

**DIFFERENZIALDIAGNOSTISCHE BEWERTUNG NEUROPSYCHOLOGISCHER  
STÖRUNGSPROFILE BEI BASALGANGLIEN-ERKRANKUNGEN  
MIT AKINETISCH-RIGIDER SYMPTOMATIK**

**DISSERTATION**

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium  
(Dr. rer. nat.),

genehmigt durch

die Fakultät für Naturwissenschaften  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

von                   Diplom-Psychologin Inka S. Eisfeld  
geboren am       13.04.1973           in Hannover

Gutachter:       Prof. Dr. Thomas F. Münte  
                  Prof. Dr. Claus-Werner Wallesch  
                  Prof. Dr. Dr. Manfred Herrmann

Eingereicht am:  09.09.2004  
Verteidigung am: 09.03.2005

## INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	4
1. VORBEMERKUNGEN.....	6
2. EINLEITUNG.....	8
3. THEORETISCHER UND EMPIRISCHER HINTERGRUND .....	11
3.1. BASALGANGLIEN.....	11
3.1.1. Anatomie und Biochemie.....	11
3.1.2. Kognitive Funktionen.....	18
3.2. PARKINSONSYNDROME ALS NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN DER BASALGANGLIEN. .....	20
3.2.1. Idiopathisches Parkinsonsyndrom .....	22
3.2.2. Striatonigrale Degeneration.....	33
3.2.3. Progressive supranukleäre Blickparese.....	38
3.2.4. Exkurs: Dopamin und Levodopa (L-Dopa).....	43
3.2.5. Exkurs: Demenz .....	46
3.3. NEUROPSYCHOLOGIE DER PARKINSONSYNDROME .....	47
3.3.1. Neuropsychologische Defizite bei idiopathischem Parkinsonsyndrom .....	47
3.3.1.1. Betroffene Domänen.....	48
3.3.1.2. Frühes versus fortgeschrittenes Stadium.....	54
3.3.1.3. Einfluss von L-Dopa auf kognitive Funktionen .....	57
3.3.2. Unterschiede in neuropsychologischen Leistungsprofilen bei idiopathischem Parkinsonsyndrom, striatonigraler Degeneration und progressiver supranukleärer Blickparese.....	61
3.4. ZUSAMMENFASSENDE BETRACHTUNG DES FORSCHUNGSSTANDES UND IMPLIKATIONEN FÜR DIE VORLIEGENDE STUDIE.....	67
4. DARSTELLUNG DER UNTERSUCHUNG.....	69
4.1. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN.....	69
4.2. METHODIK.....	72
4.2.1. Auswahlkriterien und Stichprobenbeschreibung .....	72
4.2.2. Untersuchungsdurchführung .....	74
4.2.3. Untersuchungsbereiche und –verfahren .....	74
4.2.3.1. Testauswahl .....	74
4.2.3.2. Neuropsychologische Testverfahren.....	76
4.2.3.3. Parallelversion bei der Nachuntersuchung.....	85
4.2.4. Zusammenfassung der neuropsychologischen Testvariablen.....	87
4.2.5. Operationalisierung von Beeinträchtigung in neuropsychologischen Funktionsbereichen und Dichotomisierung .....	89
4.2.6. Datenanalysestrategien und statistisches Prozedere.....	89
4.3. ERGEBNISSE .....	92
4.3.1. Beschreibung und Vergleich der Untersuchungsgruppen .....	92

4.3.1.1.	Demographische Merkmale .....	92
4.3.1.2.	Klinische Merkmale.....	95
4.3.2.	Neuropsychologische Profilvergleiche .....	98
4.3.2.1.	Vergleiche zwischen Kontrollstichprobe und Patienten .....	98
4.3.2.2.	Vergleiche zwischen den einzelnen Patientengruppen .....	100
4.3.2.2.1.	Domäne: Aufmerksamkeit.....	100
4.3.2.2.2.	Domäne: Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisfunktionen .....	105
4.3.2.2.3.	Domäne: Lern- und Neugedächtnisfunktionen .....	106
4.3.2.2.4.	Domäne: Visuell-räumliche und –konstruktive Funktionen .....	108
4.3.2.2.5.	Domäne: Exekutivfunktionen.....	110
4.3.2.2.6.	Klinische Relevanz der Beeinträchtigungen in den einzelnen neuropsychologischen Domänen .....	112
4.3.2.2.7.	Übersicht über Patientengruppen-Leistungsprofile.....	115
4.3.2.2.8.	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Patientengruppen Vergleiche .....	118
4.3.2.3.	„de novo“-Parkinson-Patienten prä und post L-Dopa .....	119
4.3.3.	Untersuchung von Einflussfaktoren .....	122
4.3.3.1.	Einfluss demographischer und klinischer Variablen auf neuropsychologische Testwerte.....	122
4.3.3.2.	Geschlechtsspezifische neuropsychologische Leistungsprofile.....	125
4.3.3.3.	Differenzierung der Hemiparkinson-Patienten.....	127
4.3.4.	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse .....	130
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>135</b>
5.1.	METHODISCHE UND INHALTLICHE EINSCHRÄNKUNGEN.....	135
5.2.	NEUROPSYCHOLOGISCHES STÖRUNGSPROFIL VON PATIENTEN MIT AKINETISCH-RIGIDEN PARKINSONSYNDROMEN .....	137
5.3.	UNTERSCHIEDE IN NEUROPSYCHOLOGISCHEN PROFILEN ZWISCHEN PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHEM PARKINSONSYNDROM, STRIATONIGRALER DEGENERATION UND PROGRESSIVER SUPRANUKLEÄRER BLICKPARESE.....	139
5.4.	„DE NOVO“-PARKINSON-PATIENTEN UND DER EINFLUSS VON L-DOPA AUF DIE NEUROPSYCHOLOGISCHEN LEISTUNGEN .....	147
5.5.	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN AUSMAß BZW. LOKALISATION DER NEURODEGENERATION BEI DEN VERSCHIEDENEN PARKINSONSYNDROMEN UND NEUROPSYCHOLOGISCHEN BEEINTRÄCHTIGUNGEN .....	149
<b>6.</b>	<b>KLINISCHE IMPLIKATIONEN UND FORSCHUNGSPERSPEKTIVEN.....</b>	<b>152</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>155</b>
<b>ANHANG .....</b>		<b>181</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

β-CIT- [ <sup>18</sup> F]	[ <sup>123</sup> I] 2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-Iodophenyl)tropan <sup>18</sup> Fluoro
ACh	Acetylcholin
BA	Brodmann-Areal
BADS	Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BQSS	Boston Qualitative Scoring System
BSIZ	bulbospinale inhibitorische Zone
CFT	Complex-Figure-Test (Rey-Osterrieth-Figur)
CM	Nucleus centromedianus (Thalamus)
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
D1	Dopamin-D1-Rezeptorfamilie
D2	Dopamin-D2-Rezeptorfamilie
DA	Dopamin
DBS	deep brain stimulation (Tiefenhirnstimulation)
EMA	extrapyramidales Mittelhirnareal
FDG	Fluoro-Deoxyglukose
FWT	Farb-Wort-Test
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GLU	Glutamat
GPe	Globus pallidus externus
GPI	Globus pallidus internus
HP	Hemiparkinson-Syndrom
IBZM-	[ <sup>123</sup> I] Iodobenzamid
KFA	Konfigurationsfrequenzanalyse
KG	Kontrollgruppe
KHK	koronare Herzkrankheit
L-HP	links betontes Hemiparkinson-Syndrom
LPS	Leistungsprüfsystem
M	Mittelwert
MAO-A	Monoaminoxidase Isoenzym A
MAO-B	Monoaminoxidase Isoenzym B
MCST	Modified Card Sorting Test
MD	Median
MMSE	Mini-Mental-State-Examination
MSA	Multisystematrophie
N. PP	Nucleus pedunculo pontinus
N. ST	Nucleus subthalamicus
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PD	Parkinson's disease (idiopathisches Parkinsonsyndrom, Morbus Parkinson)
PD-dn	Parkinson's disease „de novo“ [vor dopaminergem Behandlung]

PET	Positron Emission Tomography
PSP	progressive supranuclear palsy (progressive supranukleäre Blickparese, Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom)
R-HP	rechts betontes Hemiparkinson-Syndrom
SD	Standardabweichung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SND	striatonigrale Degeneration
SNpc	Substantia nigra pars compacta
SNpr	Substantia nigra pars reticulata
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TIA	transitorische ischämische Attacke
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VA	Nucleus ventralis anterior (Thalamus)
VL	Nucleus ventralis lateralis (Thalamus)
WMS-R	Wechsler-Memory-Scale Revised
ZNS	Zentralnervensystem

## 1. VORBEMERKUNGEN

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen meiner klinisch-neuropsychologischen Tätigkeit in der Sektion Neuropsychologie der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Magdeburg. Aus organisatorischen Gründen, insbesondere aufgrund der teilweise seltenen Erkrankungsbilder, fand die Rekrutierung der Patienten über die Stationen und Ambulanzen sowohl der Klinik für Neurologie als auch der Klinik für Neurologie II statt.

Für die Ermöglichung dieser Arbeit im Rahmen meiner klinischen Tätigkeit möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. Herrmann und Herrn Prof. Dr. Wallesch danken. Auch wenn der Weg dieser Arbeit mit einigen Richtungsänderungen verbunden war, so ist er, dank dieser Herren, hürdenfrei geblieben.

Aufgrund der geringen Prävalenzraten bei den atypischen Parkinsonsyndromen waren die kontinuierlichen Benachrichtigungen über Patient/innen durch die ärztlichen Kolleg/innen besonders hilfreich. In diesem Sinne möchte ich mich herzlich bei den Ärzt/innen der Stationen bedanken, insbesondere bei Herrn OA Dr. Bartels der Klinik für Neurologie sowie bei den Herren Dr. Eckert und Dr. Schiltz der Klinik für Neurologie II. Die reibungslose Rekrutierung der Kontrollprobanden ist ebenfalls der Kooperation mit Herrn Dr. Eckert zu verdanken.

Für die fachliche und motivationale Unterstützung bedanke ich mich ganz besonders bei meinen neuropsychologischen Kolleginnen: Ohne die Entlastung durch Frau Dipl.-Psych. Heimann und Frau Dr. Ebert von der klinischen Arbeit wäre die Fertigstellung dieser Dissertation deutlich verzögert worden. An dieser Stelle zudem ein ganz offizieller Dank an Frau Dr. Ebert für die Rückzugsmöglichkeit in ihrem Büro für die Dauer der „heißen“ Schreibphase und bei Frau Dipl.-Psych. Heimann für das kontinuierliche moralische Aufbauen v.a. an späten Nachmittagen. Ein herzlicher Dank geht an Frau Dr. Wachowius und Frau Dr. Grubich für ihre Zuversicht in das Gelingen dieses Promotionsvorhabens sowie ihre geduldigen und hilfreichen Kommentare zu dem Manuskript.

Ein besonderer Dank gilt den Personen, die sich für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben: den Gesunden, da sie auch ohne finanzielle Vergütung ein Hinterfragen ihrer kognitiven Fähigkeiten in Kauf genommen haben, und natürlich den Patient/innen, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Hierbei sind insbesondere die Patient/innen hervorzuheben, die die neuropsychologische Untersuchung sogar zweimal stoisch durchexerzierten.

Der analytischen Denkweise meines Lebenspartners, Holger Röhrscheidt, hat es die vorliegende Arbeit zu verdanken, nicht in (wiederholten) Anfällen von Multi-Tasking an der Begleitsymptomatik Überforderung untergegangen zu sein. Vielen Dank für die Ruhe, den Freizeitausgleich und die konstruktive Auseinandersetzung mit dem Fisch-fremden Thema der Parkinsonsyndrome.

Meinen Eltern und Schwestern danke ich dafür, dass sie zu den richtigen Zeitpunkten die nötigen Impulse gesetzt haben (anfangs anschubsen und zum Schluss laufen lassen). Meinen Freunden, insbesondere promovierenden Leidensgenossinnen, vielen Dank für ihre vielfältige Unterstützung, u.a. den Fernleih-Service in dringenden Notfällen und ihr Verständnis in Phasen der Einigelung. An Ruth einen besonderen Dank für das letzte Korrekturlesen.

Aus praktischen Gründen werden in der vorliegenden Arbeit jeweils geschlechtsunspezifische Formulierungen verwendet. Wenn es also nicht explizit erwähnt wird, beinhalten „Patienten“ oder „Autoren“ jeweils Frauen und Männer.

