Dopa-Auswirkung nicht möglich. Hierzu sind weiterführende Untersuchungen notwendig.

5. 6. Limitationen

Zur besseren Vergleichbarkeit und aufgrund des Studienprotokolls CAPSIT-PD lag die hier verwendete L-Dopa-Dosis bei 200mg. Sie war somit nicht individuell an die Ausprägung der Erkrankung angepasst und lag trotz nachgewiesener motorischer Effekte von L-Dopa möglicherweise unter oder über der individuell optimalen Dosis. In der vorliegenden Studie wurde versucht den Effekt der Ko-Medikation (z.B. Dopaminagonisten) zu reduzieren, indem diese anhand der Halbwertszeiten abgesetzt wurden. Länger anhaltende Medikamenteneffekte sind nicht auszuschließen. Da das IPS-Stadium der hier untersuchten Probanden jedoch fortgeschritten war, konnten aufgrund der Schwere der Erkrankung keine längeren Intervalle ohne Medikation eingehalten werden.

Die Interpretation der hier präsentierten Ergebnisse der L-Dopa-Auswirkungen auf das Langzeitgedächtnis ist durch die Fallzahl von 20 Patienten limitiert.

5.7. Ausblick

PD-Patienten zeigen Einschränkungen im nicht-deklarativen Gedächtnis aufgrund eines Effekts ihrer Medikation mit L-Dopa und dopaminergen Substanzen. Des Weiteren haben Veränderungen der anatomischen Strukturen (ins Besondere des STR und kortikalen Verbindungen zu ACC und OFC) einen Einfluss auf die Gedächtnisleistungen. In der vorliegenden Arbeit waren die PD-Patienten unerwartet auch in deklarativen Gedächtnisprozessen eingeschränkt, was womöglich auf der Interaktion von BG und MTL-System, sowie Einfluss von L-Dopa auf die hippocampale LTP begründet ist. Eine Bestätigung unserer Ergebnisse durch eine Durchführung der Untersuchungen bei größerer Fallzahl könnte diese Thesen untermauern.

Bis dato zeigen wenige Studien den Effekt eines einzelnen Medikaments auf kognitive Funktionen, da sie unter Fortführung einer Kombinationstherapie durchgeführt wurden. Weiterführende Untersuchungen sollten die Auswirkungen einzelner Medikamentengruppen (z.B. Dopaminagonisten) zeigen, da u.a. auch eine unterschiedliche Aktivierung von Dopaminrezeptoren möglicherweise auf die Gedächtnisleistungen Einfluss nehmend ist. Hintergrund ist, dass L-Dopa zu einer phasischen Stimulation der Dopaminrezeptoren führt, während die Dopaminagonisten tonisch stimulieren. Zudem sollten Patienten mit intakten BG-Funktionen, welche ebenfalls mit Dopaminpräparaten behandelt werden, z.B. Patienten mit Restless Legs-Syndrom, mit und ohne Medikation, auf ihre Gedächtnisfunktionen untersucht werden, um somit den dopaminergen Einfluss weiter eingrenzen zu können.

Da die Dosis einen Einfluss auf die kognitiven Funktionen zu haben scheint, sollten weiterführende Studien unterschiedliche Medikamentendosierungen verwenden. Die Zusammenschau dieser Ergebnisse könnte dann die Auswahl und Dosierung der Medikation mitbestimmen.

Des Weiteren konnten wir einen positiven Effekt auf den Affektstatus durch L-Dopa, sowie z.T. eine Korrelation von Affektstatus und Kognition zeigen. Es wäre interessant zu zeigen, welche Affektstatus sich positiv auf Gedächtnisleistungen auswirken. Zudem wäre der Medikamenteneffekt hierauf abzugrenzen: unter welcher Therapie verbessert sich der Affekt und die Gedächtnisleistung? Diese weitergehenden Untersuchungen

könnten ebenfalls die medikamentöse Therapie der PD-Patienten optimieren, da insbesondere Symptome wie Angst als die Lebensqualität sehr einschränkend empfunden werden.

Bisher gibt es keine Möglichkeit eine Korrelation von Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung der Patienten zu ihren motorischen Symptomen herzustellen. Dies bietet Möglichkeiten zu weiteren Beobachtungen, um nähere Erkenntnisse zum Erkrankungsbild gewonnen werden können. Da nicht-motorische Symptome bei PD-Patienten den motorischen Symptomen vorausgehen können, könnten diese Erkenntnisse womöglich auch eine Relevanz für Früherkennungsprogramme besitzen.