## 2. EINLEITUNG

Neurodegenerative Erkrankungen der Basalganglien mit akinetisch-rigider Symptomatik stellen aufgrund des Symptomkomplexes mit motorischen Einschränkungen, autonomen Störungen und spezifischen kognitiven sowie affektiven Auffälligkeiten, zudem aufgrund des progredienten Charakters dieser Erkrankungen hohe Anforderungen an die medizinische und psychosoziale Behandlung bzw. Begleitung der Patienten und ihrer Angehörigen. Die akkurate Diagnose beim Vorliegen eines Parkinsonsyndroms spielt nicht nur im Rahmen klinischer Forschung eine wichtige Rolle, sondern ist für die therapeutische Herangehensweise und prognostische Einschätzung der betroffenen Patienten entscheidend. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund zu betrachten, dass sich die atypischen Parkinsonsyndrome wie striatonigrale Degeneration (SND) oder progressive supranukleäre Blickparese (engl. progressive supranuclear palsy, PSP; synonym: Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom) pharmakologischen Interventionen zumeist entziehen (Hughes, Colosimo, Kleedorfer, Daniel & Lees, 1992a; Kompoliti, Goetz, Litvan, Jellinger & Verny, 1998). Eine frühe Differenzialdiagnose von Parkinsonsyndromen wird daher angestrebt, um Patienten und Angehörige besser aufklären und Therapien sowie Alltags-flankierende Maßnahmen anpassen zu können.

Auch wenn sich im weiteren Verlauf der Parkinson-Erkrankungen typische Symptome der akinetisch-rigiden Syndrome herauskristallisieren und so zu einer endgültigen, wenn auch zunächst nur klinischen Diagnosestellung führen, stellen die Frühstadien dieser Erkrankungen oftmals schwer zu differenzierende Symptombilder dar, die einer Zuordnung zu den Syndromentitäten (im Fall der vorliegenden Arbeit: idiopathisches Parkinsonsyndrom (engl. Parkinson's disease, PD), striatonigrale Degeneration (SND) und progressive supranukleäre Blickparese (PSP)) entgegen stehen.

Neben den Kardinalsymptomen der verschiedenen Parkinsonsyndrome (siehe Abschnitte 3.2.1, 3.2.2 und 3.2.3) und den hirnmorphologischen Korrelaten aus der zerebralen Bildgebung stellen neuropsychologische Befunde eine wichtige Ergänzung des diagnostischen Instrumentariums dar, da Parkinsonsyndrome mit spezifischen neuropsychologischen Störungsprofilen assoziiert sind (Albert, Feldman & Willis, 1974; Brown & Marsden, 1988; Cummings, 1986). Unterschiede in den neuropsychologischen Störungsprofilen, wenn auch teilweise nur subtil, werden auf die verschiedenen neuropathologischen Ausprägungen und die zugrundeliegenden Pathomechanismen der Syndrome zurückgeführt (z.B. Robbins et al., 1994). Bezüglich der Art und des Ausmaßes der neuropsychologischen Defizite bei den verschiedenen Parkinsonsyndromen bestehen teilweise kontroverse Meinungen. Im Frühstadium vom idiopathischen Parkinsonsyndrom werden überwiegend exekutive Dysfunktionen beschrieben, die sich als Planungs- und Strategiedefizite negativ auf mnestiche Funktionen sowie visuo-räumliche Leistungen auswirken können (Levin & Katzen, 1995). Einige Autoren betonen die Frontalhirn-assoziierte Komponente der Defizite (Lees & Smith, 1983) bzw. bezeichnen diese als frontostriatale Demenz (Robbins et al., 1994); andere Autoren führen die Defizite auf eine zugrundeliegende subkortikale Demenz zurück (Albert et al., 1974; Brown &

Marsden, 1990). Vereinzelt werden relativ fokale neuropsychologische Störungen wie z.B. visuo-räumliche beschrieben (Boller et al., 1984).

Zwischen den verschiedenen Parkinsonsyndromen werden spezifische Profile betont (Monza et al., 1998; Soliveri et al., 2000), wobei Patienten mit PSP die stärksten neuropsychologischen Beeinträchtigungen aufweisen und zwischen Patienten mit PD und SND kaum ein Unterschied zu verzeichnen sein soll (Pillon, Dubois & Agid, 1996). Es ist unklar, inwiefern die Variabilität der neuropsychologischen Störungsprofile nicht auch eine Auswirkung unreiner Patientenkollektive sein könnte. Problematisch an neuropsychologischen Studien ist oftmals, dass die Parkinsonsyndrome nur klinisch diagnostiziert werden können, eine histopathologische Untersuchung post mortem jedoch die Diagnose erst sichert.

Auch wenn bereits in mehreren Studien zu den drei akinetisch-rigiden Parkinsonsyndromen eine neuropsychologisch-differenzialdiagnostische Herangehensweise gewählt wurde, ist die Befundlage weiterhin unbefriedigend und als unvollständig zu betrachten, da entweder nur einzelne neuropsychologische Funktionsbereiche untersucht wurden (Lange et al., 2003; Robbins et al., 1994) oder aber auf eine zwar breit gefächerte neuropsychologische Diagnostik geachtet wurde, diese jedoch die Untersuchungsbereiche nur spärlich abdeckte (Monza et al., 1998; Soliveri et al., 2000).

Die vorliegende Studie dient dazu, den Erkenntnisstand über mögliche Unterschiede in neuropsychologischen Störungsprofilen bei den drei akinetisch-rigiden Parkinsonsyndromen zu erweitern und dabei insbesondere differenzialdiagnostische Merkmale zwischen idiopathischen und atypischen Parkinsonsyndromen herauszuarbeiten. Als Korrelat der neuropsychologischen Beeinträchtigungen wird eine Störung in striato-nigral-thalamo-kortikalen Funktionskreisläufen aufgrund eines Dopamin-Neuronen-Untergangs in der Substantia nigra pars compacta und konsekutivem Dopamin-Mangel im Striatum diskutiert, wobei das Ausmaß der neurodegenerativen Pathologie bei den Parkinsonsyndromen unterschiedlich ausgeprägt ist (Eckert et al., 2004; Perl, 1998). Zusätzlich zu Syndrom-spezifischen Auswertungen mit Hilfe einer ausführlichen Untersuchung multipler neuropsychologischer Funktionsbereiche mit Schwerpunkt auf Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen sollen innerhalb des PD-Patientenkollektivs genauere Unterscheidungen zwischen behandelten und „de novo“-Patienten (unbehandelten) dazu dienen, frühe Parkinson-typische Beeinträchtigungen aufzudecken. Darüber hinaus soll durch eine Nachuntersuchung der „de novo“-Patienten unter dopaminergem Medikation mit L-Dopa der Einfluss von L-Dopa bzw. Dopamin auf neuropsychologische Funktionen abgeschätzt werden.

In Kapitel 3 der vorliegenden Arbeit wird der theoretische Hintergrund zu der neuropsychologischen Studie dargestellt. Nach einem Überblick über die Basalganglien-Strukturen und –Funktionen (Abschnitt 3.1) folgt eine Darstellung der drei akinetisch-rigiden Parkinsonsyndrome (Abschnitt 3.2), wobei verschiedene Aspekte hervorgehoben werden, die für das Verständnis der vorliegenden Untersuchung wichtig erscheinen. Dabei werden kurz die neurodegenerativen Veränderungen und, soweit bekannt, die zugrundeliegende Ätiopathologie

erläutert. Klinisches Krankheitsbild, Diagnostik und aktuelle Diagnosekriterien sowie Therapieansätze werden für alle drei Syndrome dargestellt. Im Abschnitt 3.3 wird auf die neuropsychologischen Leistungsprofile der drei Syndrome nach aktuellem Forschungsstand eingegangen. Kapitel 4 dient der Darstellung der eigenen Untersuchung. In Kapitel 5 werden die Untersuchungsergebnisse diskutiert und in Zusammenhang mit dem aktuellen Forschungsstand gesetzt. In Kapitel 6 werden klinische Implikationen der vorliegenden Studie aufgezeigt und Forschungsperspektiven erörtert.

### 3. THEORETISCHER UND EMPIRISCHER HINTERGRUND

In diesem Kapitel werden die für die vorliegende Studie wichtigen Basalganglien-Erkrankungen idiopathisches Parkinsonsyndrom, striatonigrale Degeneration und progressive supranukleäre Blickparese näher erläutert. Für ein besseres Verständnis der Ursachen und Auswirkungen dieser Erkrankungen werden in Abschnitt 3.1 zunächst die Anatomie und Biochemie (3.1.1) sowie die kognitiven Funktionen (3.1.2) der Basalganglien dargestellt, bevor im Abschnitt 3.2 auf die einzelnen Syndrome eingegangen wird. In Abschnitt 3.3 werden die neuropsychologischen Defizitprofile der Syndrome dargestellt. Abschnitt 3.4 fasst den Forschungsstand zusammen, aus dem sich Implikationen für die vorliegende Studie ergeben.

#### 3.1. Basalganglien

Die Basalganglien bestehen aus einer Gruppe von Strukturen grauer Substanz, die tief im Gehirn unterhalb des Kortex liegen und von Thalamus und Hypothalamus umgeben werden. Aufgrund der hohen Komplexität der Physiologie und Anatomie der Basalganglien ist deren Funktionalität noch nicht vollständig geklärt, wenn auch die Bedeutung einzelner Verbindungen bereits verstanden wird. Die Basalganglien sind mit dem Kortex in neuronalen Schleifen verbunden, in die auch der Thalamus eingebunden ist. Allgemein wird angenommen, dass sie für die Modulation und Bahnung verschiedener motorischer und kognitiver Programme zuständig sind (Albin, Young & Penney, 1989; Brown & Marsden, 1987).

Die Basalganglien werden häufig als oberstes Steuerzentrum des extrapyramidal-motorischen Systems dargestellt, weswegen die Begriffe *extrapyramidale Störung* und Basalganglien-Erkrankung synonym verwendet werden. Bei den sog. extrapyramidalen Störungen treten unwillkürliche Bewegungen und ein insgesamt veränderter Muskeltonus auf; im Gegensatz dazu resultieren Läsionen des pyramidalen Systems in Spastizität und Paresen. Die Trennung in die beiden motorischen Systeme *extrapyramidal* und *pyramidal* entspringt der Vorstellung, dass Bewegungen entweder unwillkürlich oder willkürlich initiiert werden. Diese Annahme gilt mittlerweile als veraltet, da die motorischen Systeme nicht unabhängig voneinander agieren, sondern intensiv miteinander vernetzt sind und Bewegungen gemeinsam kontrollieren (Löschmann & Schulz, 1997). Somit wird der Unterscheidung in ein extrapyramidales und ein pyramidales System lediglich noch eine historische Bedeutung zugesprochen.

##### 3.1.1. Anatomie und Biochemie

Die Basalganglien setzen sich aus fünf Kernen zusammen: Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus (auch Pallidum genannt), Nucleus subthalamicus und Substantia nigra

(Löschmann & Schulz, 1997; Nolte, 1999). Der Nucleus caudatus und das Putamen werden gemeinsam als Striatum bezeichnet. Das Striatum beinhaltet ebenfalls das ventrale Striatum (Flaherty & Graybiel, 1994), also den Teil, der am unteren Ende von Nucleus caudatus und Putamen und hauptsächlich vor der anterioren Commissur liegt. Dazu gehören der Nucleus accumbens und das Tuberculum olfactorium. Häufig wird auch die Amygdala zu den Basalganglien gezählt, da sie direkte Verbindungen insbesondere zum ventralen Teil des Striatum besitzt (Flaherty & Graybiel, 1994); stammesgeschichtlich stammt sie jedoch von der Großhirnrinde ab und wird daher in Lehrbüchern als Bestandteil der Basalganglien abgelehnt (Nolte, 1999; Trepel, 1995).

Nucleus caudatus und Putamen haben einen gemeinsamen embryonalen Ursprung, ein histologisch identisches Erscheinungsbild sowie ähnliche Verbindungen (Nolte, 1999). Sie sind durch Brücken aus grauer Substanz über die Capsula interna hinweg miteinander verbunden. Das Striatum stellt die wichtigste Eingangsstruktur der Basalganglien dar (Löschmann & Schulz, 1997); es erhält topographisch geordnete Projektionen von allen motorischen und sensomotorischen Kortexarealen sowie multimodale sensorische Afferenzen aus den Nuclei intralaminare des Thalamus (Löschmann & Schulz, 1997). Auch wenn Putamen und Nucleus caudatus als Striatum zusammengefasst werden, haben sie dennoch unterschiedliche Funktionen. Das Putamen erhält seinen Input hauptsächlich vom motorischen und sensomotorischen Kortex und projiziert über die Ausgangskerne und den Thalamus zum motorischen und prämotorischen Kortex sowie zum supplementär-motorischen Areal (SMA) zurück (Nolte, 1999). In Verbindung mit bestimmten Bewegungen oder Körperstellungen feuern individuelle Neurone im Putamen (Nolte, 1999). Somit scheint das Putamen eine zentrale Rolle in den motorischen Funktionen der Basalganglien zu spielen. Der Nucleus caudatus erhält den überwiegenden Input von den Assoziationsarealen des Kortex und projiziert über das Pallidum und den Thalamus hauptsächlich auf präfrontale Areale (Nolte, 1999). Nur wenige Neuronen des Nucleus caudatus reagieren auf Bewegungen oder Körperstellungen; vielmehr ist der Nucleus caudatus an kognitiven Funktionen beteiligt (Nolte, 1999). Die limbischen Verknüpfungen des ventralen Striatums deuten auf dessen Rolle in der Initiierung von triebbezogenem Verhalten (Nolte, 1999) und dessen Beteiligung an der Verarbeitung von Belohnungsreizen sowie – zusammen mit Amygdala und orbitofrontalem Kortex – an der Steuerung der Belohnungserwartung hin (Brodal, 1998).