6. Literaturverzeichnis

- Alexander, G. E., M. R. DeLong and P. L. Strick. "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357-381.
- Allain, H., A. Lieury, V. Thomas, J. M. Reymann, J. M. Gandon and S. Belliard. "Explicit and procedural memory in Parkinson's disease." *Biomed Pharmacother* 1995;49(4): 179-186.
- Ashby, F. G., B. O. Turner and J. C. Horvitz. "Cortical and basal ganglia contributions to habit learning and automaticity." *Trends Cogn Sci* 2010;14(5): 208-215.
- Baddeley, A. "Working memory: looking back and looking forward." *Nat Rev Neurosci* 2003;4(10): 829-839.
- Barone, P., W. Poewe, S. Albrecht, C. Debieuvre, D. Massey, O. Rascol, E. Tolosa and D. Weintraub. "Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *Lancet Neurol* 2010;9(6): 573-580.
- Beaunieux, H., V. Hubert, T. Witkowski, A. L. Pitel, S. Rossi, J. M. Danion, B. Desgranges and F. Eustache. "Which processes are involved in cognitive procedural learning?" *Memory* 2006;14(5): 521-539.
- Beck, A. T. "Beck Depression Inventory. Manual." Psychological Corporation 1987.
- Beck, A. T., N. Epstein, G. Brown and R. A. Steer. "An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties." *J Consult Clin Psychol* 1988;56(6): 893-897.
- Bellebaum, C., B. Koch, M. Schwarz and I. Daum. "Focal basal ganglia lesions are associated with impairments in reward-based reversal learning." *Brain* 2008;131(Pt 3): 829-841.
- Bergman, H. and G. Deuschl. "Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back." *Mov Disord* 2002;17(3):28-40.
- Black, K. J., T. Hershey, J. M. Hartlein, J. L. Carl and J. S. Perlmutter. "Levodopa challenge neuroimaging of levodopa-related mood fluctuations in Parkinson's disease." *Neuropsychopharmacology* 2005;30(3): 590-601.
- Blonder, L. X. and J. T. Slevin. "Emotional dysfunction in Parkinson's disease." *Behav Neurol* 2011;24(3): 201-217.
- Breitenstein, C., C. Korsukewitz, A. Floel, T. Kretschmar, K. Diederich and S. Knecht. "Tonic dopaminergic stimulation impairs associative learning in healthy subjects." *Neuropsychopharmacology* 2006;31(11): 2552-2564.
- Budson, A. E. and B. H. Price. "Memory dysfunction." *N Engl J Med* 2005;352(7): 692-699.
- Budson, A. E. and B. H. Price. "Memory dysfunction in neurological practice." *Pract Neurol* 2007;7(1): 42-47.
- Buytenhuijs, E. L., H. J. Berger, K. P. Van Spaendonck, M. W. Horstink, G. F. Borm and A. R. Cools. "Memory and learning strategies in patients with Parkinson's disease." *Neuropsychologia* 1994;32(3): 335-342.
- Calabrese, P. and H. J. Markowitsch. "[Memory and brain--neurobiological correlates of memory disturbances]." *Fortschr Neurol Psychiatr* 2003;71(4): 211-219.
- Carlesimo, G. A., F. Piras, F. Assogna, F. E. Pontieri, C. Caltagirone and G. Spalletta. "Hippocampal abnormalities and memory deficits in Parkinson disease: a multimodal imaging study." *Neurology* 2012;78(24): 1939-1945.
- Cermak, L. S., D. Stiasny and B. Uhly. "Reconstructive retrieval deficits in Broca's aphasia." *Brain Lang* 1984;21(1): 95-104.

Clark, R. E. and L. R. Squire. "An animal model of recognition memory and medial temporal lobe amnesia: history and current issues." *Neuropsychologia* 2010;48(8): 2234-2244.

Cohen, N. J. and L. R. Squire. "Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that." *Science* 1980;210(4466): 207-210.

Cools, R., L. Altamirano and M. D'Esposito. "Reversal learning in Parkinson's disease depends on medication status and outcome valence." *Neuropsychologia* 2006;44(10): 1663-1673.

Cools, R., R. A. Barker, B. J. Sahakian and T. W. Robbins. "Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands." *Cereb Cortex* 2001;11(12): 1136-1143.

Cools, R. and M. D'Esposito. "Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control." *Biol Psychiatry* 2011;69(12): e113-125.

Cools, R., M. J. Frank, S. E. Gibbs, A. Miyakawa, W. Jagust and M. D'Esposito. "Striatal dopamine predicts outcome-specific reversal learning and its sensitivity to dopaminergic drug administration." *J Neurosci* 2009;29(5): 1538-1543.

Cools, R., S. J. Lewis, L. Clark, R. A. Barker and T. W. Robbins. "L-DOPA disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease." *Neuropsychopharmacology* 2007;32(1): 180-189.

Daw, N. D., Y. Niv and P. Dayan. "Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control." *Nat Neurosci* 2005;8(12): 1704-1711.

de Vries, M. H., C. Ulte, P. Zwitserlood, B. Szymanski and S. Knecht. "Increasing dopamine levels in the brain improves feedback-based procedural learning in healthy participants: an artificial-grammar-learning experiment." *Neuropsychologia* 2010;48(11): 3193-3197.

Defer, G. L., H. Widner, R. M. Marie, P. Remy and M. Levivier. "Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD)." *Mov Disord* 1999;14(4): 572-584.

Delgado, M. R., M. M. Miller, S. Inati and E. A. Phelps. "An fMRI study of reward-related probability learning." *Neuroimage* 2005;24(3): 862-873.

Derogatis, L. R. and N. Melisaratos. "The Brief Symptom Inventory: an introductory report." *Psychol Med* 1983;13(3): 595-605.

Dolcos, F. and McCarthy, G. "Brain Systems Mediating Cognitive Interference by Emotional Distraction." *J. Neurosci* 2006;26(7):2072-2079.

Dolcos, F., A.D. Jordan, S. Dolcos. "Neural correlates of emotion- cognition interactions: A review of evidence from brain imaging investigations." *J Cogn Psychol* 2011;23(6):669-694.

Doyon, J., P. Bellec, R. Amsel, V. Penhune, O. Monchi, J. Carrier, S. Lehericy and H. Benali. "Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning." *Behav Brain Res* 2009;199(1): 61-75.

Dubois, B. and B. Pillon. "Cognitive deficits in Parkinson's disease." *J Neurol* 1997;244(1): 2-8.

Dudai, Y. "How big is human memory, or on being just useful enough." *Learn Mem* 1997;3(5): 341-365.

Dujardin, K., J. F. Degreef, P. Rogelet, L. Defebvre and A. Destee. "Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease." *J Neurol* 1999;246(9): 783-788.

Dujardin, K., C. Tard, A. Duhamel, A. Delval, C. Moreau, D. Devos and L. Defebvre. "The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease." *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(3): 300-305.

Eichenbaum, H. "Conscious awareness, memory and the hippocampus." *Nat Neurosci* 1999;2(9): 775-776.