Der Nucleus subthalamicus erhält topographisch orientierte Projektionen vom motorischen und prämotorischen Kortex. Afferent ist er mit dem externen Segment des Globus pallidus verbunden; Efferenzen sendet er zum internen Segment des Globus pallidus und zur Substantia nigra (Löschmann & Schulz, 1997). Im Globus pallidus treffen eine große Anzahl myelinisierter Fasern aufeinander, was zu der namensgebenden bleichen Färbung dieser Struktur führt (Nolte, 1999).

Die Substantia nigra besteht aus zwei Teilen: Die pars compacta enthält die durch das Neuromelanin schwarz pigmentierten dopaminergen Neuronen (Löschmann & Schulz, 1997). Die nicht-dopaminerge pars reticulata ähnelt zytologisch stark dem internen Segment des Glo-

bus pallidus (Löschmann & Schulz, 1997) und kann als caudale Erweiterung des Globus pallidus internus interpretiert werden (Flaherty & Graybiel, 1994). Zusammen bilden Substantia nigra pars reticulata und Globus pallidus internus die wichtigsten Ausgangskerne der Basalganglien mit Projektionen zu den ventro-anteriore und ventro-medialen Teilen des ventro-lateralen Thalamus (Nucleus ventralis anterior, Nucleus ventralis lateralis und Nucleus centromedianus parafasciculus) (Löschmann & Schulz, 1997). Die Substantia nigra pars reticulata sendet zusätzlich absteigende Bahnen zum Colliculus superior und zum Nucleus pedunculopontinus (Löschmann & Schulz, 1997). Für eine ausführliche Darstellung der Basalganglien-Verknüpfungen siehe Abbildung 3-1.

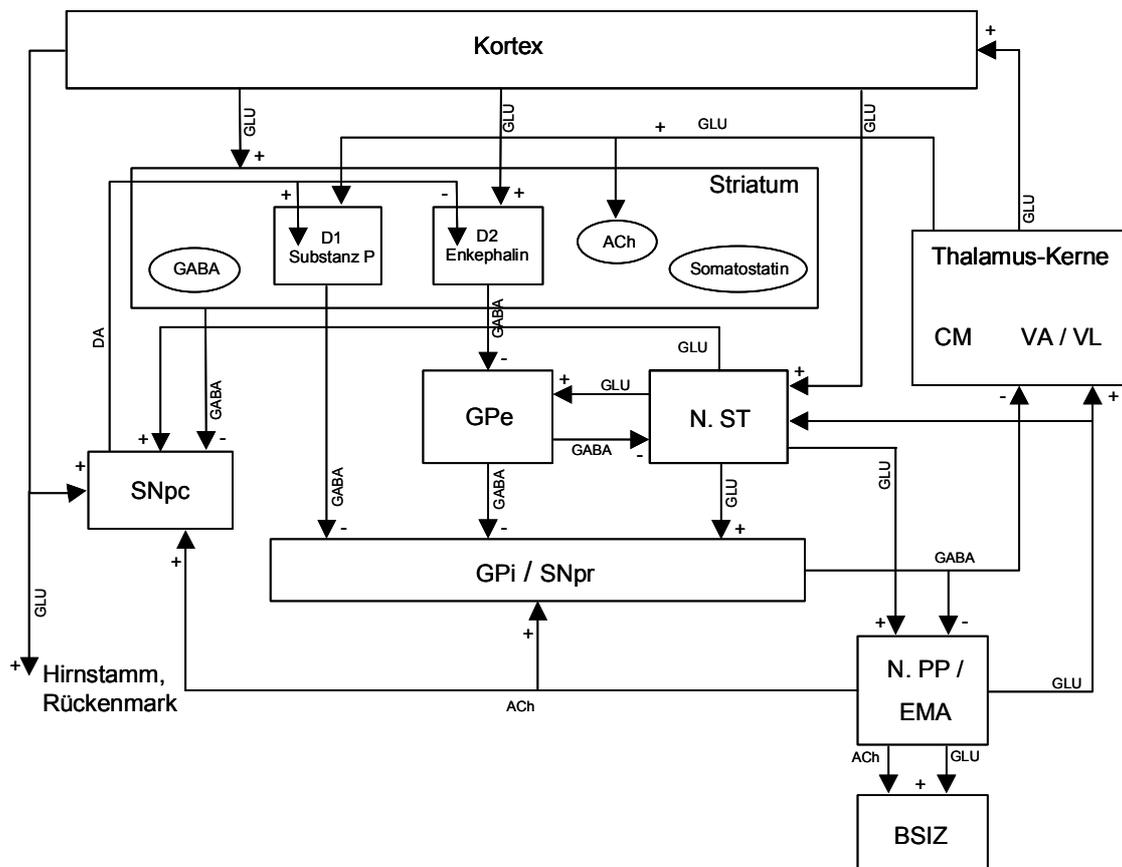


Abbildung 3-1: Basalganglien-Schema in Anlehnung an Young und Penney (2000); für Erläuterungen siehe Text

BSIZ: bulbospinale inhibitorische Zone; CM: Nucleus centromedianus; DA: Dopamin; D1 (D2): Dopamin-D1(D2)-Rezeptor; EMA: extrapyramidales Mittelhirnareal; GLU: Glutamat; GPe: Globus pallidus externus; GPi: Globus pallidus internus; N. PP: Nucleus pedunculopontinus; N. ST: Nucleus subthalamicus; SNpc: Substantia nigra pars compacta; SNpr: Substantia nigra pars reticulata; VA: Nucleus ventralis anterior; VL: Nucleus ventralis lateralis; +: exzitatorisch; -: inhibitorisch

Das wesentliche Organisationsprinzip der Basalganglien stellt die parallele Architektur auf der Basis verschiedener isolierter Funktionsschleifen („loops“) dar (Alexander & Crutcher, 1990; Alexander, Crutcher & DeLong, 1990; Alexander, DeLong & Strick, 1986). Obwohl das Striatum Projektionen vom nahezu gesamten Kortex erhält, beschränken sich die Projektio-

nen der Basalganglien auf abgrenzbare Areale des Frontallappens. Ausnahme zu dieser Regel stellt der inferiore Temporallappen dar, der ebenfalls direkte Projektionen von der Substantia nigra pars reticulata erhält (Middleton & Strick, 1996; Middleton & Strick, 2000b). Die Schleifensysteme sind nach dem selben Prinzip aufgebaut, umfassen jedoch jeweils unterschiedliche Kortexareale (darunter ein frontales oder ein limbisches Areal) und bestimmte Teile des Striatums (Nolte, 1999). Eine Schleife beginnt mit Projektionen verschiedener Kortexareale zum Striatum, das wiederum über die Ausgangskerne Globus pallidus internus und Substantia nigra pars reticulata über den Thalamus zurück auf ein bestimmtes Kortexareal projiziert, was den „closed loop“-Anteil des Funktionskreises darstellt (Nolte, 1999). Dabei reflektiert der Aufgabenbereich eines jeden Funktionskreises die vermutete Funktion der kortikalen Anfangs- und Endpunkte der Schleife (Wichmann & DeLong, 2000). Auch wenn die Funktionsschleifen isoliert sind, gibt es zwischen Nucleus subthalamicus und Pallidum und zwischen Pallidum und Striatum Feedback-Schleifen, die wichtige interzirkuläre Modulationsmöglichkeiten beinhalten (siehe Abbildung 3-2). Aufgrund dieser Feedback-Schleifen zeigen Patienten mit Basalganglien-Erkrankungen eine große Bandbreite an klinischen Symptomen, die nicht unbedingt das Areal des Neuronenverlusts widerspiegeln (Haber, Lynd-Balta & Spooen, 1994).

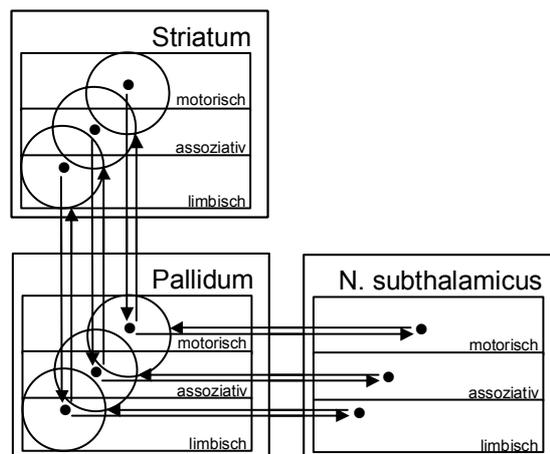


Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der bidirektionalen Verknüpfungen zwischen Striatum und Pallidum, und zwischen Pallidum und Nucleus subthalamicus (in Anlehnung an Haber et al., 1994). Die aufsteigenden Projektionen vom N. subthalamicus und Pallidum zum Pallidum und Striatum sind so organisiert, dass distinkte subthalamische und pallidale Regionen (schwarze Punkte) ausgedehnte Regionen vom Pallidum und Striatum (Kreise) innervieren. Diese aufsteigenden Projektionen können die Abgrenzungen der verschiedenen funktionellen striatalen Domänen überqueren.

Die von spezifischen Kortexarealen organisiert verlaufenden und topographisch geordneten Projektionen zum Striatum (Selemon & Goldman-Rakic, 1985) bleiben in ihrer Topographie in striato-pallidalen und pallido-subthalamischen Faserverbindungen und im Thalamus überwiegend erhalten (Haber et al., 1994) (siehe Abbildung 3-2). Von Alexander et al. (1986) wurden zunächst fünf thalamo-kortikale Basalganglien-Funktionskreise vorgestellt, jedoch gleichzeitig hervorgehoben, dass diese möglicherweise nicht alle vorhandenen Funktions-

kreise umfassen. Sie benannten die Funktionsschleifen nach ihren striatalen Projektionen zum Kortex: motorisch, okulomotorisch, dorsolateral präfrontal, lateral orbitofrontal sowie anterior cingulär (siehe Abbildung 3-3). Es ergeben sich jedoch Hinweise darauf, dass die als parallel und segregiert arbeitend postulierten Funktionsschaltkreise Überschneidungen in kortikalen Input-Arealen und in Projektionen vom Thalamus zum Kortex aufweisen (Saint-Cyr, 2003).

Innerhalb jedes Funktionskreises wird der Output zum Kortex über zwei gegensätzliche, aber parallel verlaufende Pfade moduliert, die vom Striatum zu den Ausgangskernen ziehen (Alexander & Crutcher, 1990). Der direkte Pfad stellt eine Schleife vom Striatum zum Globus pallidus internus und zur Substantia nigra pars reticulata dar und wird allgemein als striato-nigral bezeichnet, beim indirekten Pfad projiziert das Striatum zunächst zum Globus pallidus externus und zum Nucleus subthalamicus, die dann Projektionen zum Globus pallidus internus und zur Substantia nigra pars reticulata senden (Flaherty & Graybiel, 1994). Beim direkten Pfad erhält das Striatum einen exzitatorischen Input vom Kortex, woraufhin das Striatum inhibitorisch auf Globus pallidus internus und Substantia nigra pars reticulata wirkt, die ihrerseits inhibitorisch auf die Thalamus-Kerne wirken; der Thalamus sendet exzitatorische Impulse zurück zum Kortex (Flaherty & Graybiel, 1994). Somit entsteht im direkten Pfad eine letztlich positive Rückkopplungsschleife durch eine doppelte Inhibition, die dazu führt, dass die pallidale tonische Hemmung auf den Thalamus wegfällt, so dass der Kortex erregt wird. Beim direkten Pfad werden die striatalen Neuronen durch einen dopaminergen Input von der Substantia nigra pars compacta erregt, da sie mit D1-Rezeptoren besetzt sind. Beim indirekten Pfad führt die Erregung des Nucleus subthalamicus dazu, dass Substantia nigra pars reticulata und Globus pallidus internus den Thalamus hemmen (siehe Abbildung 3-4) (Young & Penney, 1998). Dieser Pfad dient bei der motorischen Funktionsschleife der Unterdrückung unangemessener motorischer Reaktionen (Young & Penney, 1998). Die striatalen Neuronen des indirekten Pfades werden durch Dopamin gehemmt, da sie von D2-Rezeptoren gesteuert werden. Im Allgemeinen wird angenommen, dass die beiden Pfade in Balance miteinander arbeiten, indem der direkte Pfad für die Initiierung einer Aktion und der indirekte Pfad für das Beenden oder Ändern einer Aktion zuständig ist (Saint-Cyr, 2003). Auch wenn die Interaktion dieser beiden Pfade (direkt / indirekt) bisher am besten für die motorische Schleife dargestellt ist, wird angenommen, dass es analoge Repräsentationen bei den anderen Schleifensystemen gibt (Alexander & Crutcher, 1990; Alexander et al., 1990).