Eichenbaum, H. "The hippocampus and mechanisms of declarative memory." *Behav Brain Res* 1999;103(2): 123-133.

Erro, R., S. Pappata, M. Amboni, C. Vicidomini, K. Longo, G. Santangelo, M. Picillo, C. Vitale, M. Moccia, F. Giordano, A. Brunetti, M. T. Pellecchia, M. Salvatore and P. Barone. "Anxiety is associated with striatal dopamine transporter availability in newly diagnosed untreated Parkinson's disease patients." *Parkinsonism Relat Disord* 2012 18(9): 1034-1038.

Eustache, F. and B. Desgranges. "MNESIS: towards the integration of current multisystem models of memory." *Neuropsychol Rev* 2008;18(1): 53-69.

Fahn, S. M., CD. Foldstein, M. "Recent Developments in Parkinson's Disease." Macmillan 1987:153-163.

Fernandez, H. H. "Nonmotor complications of Parkinson disease." *Cleve Clin J Med* 2012;79(2): S14-18.

Foerde, K., B. J. Knowlton and R. A. Poldrack. "Modulation of competing memory systems by distraction." *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(31): 11778-11783.

Foerde, K. and D. Shohamy. "Feedback timing modulates brain systems for learning in humans." *J Neurosci* 2011;31(37): 13157-13167.

Foerde, K. and D. Shohamy. "The role of the basal ganglia in learning and memory: Insight from Parkinson's disease." *Neurobiol Learn Mem* 2011;96(4): 624-636.

Fournet, N., O. Moreaud, J. L. Roulin, B. Naegele and J. Pellat. "Working memory functioning in medicated Parkinson's disease patients and the effect of withdrawal of dopaminergic medication." *Neuropsychology* 2000;14(2): 247-253.

Frank, M. J. "Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism." *J Cogn Neurosci* 2005;17(1): 51-72.

Frank, M. J., L. C. Seeberger and C. O'Reilly R. "By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism." *Science* 2004;306(5703): 1940-1943.

Graf, P. and D. L. Schacter. "Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects." *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1985;11(3): 501-518.

Haber, S. N., J. L. Fudge and N. R. McFarland. "Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum." *J Neurosci* 2000;20(6): 2369-2382.

Halbig, T. D., D. Gruber, U. A. Kopp, P. Scherer, G. H. Schneider, T. Trottenberg, G. Arnold and A. Kupsch. "Subthalamic stimulation differentially modulates declarative and nondeclarative memory." *Neuroreport* 2004;15(3): 539-543.

Halbig T. D., U. A. Kopp, F. Wodarz, J. C. Borod, J. M. Gracies, G. Ebersbach and A. Kupsch. "Dopaminergic modulation of emotional memory in Parkinson's disease." *J Neural Transm.* 2008;115(8):1159-63.

Hardt, O., E. O. Einarsson and K. Nader. "A bridge over troubled water: reconsolidation as a link between cognitive and neuroscientific memory research traditions." *Annu Rev Psychol* 2010;61: 141-167.

Haruno, M., T. Kuroda, K. Doya, K. Toyama, M. Kimura, K. Samejima, H. Imamizu and M. Kawato. "A neural correlate of reward-based behavioral learning in caudate nucleus: a functional magnetic resonance imaging study of a stochastic decision task." *J Neurosci* 2004;24(7): 1660-1665.

Hay, J. F., M. Moscovitch and B. Levine. "Dissociating habit and recollection: evidence from Parkinson's disease, amnesia and focal lesion patients." *Neuropsychologia* 2002;40(8): 1324-1334.

Helmuth, L. L., U. Mayr and I. Daum. "Sequence learning in Parkinson's disease: a comparison of spatial-attention and number-response sequences." *Neuropsychologia* 2000;38(11): 1443-1451.

Herrero, M. T., C. Barcia and J. M. Navarro. "Functional anatomy of thalamus and basal ganglia." *Childs Nerv Syst* 2002;18(8): 386-404.

Hong, Y. J., B. Yoon, S. C. Lim, Y. S. Shim, J. Y. Kim, K. J. Ahn, I. W. Han and D. W. Yang. "Microstructural changes in the hippocampus and posterior cingulate in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a diffusion tensor imaging study." *Neurol Sci* 2013;34(7):1215-21.

Hughes, A. J., S. E. Daniel, L. Kilford and A. J. Lees. "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(3): 181-184.

Jahanshahi, M., L. Wilkinson, H. Gahir, A. Dharmarinda and D. A. Lagnado. "Medication impairs probabilistic classification learning in Parkinson's disease." *Neuropsychologia* 2010;48(4): 1096-1103.

Knecht, S., C. Breitenstein, S. Bushuven, S. Wailke, S. Kamping, A. Floel, P. Zwitserlood and E. B. Ringelstein. "Levodopa: faster and better word learning in normal humans." *Ann Neurol* 2004;56(1): 20-26.

Knowlton, B. J., J. A. Mangels and L. R. Squire. "A neostriatal habit learning system in humans." *Science* 1996;273(5280): 1399-1402.

Knowlton, B. J., L. R. Squire and M. A. Gluck. "Probabilistic classification learning in amnesia." *Learn Mem* 1994;1(2): 106-120.

Krebs, H. I., N. Hogan, W. Hening, S. V. Adamovich and H. Poizner. "Procedural motor learning in Parkinson's disease." *Exp Brain Res* 2001;141(4): 425-437.

Kreitzer, A. C. and R. C. Malenka. "Striatal plasticity and basal ganglia circuit function." *Neuron* 2008;60(4): 543-554.

Leentjens, A. F., K. Dujardin, L. Marsh, P. Martinez-Martin, I. H. Richard and S. E. Starkstein. "Anxiety and motor fluctuations in Parkinson's disease: a cross-sectional observational study." *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(10): 1084-1088.