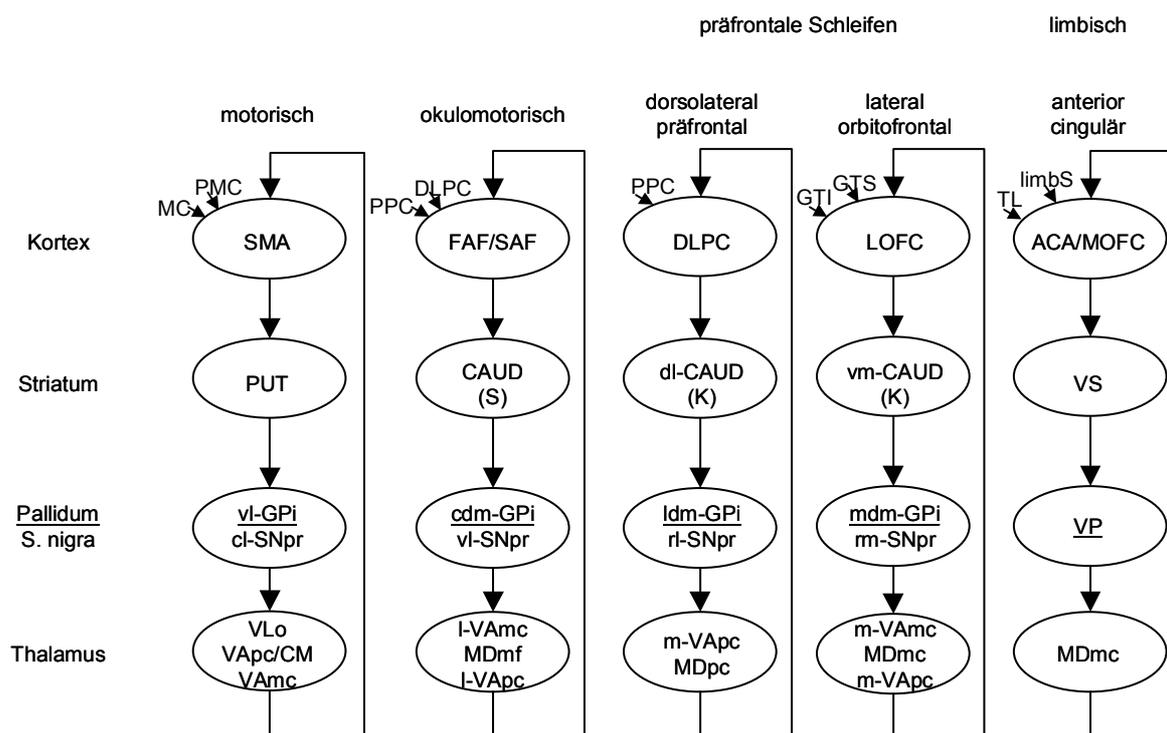


Abbildung 3-3: Schematische Darstellung der von Alexander et al. (1990; 1986) postulierten Basalganglien-Funktionskreise

Abkürzungen: ACA: anterior-cinguläres Areal; CAUD: Nucleus caudatus, (S): Schwanz, (K): Kopf; cdm-: caudal dorso-medial; cl-: caudo-lateral; CM: Nucleus centromedianus; dl-: dorso-lateral; DLPC: dorsolateraler präfrontaler Cortex; FAF: frontales Augenfeld; GPi: Globus pallidus internus; GTI: Gyrus temporalis inferior; GTS: Gyrus temporalis superior; l-: lateral; limbS: limbisches System; ldm-: lateral dorso-medial; LOFC: lateraler orbito-frontaler Cortex; m-: medial; MC: motorischer Cortex; mdm-: medial dorso-medial; MDmc: Nucleus medialis dorsalis pars magnocellularis; MDmf: Nucleus medialis dorsalis pars multiformis; MDpc: Nucleus medialis dorsalis pars parvocellularis; MOFC: medialer orbito-frontaler Cortex; PMC: prämotorischer Cortex; PPC: posteriorer parietaler Cortex; PUT: Putamen; rl-: rostro-lateral; rm-: rostro-medial; SAF: supplementäres Augenfeld; SMA: supplementär motorisches Areal; SNpr: Substantia nigra pars reticulata; TL: Temporallappen; VAmc: Nucleus ventralis anterior pars magnocellularis; VApc: Nucleus ventralis anterior pars parvocellularis; vl-: ventro-lateral; VLo: Nucleus ventralis lateralis pars oralis; vm-: ventro-medial; VP: ventrales Pallidum; VS: ventrales Striatum

Die in den Basalganglien agierenden Neurotransmitter weisen eine hohe Diversität auf, was deren Rolle in der dynamischen Modulation des Verhaltens auf den verschiedenen Ebenen (wie senso-motorisch oder gedächtnisbezogen) basierend auf den kortikalen und limbischen Input-Informationen unterstreicht (Graybiel, 1990). Das Striatum wird vom Kortex glutamaterg erregt (Graybiel, 1990). Innerhalb der Basalganglien ist die inhibitorisch wirkende Gamma-Aminobuttersäure (GABA) der dominierende Transmitter (Graybiel, 1990). Bei dem direkten Pfad vom Striatum zu den Ausgangskernen stellt Substanz P den Cotransmitter zu GABA dar, bei dem indirekten Pfad wird GABA durch Enkephalin ergänzt (Löschmann & Schulz, 1997). Der Nucleus subthalamicus sendet glutamaterge Projektionen aus (Löschmann & Schulz, 1997).

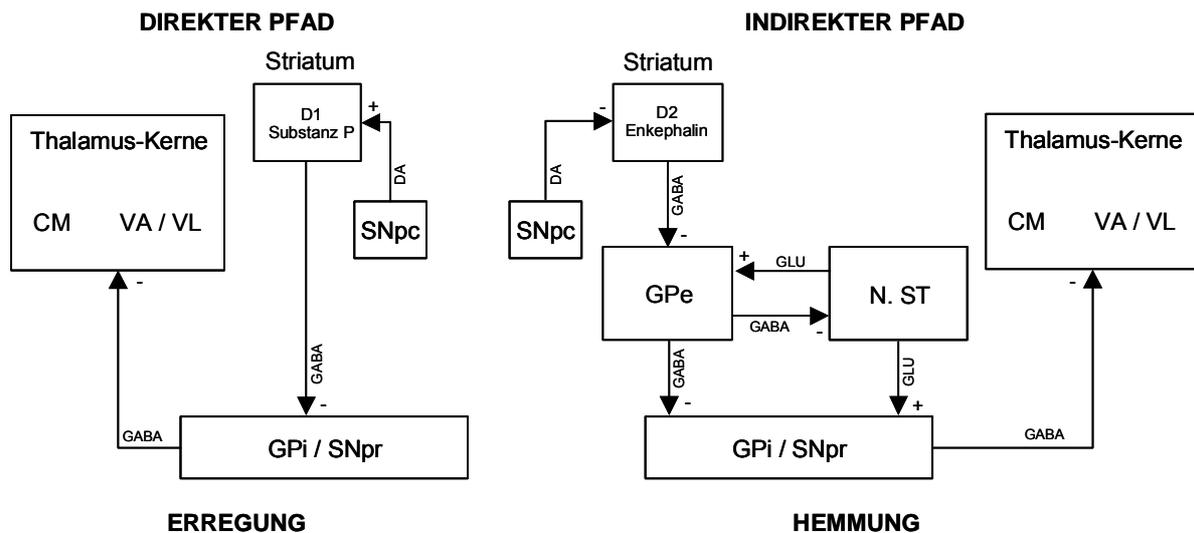


Abbildung 3-4: Darstellung des direkten und indirekten Pfades innerhalb der Basalganglien am Beispiel der motorischen Funktionsschleife. Der direkte Pfad dient der Erhaltung permanent ablaufender motorischer Bewegungsmuster, der indirekte Pfad dient der Unterdrückung inadäquater motorischer Reaktionen.

CM: Nucleus centromedianus; DA: Dopamin; D1 (D2): Dopamin-D1(D2)-Rezeptor; GLU: Glutamat; GPe: Globus pallidus externus; GPi: Globus pallidus internus; N. ST: Nucleus subthalamicus; SNpc: Substantia nigra pars compacta; SNpr: Substantia nigra pars reticulata; VA: Nucleus ventralis anterior; VL: Nucleus ventralis lateralis; +: exzitatorisch; -: inhibitorisch

Im Striatum liegt jedoch keine homogene Transmittersättigung vor. Stattdessen ist das Striatum in zwei chemisch heterogene Kompartimente unterteilt, die distinkte Verknüpfungen und Neurotransmitter haben: kleine Regionen Acetylcholinesterase-armer Striosomen, die in eine Acetylcholinesterase-reiche Matrix eingebettet sind (Graybiel, 1990; Nolte, 1999; Young & Penney, 1998). Die Striosomen machen etwa 20% der Neuronen im Striatum aus (Graybiel, 1990) und enthalten mehr Rezeptoren der Dopamin-D1-Rezeptorfamilie und Neuropeptide wie z.B. Substanz P und Dynorphin (Flaherty & Graybiel, 1994). Die Matrix setzt sich aus ca. 80% der Neuronen zusammen (Graybiel, 1990) und ist u.a. reicher mit Rezeptoren der Dopamin-D2-Rezeptorfamilie besetzt (Flaherty & Graybiel, 1994). Die Striosomen formen innerhalb des Striatums verzweigte dreidimensionale Labyrinth (Flaherty & Graybiel, 1994). Sie erhalten ihren Input vom präfrontalen und temporalen Kortex sowie von der Insula (Flaherty & Graybiel, 1994; Graybiel, 1990). Die Matrix wiederum erhält ihren Input vom sensorischen Kortex, vom parieto-temporo-okzipitalen Assoziationskortex sowie vom Gyrus cinguli (Flaherty & Graybiel, 1994; Graybiel, 1990).

Das Dopamin in der Substantia nigra pars compacta aktiviert über Dopamin-D1-Rezeptoren GABAerge Output-Neuronen im Striatum mit den Cotransmittern Substanz P und Dynorphin und hemmt über Dopamin-D2-Rezeptoren die GABAergen Neuronen, die Enkephalin ausschütten (Alexander & Crutcher, 1990). Die Neuronen der Striosomen senden Projektionen zu den dopaminergen Neuronen der Substantia nigra pars compacta (Gerfen, 1984).

Über Interneurone bestehen im Striatum Verbindungen zu Neuronen, die Acetylcholin (ACh) als Neurotransmitter benutzen (Cooper, Bloom & Roth, 1996). Die Aktivierung der cholinergen Rezeptoren (nicotinerg und muscarinerg) an präsynaptischen Dopamin-Wirkungsorten moduliert die Dopamin-Ausschüttung ins Striatum (Übersicht bei McRae, 1998). Dabei

scheint die muscarinerge Aktivität zu einem stärkeren inhibitorischen striatalen Output zu führen, während über nicotinerge Mechanismen die Dopamin-Neuronen im Mittelhirn erregt werden und die Dopamin-Ausschüttung ins Striatum gefördert wird (Zhou, Wilson & Dani, 2003). Die cholinerge und dopaminerge Neurotransmission ist in einem gesunden Striatum ausbalanciert; dabei wirkt Dopamin an den D2-Rezeptoren tonisch inhibierend auf die ACh-Ausschüttung (Pisani et al., 2003; Pisani, Bonsi, Centonze, Calabresi & Bernardi, 2000). Die Acetylcholin-Dopamin-Interaktion spielt in Bezug auf Störung und Adaptation synaptischer Vorgänge in Basalganglien-Schaltkreisen eine wichtige Rolle (Kaneko et al., 2000).

### 3.1.2. Kognitive Funktionen

Den Basalganglien wurde traditionell eine wichtige Rolle in der Kontrolle motorischer Funktionen zugesprochen. Darüber hinaus sind sie jedoch auch an der Modulation kognitiver Prozesse beteiligt. Dies wird a.) durch den anatomischen Nachweis der verschiedenen Funktionsschleifen mit kognitiv-assoziierten Kortexarealen (dorsolateral-präfrontal, lateral-orbitofrontal sowie anterior-cingulär) (Middleton & Strick, 2000a; Middleton & Strick, 2000b), b.) durch den Zusammenhang zwischen Art der kognitiven Beeinträchtigungen und Grad der Degeneration in bestimmten Basalganglien-Arealen (v.a. Nucleus caudatus) (Brück et al., 2001; Rinne et al., 2000) und c.) durch klinische Beobachtungen von Patienten mit Basalganglien-Läsionen mit kognitiven, aber nicht motorischen Funktionsstörungen, unterstützt (Middleton & Strick, 2000b).