Llebaria, G., J. Pagonabarraga, J. Kulisevsky, C. Garcia-Sanchez, B. Pascual-Sedano, A. Gironell and M. Martinez-Corral. "Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease." *Mov Disord* 2008;23(11): 1546-1550.

Maricle, R. A., J. G. Nutt and J. H. Carter. "Mood and anxiety fluctuation in Parkinson's disease associated with levodopa infusion: preliminary findings." *Mov Disord* 1995;10(3): 329-332.

Marsella, A. J., K. O. Sanborn, V. Kameoka, L. Shizuru and J. Brennan. "Cross-validation of self-report measures of depression among normal populations of Japanese, Chinese, and Caucasian ancestry." *J Clin Psychol* 1995;31(2): 281-287.

Mattis, S. "Dementia Rating Scale." Odessa, FL, 1988: Psychological Assessment Resources.

McGaugh, J. L. "Memory--a century of consolidation." *Science* 2000;287(5451): 248-251.

Montgomery, S. A. and M. Asberg. "A new depression scale designed to be sensitive to change." *Br J Psychiatry* 1979;134: 382-389.

Monti, J. M. "The structure of the dorsal raphe nucleus and its relevance to the regulation of sleep and wakefulness." *Sleep Med Rev* 2010;14(5): 307-317.

Moody, T. D., S. Y. Bookheimer, Z. Vanek and B. J. Knowlton. "An implicit learning task activates medial temporal lobe in patients with Parkinson's disease." *Behav Neurosci* 2004;118(2): 438-442.

Morena, M and Campolongo, P. "The endocannabinoid system: An emotional buffer in the modulation of memory function." *Neurobiol Learn Mem.* 2013;13: 1074-7427.

Muller, M. J., A. Szegedi, H. Wetzel and O. Benkert. "Moderate and severe depression. Gradations for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale." *J Affect Disord* 2000;60(2): 137-140.

Nicola, S. M. "The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit." *Psychopharmacology (Berl)* 2007;191(3): 521-550.

Packard, M. G. "Anxiety, cognition, and habit: a multiple memory systems perspective." *Brain Res* 2009;1293: 121-128.

Pessoa, L. "On the relationship between emotion and cognition." *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(2):148-58.

Packard, M. G. and B. J. Knowlton. "Learning and memory functions of the Basal Ganglia." *Annu Rev Neurosci* 2002;25: 563-593.

Poldrack, R. A., J. Clark, E. J. Pare-Blagojev, D. Shohamy, J. Creso Moyano, C. Myers and M. A. Gluck. "Interactive memory systems in the human brain." *Nature* 2001;414(6863): 546-550.

Poldrack, R. A., V. Prabhakaran, C. A. Seger and J. D. Gabrieli. "Striatal activation during acquisition of a cognitive skill." *Neuropsychology* 1999;13(4): 564-574.

Pontone, G. M., J. R. Williams, K. E. Anderson, G. Chase, S. A. Goldstein, S. Grill, E. S. Hirsch, S. Lehmann, J. T. Little, R. L. Margolis, P. V. Rabins, H. D. Weiss and L. Marsh. "Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease." *Mov Disord* 2009;24(9): 1333-1338.

Price, A., J. V. Filoteo and W. T. Maddox. "Rule-based category learning in patients with Parkinson's disease." *Neuropsychologia* 2009;47(5): 1213-1226.

Quelhas, R. and M. Costa. "Anxiety, depression, and quality of life in Parkinson's disease." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21(4): 413-419.

Redondo, R. L. and R. G. Morris. "Making memories last: the synaptic tagging and capture hypothesis." *Nat Rev Neurosci* 2011;12(1): 17-30.

Reed, M. C., H. F. Nijhout and J. A. Best. "Mathematical insights into the effects of levodopa." *Front Integr Neurosci* 2012;6: 21.

Repos, G. and A. Baddeley. "The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology." *Neuroscience* 2006;139(1): 5-21.

Rossato, J. I., C. G. Zinn, C. Furini, L. R. Bevilaqua, J. H. Medina, M. Cammarota and I. Izquierdo. "A link between the hippocampal and the striatal memory systems of the brain." *An Acad Bras Cienc* 2006;78(3): 515-523.

Santangelo, G., C. Vitale, L. Trojano, D. De Gaspari, L. Bilo, A. Antonini and P. Barone. "Differential neuropsychological profiles in Parkinsonian patients with or without vascular lesions." *Mov Disord* 2010;25(1): 50-56.

Schacter, D. L., N. M. Alpert, C. R. Savage, S. L. Rauch and M. S. Albert. "Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography." *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(1): 321-325.

Shohamy, D. and R. A. Adcock. "Dopamine and adaptive memory." *Trends Cogn Sci* 2010;14(10): 464-472.

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

Shohamy, D., C. E. Myers, S. Grossman, J. Sage, M. A. Gluck and R. A. Poldrack. "Cortico-striatal contributions to feedback-based learning: converging data from neuroimaging and neuropsychology." *Brain* 2004;127(Pt 4): 851-859.

Shohamy, D., C. E. Myers, J. Kalanithi and M. A. "Basal ganglia and dopamine contributions to probabilistic category learning." *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(2): 219-236.

Shohamy, D., C. E. Myers, S. Onlaor and M. A. Gluck. "Role of the basal ganglia in category learning: how do patients with Parkinson's disease learn?" *Behav Neurosci* 2004;118(4): 676-686.

Siebert, R. J., K. D. Taylor, M. Weatherall and D. A. Abernethy. "Is implicit sequence learning impaired in Parkinson's disease? A meta-analysis." *Neuropsychology* 2006;20(4): 490-495.