Es wird angenommen, dass die Basalganglien an Prozessen der Generierung, Aufrechterhaltung, Änderung und Integration mentaler oder emotionaler Schemata beteiligt sind (Saint-Cyr, Taylor & Nicholson, 1995). Demnach spielen die Basalganglien bei der Handlungsvorbereitung, der Strategiebildung und Reaktionsauswahl sowie bei der Einschätzung und Selektion emotionaler Reaktionen eine Rolle (Saint-Cyr et al., 1995). Von Laplane (1994) wurden die bei Basalganglien-Läsionen zu beobachtenden kognitiven Veränderungen als „loss of psychic self-activation“ (S. 569) und „mental akinesia“ (S. 569) beschrieben. Die von ihm beschriebenen Patienten mit Basalganglien-Läsionen verschiedenster Ätiologien (z.B. Anoxie, Kohlenmonoxidvergiftung, Trauma) zeichneten sich zudem durch Antriebslosigkeit, stereotype Bewegungen, einen flachen Affekt sowie zwanghaft anmutende Störungen aus. Das kognitive Störungsprofil wurde von ihm unter dem Begriff „frontal lobe syndrome“ zusammengefasst. Auch wenn dies ein häufig verwendeter Begriff ist, besteht keine Einigkeit über dessen neuropsychologische Definition. Den von Alexander et al. (1990; 1986) postulierten drei fronto-subkortikalen Schaltkreisen mit kognitiven Funktionen wurden von Masterman und Cummings (1997) im Falle einer Schädigung unterschiedliche Auswirkungen auf exekutive, dorsolateral-präfrontal-assoziierte, affektive Funktionen und das Verhalten zugeordnet. In einem aktuellen Übersichtsartikel ergänzten Zgaljardic, Borod, Foldi und Mattis (2003) diese Subsystemfunktionen (siehe Tabelle 3-1). Demnach kann ein sog. *Frontalhirnsyndrom* nicht durch eine einheitliche Definition geklärt werden (siehe auch Fuster, 1997).

Tabelle 3-1: Fronto-subkortikale Schaltkreise und deren assoziierte kognitive und affektive Funktionsstörungen (nach Masterman &amp; Cummings, 1997; Zgaljardic et al, 2003)

Kortikale Projektionsareale	Subkortikale Schleife	Auswirkung einer Störung
<b>Dorsolateral-präfrontaler Kortex</b>	Nucleus caudatus	Defizite in Problemlösung, Arbeitsgedächtnis, Planung, Konzeptwechsel, Strategiebildung, Aktivierung von Altgedächtnisinhalten
	↓	
	Globus pallidus	
	↓	
	Thalamus	
<b>Lateral-orbitofrontaler Kortex</b>	Nucleus caudatus	Verhaltensstörungen wie Disinhibition oder Perseveration, Störung der Entscheidungsfindung bei Verstärkungs-Belohnungs-Plänen zur Erhaltung eines Verhaltensmusters, Impulskontrollstörung, Depression oder Zwang, Persönlichkeitsveränderung
	↓	
	Globus pallidus	
	↓	
	Thalamus	
<b>Anteriores Cingulum</b>	Nucleus accumbens	Apathie und akinetischer Mutismus, Störung der Initiation einer Reaktion, Intention, Inhibition, des Konflikt-Monitorings
	↓	
	Globus pallidus	
	↓	
	Thalamus	

Middleton und Strick (2000b) führten auf Ebene einzelner kognitiver Funktionen unterschiedliche Funktionsschleifen auf: Bei Planungs- und Arbeitsgedächtnisanforderungen verlaufen die Projektionen von Globus pallidus internus und Substantia nigra pars reticulata über die ventralen anterioren Thalamus-Kerne pars magnocellularis (VAmc) und pars parvocellularis (VApc) zum dorsolateral-präfrontal gelegenen Brodmann-Areal (BA) 9. Zum ebenfalls dorso-lateral-präfrontalen BA 46 verlaufen Projektionen über die Thalamus-Kerne VApc und den Nucleus medialis dorsalis pars multiformis (MDmf) bei räumlichen Arbeitsgedächtnisanforderungen. Die Behauptung von Middleton und Strick (2000b), dass das orbitofrontale BA 12 mit „object working memory“ assoziiert wird, kann anhand der Literatur nicht nachvollzogen werden (z.B. Pollmann & von Cramon, 2000). Entgegen dem oder vielmehr ergänzend zum Basalganglien-Schleifen-Modell von Alexander et al. (1990; 1986) postulierten Middleton und Strick (1996; 2000b) eine kortikale Projektion der Basalganglien (Substantia nigra pars reticulata) über den Thalamus-Kern VAmc zum inferioren Temporallappen. Dieses Areal wird mit der Rekognition und Diskrimination visueller Stimuli in Zusammenhang gebracht. Laut Saint-Cyr (2003) liegt somit eine direkte Beeinflussung der traditionellen Gedächtnis-assoziierten Strukturen durch das Striatum vor.

Es ergeben sich Hinweise darauf, dass die fronto-striatal orientierten Basalganglien-Schleifen mit adaptiver motorischer Kontrolle, sequenziellem Lernen und räumlichem Problemlösen assoziiert sind (Übersicht bei Saint-Cyr, 2003). Dysfunktionalität in Basalganglien-Aktivitäten führt zu kompensatorischen Veränderungen im Kortex; daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass die kognitiven Leistungen bei Patienten mit Basalganglien-Pathologie sowohl von Fehlern in der Informationsverarbeitung in striatalen Funktionsschleifen als auch von den kortikalen Kompensationsmechanismen abhängen (Saint-Cyr, 2003).

Wise, Murray und Gerfen (1996) reformulierten die mögliche Funktion der Basalganglien bei kognitiven Leistungen: Dabei spielen der direkte und der indirekte Pfad innerhalb der Basalganglien-Strukturen antagonistische Rollen bei der Etablierung von Regeln („rule potentiation“). Die Aktivität dopaminerger Neuronen erhöht sich während Lernbedingungen und anderer Anforderungen mit relativ unvorhersehbarer Verstärkung. Daher wird angenommen, dass der direkte Pfad demnach die Potenzierung einer Regel bzw. die Regelbildung unterstützt, indem eine erhöhte Entladung in Dopamin-Neuronen stattfindet, die kurz nach einer unerwarteten Belohnung während des Lernprozesses auftritt. Dadurch wird die Aktivität in Verknüpfungen zwischen präfrontalen Kortexarealen und den Basalganglien-Strukturen anhaltend gefördert und die pallidale Inhibition auf kortiko-thalamo-kortikale Verknüpfungen anhaltend reduziert. Mit einer deutlich geringeren Inhibition des Pallidums, um die Aktivität kortiko-thalamo-kortikaler und kortiko-kortikaler Komponenten zu verringern, könnten sich die mit einer bestimmten Regel assoziierten Input-Output-Beziehungen nach und nach (durch Hebb'sche Mechanismen) ändern. Ein solcher Vorgang würde es dem Kortex ermöglichen, neue Regeln zu lernen.

Dieses Modell knüpft an die Vorstellung an, dass die Basalganglien insbesondere bei der Änderung von automatisierten und routinierten Verhaltensweisen eine zentrale Rolle spielen. Wise et al. (1996) diskutierten dieses Konzept der Regelpotenzierung als die grundlegende Funktion der Basalganglien, die im Falle einer Störung zu Defiziten sowohl in motorischen als auch in kognitiven Leistungsbereichen führen könnte (siehe Abschnitt 3.3.1 für Erklärung des Modells bei PD).

### **3.2. Parkinsonsyndrome als neurodegenerative Erkrankungen der Basalganglien**

Erkrankungen der Basalganglien resultieren in einer Vielzahl von Bewegungsstörungen, die sowohl hyperkinetische als auch extreme hypokinetische Syndrome beinhalten. Parkinsonsyndrome stellen hypokinetische Bewegungsstörungen als Folge spezifischer Veränderungen in der Aktivität der verschiedenen Pfade in den Schaltkreisen der Basalganglien dar. Im Folgenden wird näher auf das idiopathische Parkinsonsyndrom und auf zwei Formen atypischer Parkinsonsyndrome, die striatonigrale Degeneration als Form einer Multisystematrophie und die progressive supranukleäre Blickparese, eingegangen (epidemiologische Angaben zu den Syndromen können Tabelle 3-2 entnommen werden). Die Erforschung der verschiedenen Bewegungsstörungen trägt maßgeblich zum Verständnis der Basalganglien-Funktionen bei.

Tabelle 3-2: Epidemiologie der verschiedenen Parkinsonsyndrome (aus Braune, Möller & Oertel, 1999)

	PD	MSA	PSP
<b>Prävalenz</b>	160 / 100 000 (0,16%)	(10% der Pat. mit PS) <sup>1</sup> 3.3 / 100 000 (0.0033%) <sup>2</sup>	1.5 (4.9) <sup>2</sup> / 100 000 (0.0015 bzw. 0.0049%)
<b>Inzidenz</b>	10-20 / 100 000	?	0.3-0.4 / 100 000
<b>Geschlechterverteilung</b>	♂=♀	♂>♀ (1.3-1.9:1) <sup>3</sup>	♂>♀ (2:1)
<b>Erstmanifestationsalter</b>	55 J. (Streubreite: 17-80)	53 J. (Streubreite: 31-78)	60-63 J.
<b>Verlauf</b>	o.B.: 90% nach 15 J. † m.B.: nach etwa 20 J. Stadium der Pflegebedürftigkeit; Lebenserwartung fast normal	Ø Latenz bis zur Rollstuhlpflichtigkeit: 5 J. Ø Überlebenszeit: 10 J.	nach 3 J. kein selbständiges Stehen / Gehen Ø Überlebenszeit: 6-10 J.

Legende: PD: idiopathisches Parkinsonsyndrom; MSA: Multisystematrophie; PSP: progressive supranukleäre Blickparese; PS: Parkinsonsyndrom; o.B.: ohne Behandlung; m.B.: mit Behandlung; †: verstorben; ?: nicht bekannt; Ø: durchschnittlich; <sup>1</sup>: (Quinn, 1989); <sup>2</sup>: (Schrag, Ben-Shlomo & Quinn, 1999); <sup>3</sup>: (Wenning, Ben-Shlomo, Magalhães, Daniel & Quinn, 1994; Wenning, Tison, Ben-Shlomo, Daniel & Quinn, 1997)

Abbildung 3-5 kann ein Überblick über die hirnpathologischen Veränderungen bei den drei Parkinsonsyndromen und deren Auswirkung auf die postulierte Basalganglien-Funktionalität entnommen werden. Nähere Beschreibungen sind den Abschnitten 3.2.1, 3.2.2 und 3.2.3 zu entnehmen.

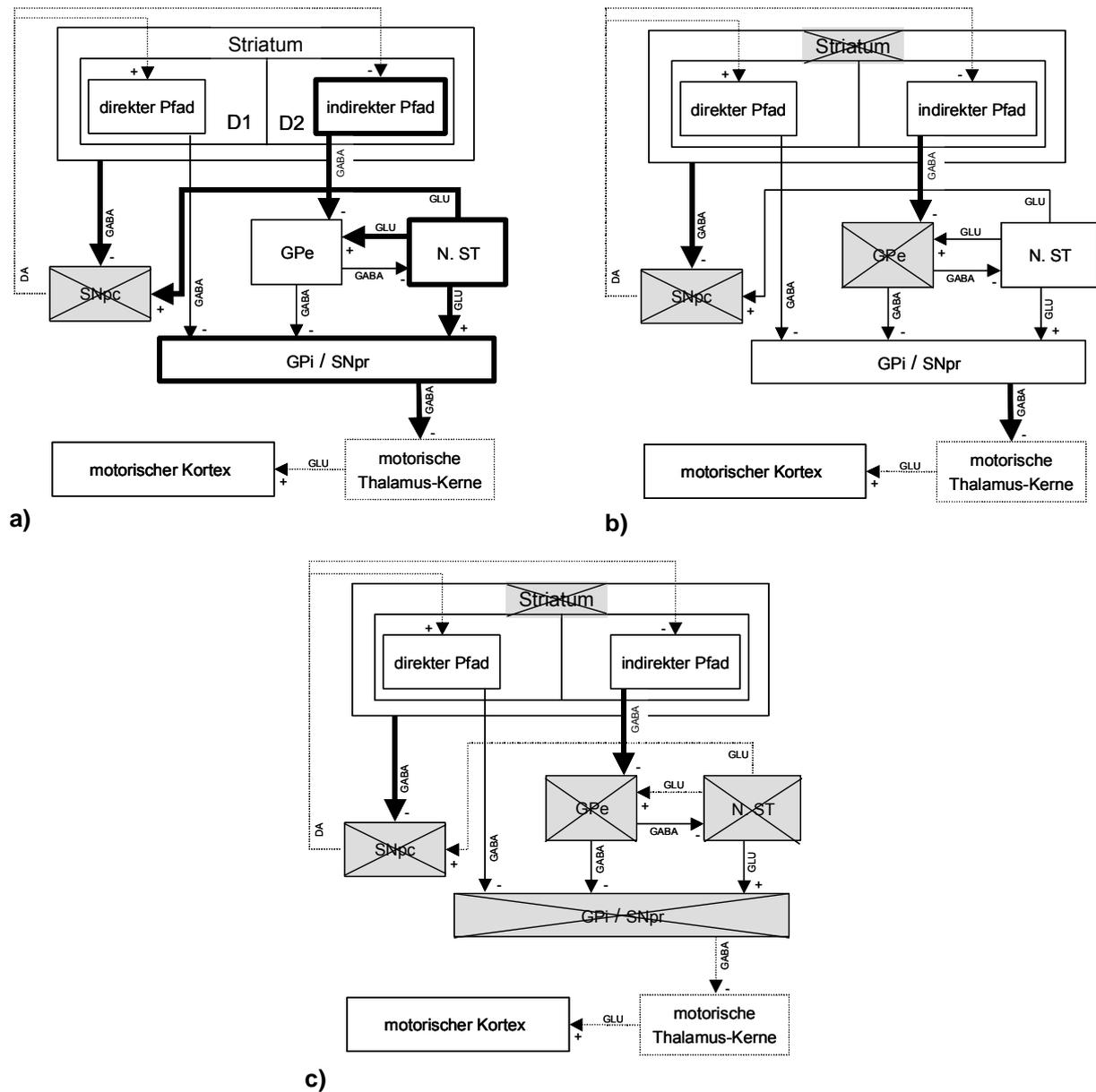


Abbildung 3-5: Schematische Darstellung der Basalganglien-Thalamus-Kortex-Schaltkreise und deren Funktionalität bei a) idiopathischem Parkinsonsyndrom, b) striatonigraler Degeneration und c) progressiver supranukleärer Blickparese am Beispiel der motorischen Schleife (in Anlehnung an Jellinger, 2001)