Smith, J., R. J. Siebert, J. McDowall and D. Abernethy. "Preserved implicit learning on both the serial reaction time task and artificial grammar in patients with Parkinson's disease." *Brain Cogn* 2001;45(3): 378-391.

Snaith, R. P., M. Hamilton, S. Morley, A. Humayan, D. Hargreaves and P. Trigwell. "A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale." *Br J Psychiatry* 1995;167(1): 99-103.

Spigset, O. and C. von Scheele. "Levodopa dependence and abuse in Parkinson's disease." *Pharmacotherapy* 1997;17(5): 1027-1030.

Spreen O., Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. New York;1998: Oxford University Press.

Squire, L. R. "Memory systems of the brain: a brief history and current perspective." *Neurobiol Learn Mem* 2004;82(3): 171-177.

Squire, L. R. and P. Alvarez. "Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective." *Curr Opin Neurobiol* 1995;5(2): 169-177.

Squire, L. R. and S. M. Zola. "Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems." *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(24): 13515-13522.

Squire, L. R. and S. M. Zola. "Amnesia, memory and brain systems." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997;352(1362): 1663-1673.

Stefanova, E. D., V. S. Kostic, L. J. Ziropadja, G. G. Ocic and M. Markovic. "Declarative memory in early Parkinson's disease: serial position learning effects." *J Clin Exp Neuropsychol* 2001;23(5): 581-591.

Steidl, S., S. Mohi-uddin and A. K. Anderson. "Effects of emotional arousal on multiple memory systems: evidence from declarative and procedural learning." *Learn Mem* 2006;13(5): 650-658.

Steyer R., S. P., Notz P., Eid M. "Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Handanweisung." Hogrefe Verlag für Psychologie, 1997.

Storch, A., C. B. Schneider, M. Wolz, Y. Sturwald, A. Nebe, P. Odin, A. Mahler, G. Fuchs, W. H. Jost, K. R. Chaudhuri, R. Koch, H. Reichmann and G. Ebersbach. "Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications." *Neurology* 2013;80(9): 800-809.

Swainson, R., R. D. Rogers, B. J. Sahakian, B. A. Summers, C. E. Polkey and T. W. Robbins. "Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication." *Neuropsychologia* 2000;38(5): 596-612.

Swainson, R., D. SenGupta, T. Shetty, L. H. Watkins, B. A. Summers, B. J. Sahakian, C. E. Polkey, R. A. Barker and T. W. Robbins. "Impaired dimensional selection but intact use of reward feedback during visual discrimination learning in Parkinson's disease." *Neuropsychologia* 2006;44(8): 1290-1304.

Tekin, S. and J. L. Cummings. "Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update." *J Psychosom Res* 2002;53(2): 647-654.

Thobois, S., C. Ardouin, E. Lhomme, H. Klingner, C. Lagrange, J. Xie, V. Fraix, M. C. Coelho Braga, R. Hassani, A. Kistner, A. Juphard, E. Seigneuret, S. Chabardes, P. Mertens, G. Polo, A. Reilhac, N. Costes, D. LeBars, M. Savasta, L. Tremblay, J. L. Quesada, J. L. Bosson, A. L. Benabid, E. Broussolle, P. Pollak and P. Krack. "Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation." *Brain* 2010;133(Pt 4): 1111-1127.

Torack, R. M. and J. C. Morris. "The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia." *Arch Neurol* 1988;45(5): 497-501.

Truong, L. and Yang, L. "Friend or foe? Decoding the facilitative and disruptive effects of emotion on working memory in younger and older adults." *Front Psychol*. 2014;25;5:94.

Tulving, E. "Episodic memory and common sense: how far apart?" *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356(1413): 1505-1515.

Tulving, E. "Episodic memory: from mind to brain." *Annu Rev Psychol* 2002;53: 1-25.

Tulving, E., S. Kapur, F. I. Craik, M. Moscovitch and S. Houle. "Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings." *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(6): 2016-2020.

Tulving, E. and H. J. Markowitsch. "Memory beyond the hippocampus." *Curr Opin Neurobiol* 1997;7(2): 209-216.

Tulving, E. and H. J. Markowitsch. "Episodic and declarative memory: role of the hippocampus." *Hippocampus* 1998;8(3): 198-204.

Tulving, E. and D. L. Schacter. "Priming and human memory systems." *Science* 1990;247(4940): 301-306.

van Laar, T. "Levodopa-induced response fluctuations in patients with Parkinson's disease: strategies for management." *CNS Drugs* 2003 17(7): 475-489.

Vargha-Khadem, F., D. G. Gadian, K. E. Watkins, A. Connelly, W. Van Paesschen and M. Mishkin. "Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory." *Science* 1997;277(5324): 376-380.

Werheid, K., C. Hoppe, A. Thone, U. Muller, M. Mungersdorf and D. Y. von Cramon. "The Adaptive Digit Ordering Test: clinical application, reliability, and validity of a verbal working memory test." *Arch Clin Neuropsychol* 2002;17(6): 547-565.

Whittington, C. J., J. Podd and S. Stewart-Williams. "Memory deficits in Parkinson's disease." *J Clin Exp Neuropsychol* 2006;28(5): 738-754.

Wilkinson, L. and M. Jahanshahi. "The striatum and probabilistic implicit sequence learning." *Brain Res* 2007;1137(1): 117-130.

Winters, B. D., L. M. Saksida and T. J. Bussey. "Implications of animal object memory research for human amnesia." *Neuropsychologia* 2010;48(8): 2251-2261.

Witt, K., C. Daniels, V. Daniel, J. Schmitt-Eliassen, J. Volkmann and G. Deuschl. "Patients with Parkinson's disease learn to control complex systems-an indication for intact implicit cognitive skill learning." *Neuropsychologia* 2006;44(12): 2445-2451.