DA: Dopamin; D1 (D2): Dopamin-D1(D2)-Rezeptor; GLU: Glutamat; GPe: Globus pallidus externus; GPI: Globus pallidus internus; N. ST: Nucleus subthalamicus; SNpc: Substantia nigra pars compacta; SNpr: Substantia nigra pars reticulata; +: exzitatorisch; -: inhibitorisch; fett Gedrucktes: Überfunktion; Gestricheltes: Unterfunktion; grau Unterlegtes: Degeneration

### 3.2.1. Idiopathisches Parkinsonsyndrom

Beim idiopathischen Parkinsonsyndrom (Synonym: Morbus Parkinson, Parkinson's disease, im Weiteren mit PD abgekürzt) kommt es zu einer selektiven Degeneration der dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra pars compacta, was zu einem Verlust von Dopamin im Striatum führt (Olanow, Jenner, Tatton & Tatton, 1998). In geringerem Maße degenerieren

auch noradrenerge Neurone im Locus coeruleus, serotonerge Neurone im Nucleus raphe dorsalis, cholinerge Neurone im Nucleus basalis Meynert und Neurone in der Amygdala, im dorsalen Vagus Kern und in peripheren sympathischen Ganglien (Jellinger, 2001; Perl, 1998). In den verbleibenden degenerierten Neuronen der Substantia nigra lassen sich eosinophile, intrazytoplasmatische Einschlusskörper, sog. Lewy-Körperchen, nachweisen (Quinn, 1994). Lewy-Körperchen sind pathognomonisch für PD (Gibb & Lees, 1988), kommen jedoch auch bei Gesunden vor und könnten für ein präsymptomatisches Stadium der Erkrankung hinweisend sein (Braune et al., 1999). Lewy-Körperchen treten auch bei anderen Erkrankungen auf (z.B. Lewy-Body-Demenz, Hallervorden-Spatz-Erkrankung); bei der Lewy-Body-Demenz ist jedoch deren Verteilung deutlich ausgeweitet und betrifft auch den Kortex. Allgemein wird angenommen, dass bei PD eher subkortikale Areale von Lewy-Körperchen-Formationen betroffen sind, und nur minimale kortikale Beteiligungen vorliegen (McKeith et al., 1996; Perl, 1998); diese Annahme wird jedoch kontrovers diskutiert (Hughes, Daniel, Kilford & Lees, 1992b). Da der Untergang von Zellen zumeist dort stattfindet, wo Lewy-Körperchen vorliegen, stellt deren Vorhandensein einen Marker für neuronale Degeneration dar (Gibb & Lees, 1988).

Der Dopamin-Verlust im Striatum führt zu einer erhöhten Aktivität des indirekten Pfades und einer verminderten Aktivität des direkten Pfades, wodurch die Neurone von Globus pallidus internus und Substantia nigra pars reticulata vermehrt erregt werden und es somit zu einer stärkeren thalamischen Hemmung und geringeren kortikalen Aktivierung kommt (Wichmann & DeLong, 2000). Cholinerge Interneurone werden als Reaktion auf den Verlust einer Dopamin-D2-medierte Hemmung hyperaktiv. In einem Dopamin-erschöpften Striatum werden GABAerge Neurone von den hyperaktiven glutamatergen und cholinergen Systemen gelenkt, was den inhibitorischen Output des indirekten Pfades verstärkt und letztendlich zu den Parkinson-typischen Symptomen von Rigor und Hypoaktivität führt (s.u.). Durch die veränderte Basalganglien-Aktivität wird zudem die Aktivität in motorischen Zentren des Hirnstamms (Nucleus pedunculopontinus) gestört. Bei PD scheinen kompensatorische Mechanismen der interzirkulären Feedback-Schleifen dazu zu führen, dass erste motorische Symptome erst auftreten, wenn etwa 50% der striatonigralen Neuronen degeneriert sind bzw. der striatale Dopamin-Gehalt um 70-80% gesunken ist (Braune et al., 1999). Klinisch manifestiert sich diese Störung in den Kardinalsymptomen Akinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität (Braune et al., 1999; für weitere Ausführungen zur Klinik s.u.). Die gestörte Aktivität der Basalganglien-Output-Kerne ist für die Schwierigkeiten bei der Initiierung von Bewegungen und die Bewegungsarmut bei PD verantwortlich. Diese Schlussfolgerung kann anhand des von Young und Penney (2000) postulierten Basalganglien-Schemas nachvollzogen werden (Abbildung 3-5 a) für Kurzfassung und Abbildung 3-6 für ausführliche Darstellung). Der Parkinson-typische Ruhetremor kann durch das Modell jedoch nicht ohne Weiteres erklärt werden, da der Tremor nur gering mit dem nigrostriatalen dopaminergen Defizit korreliert. Eine Untersuchung von Hedreen (1999) erbrachte den Hinweis auf eine direkte dopaminerge Verknüpfung zwischen Substantia nigra pars compacta und Nucleus subthalamicus (nicht im derzeitigen Basalganglien-Schema enthalten). Carr (2002) argumentiert, dass der

Ruhetremor ein direktes Korrelat zu der dadurch entstehenden subthalamischen Dysfunktion darstellt.

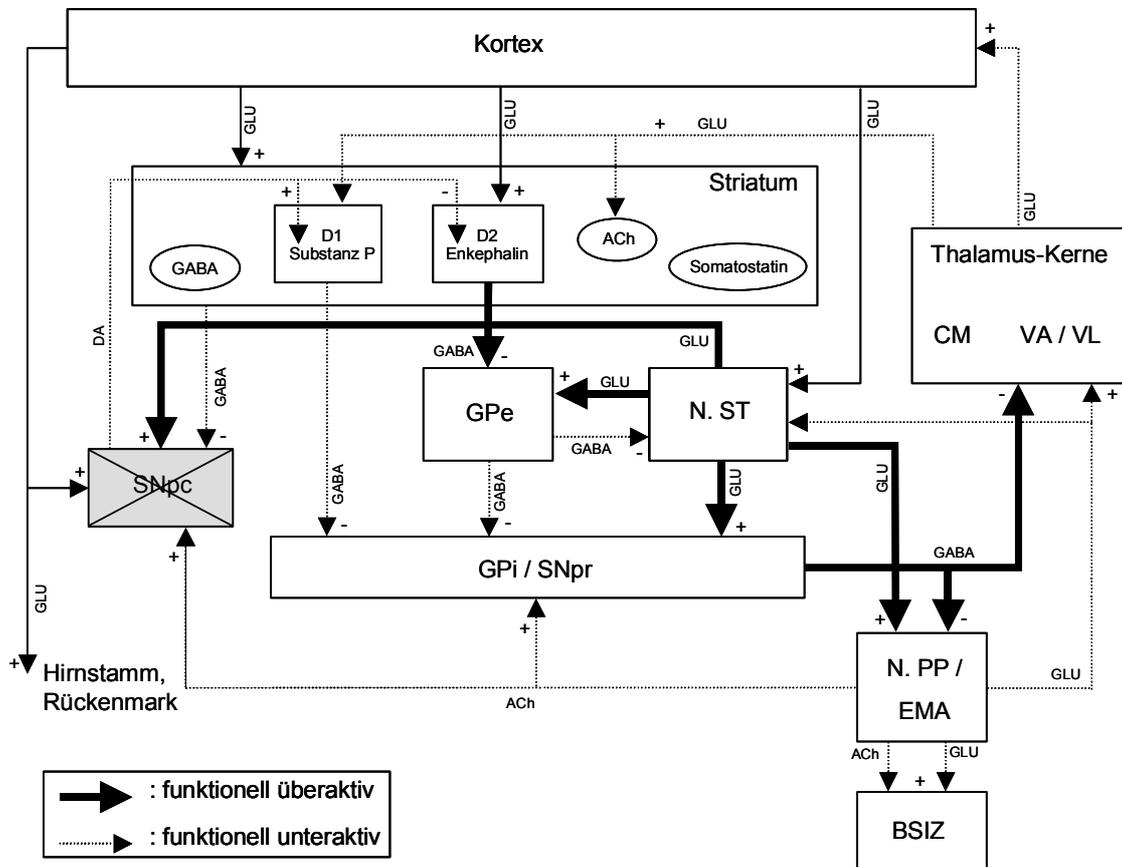


Abbildung 3-6: Das von Young und Penney (2000) postulierte Basalganglien-Schema und die Veränderungen bei einem idiopathischen Parkinsonsyndrom. Durch den Dopamin-Verlust in der SNpc kommt es zu einer Überaktivierung des indirekten Pfades, da die durch D2-Rezeptoren vermittelte Hemmung des Striatums reduziert wird, wodurch die Neuronen der Output-Kerne GPi und SNpr aktiviert und somit die Thalamus-Kerne und der Kortex stark inhibiert werden

BSIZ: bulbo-spinale inhibitorische Zone; CM: Nucleus centromedianus; DA: Dopamin; D1 (D2): Dopamin-D1(D2)-Rezeptor; EMA: extrapyramidales Mittelhirnareal; GLU: Glutamat; GPe: Globus pallidus externus; GPi: Globus pallidus internus; N. PP: Nucleus pedunculopontinus; N. ST: Nucleus subthalamicus; SNpc: Substantia nigra pars compacta; SNpr: Substantia nigra pars reticulata; VA: Nucleus ventralis anterior; VL: Nucleus ventralis lateralis; +: exzitatorisch; -: inhibitorisch

Unerklärt ist bisher die Tatsache, dass selbst im Endstadium von PD ca. 20% der dopaminergen Neuronen erhalten sind; diese liegen in Unterkernen in ventralen tegmentalen Arealen (Braak, Rüb & Braak, 2000; Gibb & Lees, 1994). Der größte Neuronenuntergang findet in ventro-lateralen Arealen der Substantia nigra pars compacta statt (Gibb & Lees, 1994). Dies führt zu einem uneinheitlichen Dopamin-Verlust, da die ventro-lateralen Anteile hauptsächlich zum posterioren Putamen und mediale Anteile überwiegend zum Nucleus caudatus projizieren (Kaasinen & Rinne, 2002). Das Putamen weist den größten Dopamin-Verlust auf, der Nucleus caudatus ist überwiegend in dorso-rostralen Bereichen betroffen (Kish, Shannak & Hornykiewicz, 1988). Insgesamt sind die dorsalen Anteile von Putamen und Nucleus caudatus die am schwersten vom Dopamin-Verlust betroffenen Areale (Gibb & Lees, 1994), erst

später weitet sich die Pathologie auf ventrale Anteile des Striatums und das mesokortikolimbische Dopamin-System aus (Agid et al., 1993; Javoy-Agid & Agid, 1980). Daher sind insbesondere die motorische Schleife und etwas abgeschwächter die dorsolateral-präfrontale Schleife von der Dopamin-Reduktion betroffen (Kaasinen & Rinne, 2002). Zudem schreitet die dopaminerge Degeneration insgesamt langsamer im Nucleus caudatus als im Putamen voran, was darauf hinweist, dass die Funktion des Nucleus caudatus im frühen Krankheitsstadium relativ unbeeinträchtigt ist (Winogrodzka et al., 2003).