Yamadori, A., T. Yoshida, E. Mori and H. Yamashita. "Neurological basis of skill learning." *Brain Res Cogn Brain Res* 1996;5(1-2): 49-54.

Yin, H. H. and B. J. Knowlton. "The role of the basal ganglia in habit formation." *Nat Rev Neurosci* 2006;7(6): 464-476.

Zgaljardic, D. J., J. C. Borod, N. S. Foldi and P. Mattis. "A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry." *Cogn Behav Neurol* 2003;16(4): 193-210.

Zgaljardic, D. J., N. S. Foldi and J. C. Borod. "Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and clinicopathological contributions." *J Neural Transm* 2004;111(10-11): 1287-1301.

7. Anhang

7.1. Wahrscheinlichkeitsverteilung der Kartenpräsentationen des nicht-deklarativen Teils

Tabelle 8: Verteilung und die Frequenz der Wahrscheinlichkeiten des nicht-deklarativen Teils des „Wettervorhersage-Paradigmas“

Symbolwahrscheinlichkeit in % für Sonne				Frequenz	Sonne	Regen	Gesamtwahrscheinlichkeit für Sonne bei der Präsentation der Karten
79	61	39	21				
1	1	0	0	4	4	0	1.00
1	1	1	0	3	3	0	1.00
1	0	0	0	4	3	1	0.75
0	1	0	0	4	3	1	0.75
1	1	0	1	3	2	1	0.66
1	0	1	0	3	2	1	0.66
1	0	0	1	4	2	2	0.50
0	1	1	0	4	2	2	0.50
1	0	1	1	3	1	2	0.33
0	1	0	1	3	1	2	0.33
0	0	1	0	4	1	3	0.25
0	0	0	1	4	1	3	0.25
0	1	1	1	3	0	3	0.00
0	0	1	1	4	0	4	0.00
Gesamt				50	25	25	

7.2. „Wettervorhersage-Test“: Deklarativer Teil

Die 16 Fragen des deklarativen Teils des „Wettervorhersage-Paradigmas“ werden im Folgenden dargestellt.

1. Zwischen welchen Zuständen haben Sie in dem vorangegangenen Test anhand der Karten entscheiden sollen?

- a) zwischen Schnee und Hagel
- b) zwischen Regen und Schnee
- c) zwischen Sonne und Regen**
- d) zwischen Kuchen und Brot

2. Welche Karte kam im Test vor?

- a) Karte mit Sternen
- b) Karte mit Kreisen**
- c) Karten mit Blumen
- d) Karte mit Gesichtern

3. Welche Farbe hatte der Bildschirmhintergrund, auf dem die Karten abgebildet waren?

- a) gelb
- b) rot
- c) weiß
- d) schwarz**

4. Welche Farbe hatte der Hintergrund des Bildschirms im oberen Teil des Bildschirms, wo immer der Text stand?

- a) gelb
- b) weiß
- c) blau-grün**
- d) schwarz

5. Wie viele Quadrate waren auf der Karte mit den Quadraten?

- a) 2
- b) 4
- c) 7**
- d) 9

6. Wie viele Rauten hatte die Rautenkarte?

- a) 2
- b) 3

- c) 8
- d) 13**

7. Welches Symbol war auf dem Regenbild?

- a) Blitz**
- b) Berge
- c) Haus
- d) Schneemann

8. Wie oft haben Sie zwischen Sonne und Regen entscheiden müssen (Zahl der Einzeltests)?

- a) 35
- b) 70
- c) 150**
- d) 300

9. Wo auf dem Bildschirm befanden sich die Karten, der Text und die Symbole für Sonne und Regen?

- a) Text unten- Sonne/Regen oben- Karten in der Mitte
- b) Text oben- Sonne/Regen unten- Karten in der Mitte
- c) Text in der Mitte- Sonne/Regen unten- Karten oben**
- d) **Text oben- Sonne/Regen in der Mitte- Karten unten**

10. Welche Bedeutung hatten die Töne in dem Test?

- a) hoher Ton: richtig geraten**
- b) tiefer Ton: richtig geraten
- c) hoher Ton: Sonne
- d) hoher Ton: Regen

11. Welcher Text kam als Information im Test vor (Genauer Wortlaut!)?

- a) Wenn Sie Sonne wählen, haben Sie richtig gewählt!
- b) Sie haben sich eine kleine Pause verdient!**
- c) Nach dem Signalton schaltet der Computer ab.

d) Bitte denken Sie lange darüber nach, ob es Sonne gibt!

12. Welcher Text kam als Information im Test vor (Genauer Wortlaut!)?

- a) Lernen Sie mithilfe Ihrer Erfahrung das Wetter vorausszusagen!
- b) Wie war das Wetter von gestern?
- c) Lernen Sie mithilfe von 12 Karten das Wetter vorausszusagen!
- d) Sie sollen mit diesem Test lernen, anhand von 4 Karten das Wetter vorausszusagen!**

13. Welcher Text kam als Information im Test vor (Genauer Wortlaut!)?

- a) Wenn Sie denken, dass sie Regen bedeuten, drücken Sie F12!**
- b) Wenn Sie denken, dass sie Regen bedeuten, drücken Sie X!
- c) Wenn Sie denken, dass sie Regen bedeuten, drücken Sie die Maustaste!
- d) Wenn Sie denken, dass sie Regen bedeuten, sagen Sie „Regen“!

14. Welcher Text kam als Information im Test vor (Genauer Wortlaut!)?

- a) Sonne war nicht richtig, aber das macht nichts.
- b) Sonne war richtig. Gratuliere! Gut gemacht!**
- c) Sonne war besser als Regen.
- d) Sonne war die bevorzugte Lösung.