### **Ätiopathogenese des idiopathischen Parkinsonsyndroms**

Auch wenn das idiopathische Parkinsonsyndrom zumeist sporadisch auftritt, gibt es seltene Fälle mit familiär gehäufte PD. Anhand von genetischen Untersuchungen an familiär Betroffenen konnten sog. Suszeptibilitätsgene identifiziert werden. Diskutiert werden dabei eine Reihe von Chromosomen wie 4q21 und 2p13 bei einer autosomal dominanten Transmission und z.B. 1p36 bei einer autosomal rezessiven Transmission (Fahn, 2003). Die Rolle solcher Suszeptibilitätsgene bei sporadischer PD ist jedoch noch nicht geklärt. Einzelne Untersuchungen weisen daraufhin, dass verschiedene Genmutationen zu Störungen des Proteinabbaus und somit zu einer Anreicherung toxischer Substanzen im Zentralnervensystem führen (Braune et al., 1999).

Ein irreversibles symptomatisches Parkinsonsyndrom kann durch die systemische Einnahme von MPTP (1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin) hervorgerufen werden (Langston, Ballard, Tetrud & Irwin, 1983). MPTP ist ein Nebenprodukt bei der Herstellung eines synthetischen Heroins. MPTP selbst ist nicht toxisch; sein aktiver Metabolit MPP<sup>+</sup> (N-Methyl-4-Phenylpyridin) ist jedoch ein Träger für den Dopamin-Transporter und gelangt so in die dopaminergen Neuronen. Dort wird MPP<sup>+</sup> in den Mitochondrien angereichert, wo es über eine Hemmung des Elektronentransfers in der Atmungskette u.a. zu einer Erhöhung der Konzentration freier Radikale und letztlich zum Zelltod führt (Braune et al., 1999).

Basierend auf den Ergebnissen aus der Genforschung und dem MPTP-Modell formulieren Braune et al. (1999) ein multifaktorielles Schwellenmodell für Entstehung und Fortschreiten von PD:

Unter der Annahme einer ggf. erblichen Störung von peripheren oder zentralen Entgiftungsmechanismen kann eine einmalige schwere (z.B. MPTP-Gabe) oder eine längerfristige leichte Exposition gegenüber endogenen oder exogenen Toxinen ein langsam progredientes Parkinsonsyndrom induzieren. Möglicherweise stößt ein solcher Mechanismus dann einen sich selbst unterhaltenden Prozess von zellschädigenden Vorgängen an. (S. 449)

Auch wenn die Ursache von PD unklar bleibt, so ergeben sich Hinweise darauf, dass die Enthemmung des Nucleus subthalamicus und somit des glutamatergen Einflusses in den Basalganglien eine exzitotoxische Wirkung auf die Zielstrukturen (Globus pallidus internus,

Substantia nigra pars reticulata, Nucleus pedunculopontinus und besonders Substantia nigra pars compacta) des Nucleus subthalamicus hat (Rodriguez, Obeso & Olanow, 1998); der hieraus entstehende circulus vitiosus aus zusätzlichem neuronalen Verlust in der Substantia nigra pars compacta und weiterer Hyperaktivität des Nucleus subthalamicus wird von Rodriguez et al. für die Progredienz der Erkrankung verantwortlich gemacht.

### **Klinik des idiopathischen Parkinsonsyndroms**

Bei der Akinese (dieser Begriff wird häufig synonym mit Bradykinese verwendet) handelt es sich um eine komplexe Störung der Motorik, die sich in einer Verlangsamung und Reduktion willkürlicher und automatischer Bewegungen äußert (Braune et al., 1999). Definitionsgemäß beschreibt Akinese die Verarmung spontaner Bewegungen (z.B. in der Mimik) oder assoziierter Bewegungen (z.B. das Mitschwingen der Arme beim Gehen). Bradykinese beschreibt den Aspekt der Verlangsamung bei der Bewegungsausführung. Die komplexe Störung der Motorik zeigt sich zunächst in Feinmotorikstörungen, die zu Veränderungen der Schrift (Mikrographie) und einer Ungeschicklichkeit z.B. beim Ankleiden führen. Außerdem schwingen die Arme beim Gehen weniger mit und es kann eine Hypomimie beobachtet werden. Später kommen eine Dysarthrie mit monotoner, hypophoner und unpräziser Artikulation sowie einer heiseren Stimme und eine Gangstörung mit Start- und Stoppschwierigkeiten hinzu. Plötzlich auftretende Phasen von völliger Unbeweglichkeit, sog. „Freezing-Phänomene“, sind ebenfalls Auswirkungen der Akinese. Das als Festination bekannte Phänomen (schnelle, kleine, schlurfende Schritte zum Ausgleichen der Balance beim Gehen) beruht auf der verminderten Fähigkeit, die Frequenz repetitiver Bewegungen zu variieren. Störungen der Rumpfmuskulatur (axiale Akinese) führen zu Schwierigkeiten beim Umdrehen.

Der Rigor stellt eine Erhöhung des muskulären Widerstandes bei passiven Bewegungen dar, was auf die anhaltende Co-Kontraktion antagonistischer Muskeln zurückzuführen ist. Beim passiven Durchbewegen der Gelenke tritt er als sog. wächserner Widerstand auf. Das sog. Zahnradphänomen tritt aufgrund des durch den Ruhetremor bedingten ruckartigen Nachgebens des Muskelwiderstandes auf. Aufgrund des erhöhten Muskeltonus treten Haltungsstörungen (gebundene Körperhaltung) und Muskelverspannungen auf.

Der Ruhetremor hat eine Frequenz von 3-6 Hz und beruht auf der alternierenden Kontraktion vorwiegend distaler Muskelgruppen; in ca. 70% der Fälle stellt er das Erstsymptom der Erkrankung dar (Braune et al., 1999). Der klassische Tremor bei PD ist der sog. Pillendreh- oder Münzenzähl-Tremor (rhythmische Drehbewegungen zwischen Daumen und Zeigefinger). Bei Willkürbewegungen nimmt der Tremor ab oder verschwindet sogar ganz. Psychische Belastung führt zumeist zu einer Erhöhung der Amplitude. Der Ruhetremor ist häufig asymmetrisch ausgeprägt und beginnt einseitig. Zusätzlich finden sich bei 40-50% der Patienten ein Halte- oder Aktionstremor mit höherer Frequenz (Braune et al., 1999).

Das im Verlauf des idiopathischen Parkinsonsyndroms letzte sich manifestierende Symptom stellt die posturale Instabilität dar. Sie wirkt sich in einer erhöhten Fallneigung aus und wird als Folge von Akinese, Rigor und einer Verminderung der Stellreflexe diskutiert (Braune et al., 1999). Bei Anforderungen an das Halten der Balance tritt die posturale Instabilität in Form einer Retro- oder Propulsion auf.

Nach langjährigem Krankheitsverlauf treten vegetative Störungen auf. Diese umfassen insbesondere Obstipation, orthostatische Dysregulation, Blasenstörungen, Libidoverlust, Hypohidrose mit Temperaturregulationsstörungen sowie eine vermehrte Talg- und Fettsekretion. Das Bestehen dieser autonomen Symptome bereits zu Erkrankungsbeginn spricht gegen das Vorliegen einer PD (Braune et al., 1999).

Das idiopathische Parkinsonsyndrom geht mit psychopathologischen Symptomen wie Depressionen und Schlafstörungen einher. Ebenfalls auftretende produktive Psychosen sind gewöhnlich Folge einer Langzeitbehandlung mit L-Dopa und anderen Dopaminergika. Bei etwa 30-40% der Patienten liegt eine Depression vor, häufig manifestiert sich die Depression bereits vor Auftreten der ersten motorischen Symptome (Santamaria & Tolosa, 1992). Bei den meisten Patienten liegt eine milde bis mittelschwere Ausprägung einer chronischen depressiven Verstimmung vor (Levin & Katzen, 1995). Erklärungsmodelle zur Entstehung depressiver Störungen beim idiopathischen Parkinsonsyndrom beziehen sich einerseits auf Mechanismen im Sinne einer Reaktionsbildung auf die erlebte eingeschränkte Beweglichkeit, andererseits auf im Rahmen der Grunderkrankung auftretende Neurotransmitterstörungen des Noradrenalin- und Serotoninstoffwechsels (Sano & Mayeux, 1992). Es ergeben sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Schweregrad der depressiven Symptomatik und somatischen sowie vegetativen Merkmalen (Huber & Bornstein, 1992), so dass davon ausgegangen werden kann, dass ein Teil der depressiven Symptomatik mit Krankheitsfaktoren kovariert. Schlafstörungen stellen ein sehr häufiges Symptom dar und kommen bei etwa 74-98% der Parkinson-Patienten vor (Braune et al., 1999). Dabei treten Durchschlafstörungen als Folge der Grunderkrankung und nächtlicher Akinese und Einschlafstörung in Verbindung mit der abendlichen Einnahme von L-Dopa-Präparaten auf (Braune et al., 1999).

Sensibilitätsstörungen in der motorisch stärker beeinträchtigten Körperhälfte treten bei etwa 40% der Patienten auf (Braune et al., 1999) und deuten auf eine Funktion der Basalganglien in der Verarbeitung sensibler Reize hin (Abbruzzese & Berardelli, 2003; Braune et al., 1999). Ca. 80% der Patienten mit PD leiden an einer olfaktorischen Störung (Double et al., 2003), die sich entweder in einer Anosmie oder einer ausgeprägten Hyposmie äußert (Müller, Müngersdorf, Reichmann, Strehle & Hummel, 2002). Daum et al. (2000) folgerten aus ihren Daten, „dass die Schädigung des olfaktorischen Systems beim Morbus Parkinson ein Frühsymptom darstellt und mit hoher Frequenz auftritt.“ (S. 649). Eine Ursache der olfaktorischen Störung soll nach Sobel et al. (2001) der Riechakt selbst darstellen, der bei Patienten mit PD als gestört identifiziert wurde.

Die Prävalenz einer Demenz bei Parkinson-Patienten wird zwischen 10-25% (Braune et al., 1999; Brown & Marsden, 1987) bzw. bis 40% (Emre, 2003) geschätzt. Patienten, die zu Beginn der Erkrankung ein höheres Lebensalter aufweisen (>70 Jahre), haben ein erhöhtes Risiko für eine Demenzentwicklung (Emre, 2003) bzw. weisen mehr kognitive Beeinträchtigungen auf (Katzen, Levin & Llabre, 1998). Weitere Risikofaktoren für das Entstehen einer Demenz sind frühe Halluzinationen und eine akinetisch-dominante oder gemischte tremorös-akinetische Symptomatik (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk & Kragh-Sørensen, 2003). Der Prototyp einer Demenz bei PD umfasst vorwiegend Frontalhirn-assoziierte Funktionsstörungen (für nähere Erläuterungen siehe Abschnitt 3.3.1.1). Das daraus entstehende „progressive dysexecutive syndrome with memory deficits“ (Dubois & Pillon, 1997, S. 5) umfasst jedoch keine Aphasie, Apraxie oder Agnosie. Das Profil der dementen PD-Patienten ist qualitativ dasselbe wie bei PD-Patienten ohne Demenz (Girotti et al., 1988b; Litvan, Mohr, Williams, Gomez & Chase, 1991); lediglich das Ausmaß der Beeinträchtigungen ist stärker ausgeprägt.

### **Diagnostik des idiopathischen Parkinsonsyndroms**

PD wird klinisch diagnostiziert; nur post mortem kann die Diagnose neuropathologisch gesichert werden. Bei der klinischen Diagnose eines Parkinsonsyndroms ist das Vorliegen von mindestens zwei der motorischen Kardinalsymptome (Akinese, Rigor, Ruhetremor, posturale Instabilität) erforderlich; bei einem davon muss es sich um Akinese handeln (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2003). Die motorischen Kardinalsymptome liegen oftmals in unterschiedlichen Ausprägungen vor, weswegen PD in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik in drei Typen eingeteilt wird:

- Akinetisch-rigider Typ: Tremor fehlt oder ist minimal
- Tremordominanz-Typ: Akinese und Rigor sind minimal
- Äquivalenz-Typ: Akinese, Rigor und Tremor sind annähernd gleich ausgeprägt

Es ergeben sich Hinweise darauf, dass Patienten vom Tremordominanz-Typ keine oder fast keine kognitiven Defizite aufweisen, bei Patienten mit einer Dominanz von Akinese und Rigor jedoch ein breites Spektrum an kognitiven Störungen vorliegen kann (Levin & Katzen, 1995, siehe auch oben - erhöhtes Demenzrisiko).