15. Welcher Text kam als Information im Test vor (Genauer Wortlaut!)?

- a) Regen war häufiger als Sonne.
- b) Regen war nicht verkehrt.
- c) Regen wäre richtig gewesen! Falsch geraten.**
- d) Regenschauer und Gewitter wurden vorhergesagt.

16. Wie haben Sie das Wetter anhand von Karten vorhergesagt (Strategie und Lösungsweg)?

- a) Bestimmt Karten bedeuten immer Regen.
- b) Es gab festgelegte Serien von Sonne und Regen.
- c) Ich habe zufällig die Tasten F1 und F12 gedrückt.

- d) Die verschiedenen Karten hatten verschiedene Vorhersagekräfte für Sonne oder Regen.

7.3. Zeitlicher Ablauf der ersten Testsitzung

Tabelle 9: Zeitlicher Ablauf der ersten Testsitzung

Funktion	Tests	Dauer in Minuten
Aufklärung	Einverständniserklärung	10
Erhebung allgemeiner Daten	Krankheitsdauer Medikamente Weitere Erkrankungen Ausbildungsdauer	10
Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien	MDRS MWT-B BDI MADRS	10 10 10 10
Motorik	UPDRS	10
Kognitive Funktionen	Wettervorhersagetest RAVLT DOT	30 10 10
Affekt	BAI SHAPS BSI MDBF	10 5 15 10
Gesamt		160

7.4. Individuelle Lernkurven des „Wettervorhersage-Tests“

Tabelle 10: Individuelle Lernkurven des „Wettervorhersage-Tests“, MED-OFF und MED-ON jedes Blocks, sowie der Vergleich von Block 4 und Block 5 zu Block 1. Verschlechterung >1<2 Standardabweichung (SD; ↓), Verschlechterung >2 Standardabweichungen (↓↓), Verbesserung >1<2SD (↑), Verbesserung >2SD (↑↑), keine Veränderung > 1 SD (=)

Patient Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
OFF vs. ON																				
Block 1	↓	=	↑	=	=	↑	=	=	=	=	↑	=	=	=	=	=	=	↑	↓	=
Block 2	=	↑	↓	↓	=	=	=	=	=	↓	=	=	=	=	=	=	=	↑	=	↑↑
Block 3	=	=	=	=	=	=	=	=	↓	=	=	=	=	=	↓	=	=	↑↑	↓	↑
Block 4	=	↓	=	↑	↑	=	↑	=	=	=	↑	=	↑	=	=	=	↑	↑	=	↑
Block 5	=	=	=	=	↑↑	=	=	=	↓	=	=	↓	=	=	=	↓	=	=	↓↓	=
Block 4 vs.1																				
ON	=	↑	=	↓	=	=	=	=	↑	=	=	↑↑	=	=	=	=	=	=	=	↓
OFF	=	=	=	=	=	↓	=	=	↑	=	=	↑	↑↑	=	=	=	↑↑	=	=	=
Block 5 vs. 1																				
ON	=	↑	↑	=	↓	=	=	=	↑	=	↑	↑	=	=	=	↑↑	↑	↑	=	=
OFF	↑	↑	=	=	↑	=	=	=	=	=	=	=	↑	↓	↓	=	↑	=	↓	=

7.5. Korrelationsanalyse

Tabelle 11: Korrelation nach Spearman: Vergleiche der Blöcke 1-5 des Wettervorhersage-Tests mit weiteren Tests zur Kognition (RAVLT, DOT) und Affekt (BAI, SHAPS, BSI, MDBF) der Patienten im MED-OFF; $p < 0,05$ (Korrelationskoeffizient r)

Variable OFF	Block 1	Block 2	Block 3	Block 4	Block 5
RAVLT	0,963 (0,011)	0,644 (0,110)	0,784 (0,065)	0,962 (0,012)	0,753 (-0,075)
DOT	0,786 (0,065)	0,594 (0,127)	0,352 (-0,220)	0,356 (0,218)	0,537 (-0,147)
BAI	0,153 (-0,332)	0,255 (-0,267)	0,331 (0,229)	0,152 (-0,332)	0,329 (-0,230)
SHAPS	0,356 (0,218)	0,701 (0,092)	0,060 (0,428)	0,843 (0,047)	0,068 (0,416)
BSI					
- gesamt	0,593 (-0,127)	0,305 (-0,241)	0,306 (0,241)	0,067 (-0,418)	0,351 (-0,220)
- Somatisierung	0,530 (-0,149)	0,429 (-0,107)	0,097 (0,381)	0,657 (-0,106)	0,633 (0,114)
- Zwanghaftigkeit	0,530 (-0,149)	0,429 (-0,107)	0,097 (0,381)	0,657 (-0,106)	0,633 (0,114)
- Unsicherheit	0,944 (0,017)	0,630 (0,115)	0,078 (0,403)	0,293 (-0,248)	0,188 (-0,307)
- Depression	0,975 (-0,007)	0,551 (0,142)	0,156 (0,329)	0,267 (-0,261)	0,908 (-0,028)
- Ängstlichkeit	0,340 (-0,225)	0,219 (-0,288)	0,136 (0,345)	0,003 (-0,637)	0,125 (-0,355)
- Aggressivität	0,144 (-0,339)	0,208 (-0,294)	0,811 (0,057)	0,000 (-0,727)	0,020 (-0,514)
- Phobie	0,186 (-0,309)	0,249 (-0,270)	0,899 (0,030)	0,102 (-0,376)	0,064 (-0,422)
- Paranoia	0,605 (0,123)	0,734 (-0,081)	0,329 (0,230)	0,491 (-0,164)	0,286 (-0,251)
- Psychotizismus	0,737 (-0,080)	0,589 (-0,129)	0,928 (0,020)	0,128 (-0,352)	0,361 (-0,216)
- Zusatz	0,514 (-0,155)	0,136 (-0,345)	0,586 (0,130)	0,412 (-0,194)	0,861 (-0,042)

MDBF

- gesamt	0,286 (0,251)	0,307 (0,240)	0,488 (-0,165)	0,189 (0,306)	0,454 (0,178)
- GS	0,194 (0,303)	0,052 (0,440)	0,954 (0,014)	0,088 (0,391)	0,321 (0,234)
- WM	0,760 (0,073)	0,807 (0,0058)	0,306 (-0,241)	0,573 (0,134)	0,928 (-0,022)
- RU	0,027 (0,495)	0,652 (0,108)	0,702 (-0,091)	0,237 (0,277)	0,223 (0,285)

Tabelle 12: Korrelation nach Spearman: Vergleiche der Blöcke 1-5 des Wettervorhersage-Tests mit weiteren Tests zur Kognition (RAVLT, DOT) und Affekt (BAI, SHAPS, BSI, MDBF) der Patienten im MED-ON; $p < 0,05$ (Korrelationskoeffizient r)

Variable ON	Block 1	Block 2	Block 3	Block 4	Block 5
RAVLT	0,629 (-0,115)	0,375 (0,210)	0,439 (0,184)	0,126 (0,354)	0,573 (-0,134)
DOT	0,795 (-0,062)	0,457 (0,176)	0,287 (0,250)	0,011 (0,555)	0,692 (0,094)
BAI	0,902 (0,029)	0,700 (-0,092)	0,304 (0,242)	0,616 (0,120)	0,410 (0,195)
SHAPS	0,607 (0,122)	0,351 (-0,220)	0,876 (-0,037)	0,485 (0,166)	0,630 (0,115)
BSI					
- gesamt	0,985 (0,005)	0,530 (-0,149)	0,640 (0,118)	0,704 (0,090)	0,155 (0,330)
- Somatisierung	0,852 (-0,044)	0,347 (-0,220)	0,939 (-0,018)	0,711 (-0,088)	0,491 (0,164)
- Zwanghaftigkeit	0,730 (0,082)	0,401 (-0,199)	0,935 (0,019)	0,781 (0,066)	0,548 (0,143)
- Unsicherheit	0,768 (-0,070)	0,806 (-0,059)	0,315 (0,237)	0,438 (0,184)	0,215 (0,290)
- Depression	0,933 (-0,020)	0,135 (-0,346)	0,927 (-0,022)	0,511 (0,156)	0,924 (-0,023)
- Ängstlichkeit	0,560 (-0,139)	0,786 (-0,065)	0,526 (0,151)	0,770 (0,070)	0,624 (0,117)
- Aggressivität	0,127 (-0,353)	0,947 (-0,016)	0,033 (0,478)	0,039 (0,464)	0,050 (0,444)
- Phobie	0,466 (-0,173)	0,714 (0,087)	0,589 (0,128)	0,620 (-0,118)	0,548 (0,143)
- Paranoia	0,593 (-0,127)	0,329 (-0,230)	0,291 (0,249)	0,519 (0,153)	0,019 (0,518)
- Psychotizismus	0,636 (-0,113)	0,035 (-0,230)	0,465 (0,173)	0,464 (0,174)	0,717 (0,087)
- Zusatz	0,731 (-0,082)	0,871 (0,039)	0,525 (0,151)	0,915 (0,026)	0,080 (0,401)

MDBF

- gesamt	0,332 (0,229)	0,172 (0,318)	0,454 (-0,170)	0,493 (-0,163)	0,114 (-0,365)
- GS	0,124 (0,355)	0,123 (0,357)	0,189 (-0,306)	0,331 (-0,229)	0,391 (-0,203)
- WM	0,448 (0,180)	0,315 (0,237)	0,985 (-0,005)	0,441 (-0,183)	0,132 (-0,349)
- RU	0,567 (0,136)	0,092 (0,387)	0,364 (-0,214)	0,375 (-0,208)	0,118 (-0,361)

7.6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hannah Fuhrer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Auswirkungen von L-Dopa auf nicht-deklarative und deklarative Gedächtnisprozesse“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

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

Ort, Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Hannah Fuhrer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Fuhrer H, Kupsch A, Hälbig TD, Kopp UA, Scherer P, Gruber D. Levodopa inhibits habit-learning in Parkinson's disease. J Neural Transm. 2014 Feb;121(2):147-51.

Beitrag im Einzelnen:

Durchführung der Testungen der Patienten und gesunden Probanden, statistische Auswertung, Anteil an gemeinsamer schriftlicher Verfassung der Publikation

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

7.7. Curriculum Vitae

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

7.8. Publikationsliste

Fuhrer H, Kupsch A, Hälbig TD, Kopp UA, Scherer P, Gruber D. Levodopa inhibits habit-learning in Parkinson's disease. J Neural Transm. 2014 Feb;121(2):147-51.

7.9. Danksagung

Ich danke den Menschen, die an der Erstellung meiner Dissertation Teilhabe hatten. Hiermit möchte ich mich besonders bei Frau Dr. Doreen Gruber und Herrn Professor Dr. Andreas Kupsch herzlich bedanken, die mich während meines Werdegangs und über die langjährige Entstehungsphase dieser Arbeit begleitet und mich mit konstruktiven, hilfreichen Anregungen stets tatkräftig unterstützt haben. Ich danke euch für die bereichernde Zusammenarbeit.

Den teilhabenden Probanden möchte ich für ihre Mühen und Hilfe bei Entstehung der Arbeit danken.

Ein besonderen Dank möchte ich an meine Eltern richten: ohne eure fortdauernde uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung wäre die Entstehung dieser Arbeit so nicht möglich gewesen. Ich danke euch sehr herzlich für alles!!