Eine ausführliche Anamneseerhebung und eine gründliche neurologische Untersuchung tragen bereits zur Diagnostik eines Parkinsonsyndroms bei. Das Vorliegen eines symptomatischen Parkinsonsyndroms (z.B. im Zusammenhang mit Neuroleptikabehandlung, zerebralem Tumor, Hydrocephalus communicans, wiederholten zerebralen ischämischen Insulten, rezidivierenden Schädelhirntraumen oder gesicherter Enzephalitis in der Anamnese, Intoxikationen etc.) muss ausgeschlossen werden. Die im Frühstadium oftmals schwierige differenzialdiagnostische Abgrenzung zur progressiven supranukleären Blickparese und zur Multisystematrophie macht die Durchführung zusätzlicher diagnostischer Untersuchungen erforderlich (sie-

he Tabelle 3-3). Hierbei spielen pharmakologische Tests wie der L-Dopa- oder Apomorphin-Test zur Objektivierung des Ansprechens auf Dopaminergika und bildgebende Verfahren zu strukturellen und funktionellen Parametern eine Rolle. Wichtige Warnsymptome, die hinweisend für ein atypisches Parkinsonsyndrom sind, stellen das Nichtansprechen auf hohe L-Dopa-Dosen, früh auftretende schwere autonome Störungen, eine supranukleäre vertikale Blickparese, zerebelläre Zeichen, okulogyre Krisen, frühe posturale Instabilität und Stürze, Apraxie, Somnolenzphasen, ein ausgeprägter Antecollis sowie eine deutliche Dysarthrie und Dysphagie dar (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2003). Eine innerhalb des ersten Erkrankungsjahres beginnende Demenz mit Sprach- und Gedächtnisstörungen ist ebenfalls ein Warnsymptom.

Beim L-Dopa- (hohe orale Dosis) oder Apomorphin- (subkutane Bolusinjektion) Test wird die dopaminerge Wirkung auf die klinische Befindlichkeit untersucht. Ein Test gilt als positiv, wenn es in Folge der Verabreichung von L-Dopa oder Apomorphin zu einer mindestens 20-prozentigen Verbesserung der motorischen Beweglichkeit kommt, was zumeist mit dem motorischen Teil der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, Fahn & Elton, 1987) eingeschätzt wird. Ein positives Ergebnis stützt die Verdachtsdiagnose von PD und lässt auf das Ansprechen auf eine L-Dopa-Therapie schließen. Ein negatives Testergebnis hat jedoch keine diagnostische oder therapeutische Bedeutung.

In der strukturellen bildgebenden zerebralen Diagnostik (Computertomographie: CT, Magnetresonanztomographie: MRT) sollten bei einer PD keine morphologischen Veränderungen sichtbar sein. Mittels nuklearmedizinischer Untersuchungen kann die Funktionalität des dopaminergen Systems überprüft werden (Brooks, 1998; Brooks, 2000; Dagher, 2001; Eidelberg, Edwards, Mentis, Dhawan & Moeller, 2000; Sawle, 1994). Die [<sup>18</sup>F]Dopa-PET (Positronen-Emissions-Tomographie) wird zur Quantifizierung der präsynaptischen dopaminergen Neuronen eingesetzt und misst die Aufnahme- und Speicherkapazität für L-Dopa. Mit der β-CIT-SPECT (Single-Photon-Emissions-Computertomographie) kann präsynaptisch die Dichte des Dopamin-Transporters nachgewiesen werden. Das IBZM-SPECT dient der Darstellung des postsynaptischen Dopamin-D2-Rezeptor-Status. Mit [<sup>18</sup>F]Fluoro-Deoxyglukose (FDG) kann gegebenenfalls eine Glukoseverwertungsstörung im Bereich der Basalganglien oder des Kortex nachgewiesen werden. Dies wird zumeist unter Ruhebedingungen durchgeführt.

Bei Studien mit PD-Patienten im fortgeschrittenen Stadium konnte „off“ und „on“ L-Dopa ein Hypometabolismus von [<sup>18</sup>F]FDG in parieto-fronto-temporalen Kortexarealen festgestellt werden (Berding et al., 2001; Mentis et al., 2002). Zusätzlich ergaben sich Hinweise auf einen Hypermetabolismus „off“ L-Dopa im posterioren Putamen, im Pallidum, Thalamus, Kleinhirn und in der Pons bei PD-Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Mentis et al., 2002). Im Frühstadium von PD ergab sich bei Messungen des Striatum „off“ L-Dopa kein Unterschied zu einer gesunden Kontrollstichprobe (Ghaemi, Hilker, Rudolf, Sobesky & Heiss, 2002), „on“ L-Dopa konnte jedoch bilateral eine Verminderung des [<sup>18</sup>F]FDG-Metabolismus in Putamen und Thalamus dargestellt werden (Feigin et al., 2001).

Tabelle 3-3: Differenzialdiagnostische Merkmale verschiedener Parkinsonsyndrome

	PD	MSA (SND)	PSP
<b>Klinik<sup>a</sup></b>			
Tremor	häufig Ruhetremor	irregulärer Haltetremor mit myokloner Komponente <sup>b</sup>	Ruhetremor eher ungewöhnlich
Akinese, Rigor	zu Beginn asymmetrisch, distal betont	stark ausgeprägt, häufig asymmetrisch	symmetrisch, axial betont (Nackenrigor)
Stellreflexe	längere Zeit normal	früh gestört	früh gestört
Stürze	später, erst nach vorn	häufig	früh, meistens nach hinten
Gang	zu Beginn oft noch normal / kleinschrittig	Gangunsicherheit	früh gestört / breitbasig
Vertikale Blickparese	Blick nach oben kann erschwert sein	v.a. beim Blick nach oben <sup>c</sup>	v.a. beim Blick nach unten
L-Dopa-Effekt	gut	kaum bzw. nur initial	nicht bzw. selten (10%)
L-Dopa-induzierte Dyskinesien	häufig	früh orofazial unter niedriger Dosierung	selten
Wirkungsfluktuationen	häufig	möglich <sup>d</sup>	ungewöhnlich
Neuropsychologische Auffälligkeiten	exekutive Dysfunktionen, insg. eher diskret	exekutive Dysfunktionen, insg. eher diskret	früh ausgeprägt, demenzielles Syndrom
Besonderheiten		ausgeprägte autonome Störungen	Pseudobulbärparalyse im Verlauf
<b>Zerebrale Bildgebung</b>			
<b>Strukturell (MRT)<sup>b</sup></b>	unauffällig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leichte KH- &amp; HSt-Atrophie</li> <li>• Volumen↓ des PUT</li> <li>• Signal↑ im PUT mit intensiverem Randsaum (in T2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MH-Atrophie</li> <li>• Abflachung der VHP</li> <li>• Dilation des 3. V</li> </ul>
<b>Nuklearmedizinisch</b>			
<b>PET</b>	<p><b>[<sup>18</sup>F]Dopa:</b><sup>e</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• frühes Stadium: 30% verminderte DDC-Aktivität im PUT (k.)</li> <li>• mittleres Stadium: 50% verminderte DDC-Aktivität im PUT</li> <li>• Endstadium: &gt;90% verminderte DDC-Aktivität im PUT</li> </ul> <p><b>[<sup>18</sup>F]FDG:</b><sup>e</sup></p> uneinheitliche Befunde je nach Stadium	<p><b>[<sup>18</sup>F]Dopa:</b><sup>f</sup></p> verminderte DDC-Aktivität in PUT (+ NC bei einem Teil der Pat.)	<p><b>[<sup>18</sup>F]Dopa:</b><sup>h</sup></p> verminderte DDC-Aktivität in PUT + NC
		<p><b>[<sup>18</sup>F]FDG:</b><sup>g</sup></p> Hypometabolismus in PUT + KH	<p><b>[<sup>18</sup>F]FDG:</b><sup>a</sup></p> Hypometabolismus in PUT + NC
<b>SPECT</b>			
<b>Präsynaptisch (β-CIT)</b>	reduziert (v.a. PUT) <sup>i</sup>	reduziert (v.a. PUT) <sup>i</sup>	reduziert <sup>i</sup>
<b>Postsynaptisch (IBZM)</b>	unverändert <sup>j</sup>	reduziert <sup>k</sup>	reduziert <sup>k</sup>
<b>Histopathologische Befunde</b>	Lewy-Körperchen in SN, Lc, NbM <sup>a</sup>	gliale zytoplasmatische Einschlusskörperchen in Striatum, SN, Lc, Pons, Olive, KH, VK <sup>a</sup>	neurofibrilläre Tangles + Neurofibrillen in Striatum, GP, RK, N, ST, NbM, Pons <sup>l</sup>

	PD	MSA (SND)	PSP
<b>Immunohistochemische Befunde</b>	$\alpha$ -Synukleinopathie <sup>m</sup>	$\alpha$ -Synukleinopathie <sup>n</sup>	Tauopathie <sup>l</sup>

Legende: ↓: Abnahme; ↑: Anhebung; asymm.: asymmetrisch; DDC: Dopa-Decarboxylase; GP: Globus pallidus; HSt: Hirnstamm; k.: kontralateral zur motorisch beeinträchtigten Körperhälfte; KH: Kleinhirn; Lc: Locus coeruleus; MH: Mittelhirn; NbM: Nucleus basalis Meynert; NC: Nucleus caudatus; N. ST: Nucleus subthalamicus; PUT: Putamen; RK: Raphé Kerne; SN: Substantia nigra; symm.: symmetrisch; V: Ventrikel; VHP: Vierhügelplatte; VK: Vaguskerne  
<sup>a</sup>: (Braune et al., 1999); <sup>b</sup>: (Thümler, 2000); <sup>c</sup>: (Quinn, 1989); <sup>d</sup>: (Hughes et al., 1992a); <sup>e</sup>: (aus Brooks, 1998); <sup>f</sup>: (Brooks et al., 1990); <sup>g</sup>: (aus Gilman, 1998); <sup>h</sup>: (aus Tolosa & Valdeoriola, 1998); <sup>i</sup>: (Pirker et al., 2000); <sup>j</sup>: (aus Braune et al., 1999); <sup>k</sup>: (van Royen et al., 1993); <sup>l</sup>: (Jellinger & Bancher, 1992); <sup>m</sup>: (Spillantini et al., 1997); <sup>n</sup>: (Bonucelli et al., 1992; Gai, Power, Blumbersgs & Blessing, 1998; van der Valk & Jörg, 1992)

Da PD eine chronisch progrediente Erkrankung ist, ist eine einheitliche Verständigung über den Grad der Erkrankung sinnvoll. International wird die Hoehn-und-Yahr-Skala (Hoehn & Yahr, 1967) in leicht modifizierter Form zur Einteilung der Krankheitsstadien verwendet (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Einteilung der Krankheitsstadien nach Hoehn und Yahr, modifizierte Fassung (Thümler, 2000)

Stadium	
1	Symptomatik einseitig keine bis geringe funktionelle Beeinträchtigung
1.5	Symptomatik einseitig zusätzlich axiale Symptome
2	Symptomatik beidseitig keine Gleichgewichtsstörungen
2.5	Symptomatik beidseitig Pulsionsphänomene beim Stoßtest erste Anzeichen von gestörten Stellreflexen:
3	Unsicherheit beim Umdrehen; Pat. kann Gleichgewicht nicht halten, wenn mit geschlossenen Beinen und geschlossenen Augen stehend angestoßen; Pat. ist funktionell eingeschränkt, aber noch teilweise arbeitsfähig; Pat. kann sich selbst versorgen und unabhängig leben; Behinderung ist schwach bis mäßig ausgeprägt
4	voll entwickelte, schwer beeinträchtigte Symptomatik; Pat. kann noch gehen und stehen, ist aber stark behindert
5	Pat. ist ohne Hilfe auf Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig

Anmerkung: Pat.: Patient/in

## Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms

Eine kausale Therapiemöglichkeit gibt es bei der Behandlung der PD noch nicht. Daher umfasst das Therapiekonzept eine symptomatische Behandlung der Beschwerden auf verschiedenen Ebenen:

- Medikamentöse Behandlung
- Krankengymnastik, Logopädie, Ergotherapie
- Sozialmedizinische und psychologische Beratung
- Operative Behandlung

Im Mittelpunkt steht die medikamentöse Therapie mit dem Ziel, das gestörte Neurotransmitter-Gleichgewicht wieder herzustellen. Die Allgemeinthherapie umfasst medizinische und psychologische Beratung der Patienten und deren Angehörigen sowie diätetische und krankengymnastische Maßnahmen. Wichtig ist die Erklärung der Chronizität der Erkrankung und Aufklärung über das Fehlen kurativer Therapiemaßnahmen. Eine diätetische Beratung ist in Hinblick auf die Effizienz einer medikamentösen Therapie mit L-Dopa (s.u.) wichtig, da proteïnreiche Mahlzeiten die Resorption von L-Dopa behindern. Die krankengymnastischen Behandlungsziele beziehen sich auf eine Muskeltonusreduktion, Verbesserung der Willkürmotorik, den Erhalt funktioneller Bewegungsabläufe sowie die Vorbeugung von Kontrakturen.

Die pharmakologische Therapie von PD stellt eine symptomatische Behandlung dar, die den Zweck verfolgt, den chronischen Verlauf der Erkrankung erträglicher zu gestalten und die Lebensqualität zu erhöhen. Über den Zeitpunkt des Beginns einer pharmakologischen Behandlung besteht derzeit noch kein Konsens. Zum Ausgleich des Neurotransmitter-Ungleichgewichts stehen verschiedene pharmakologische Möglichkeiten zur Verfügung:

- Beeinflussung des dopaminergen Systems (siehe auch Abschnitt 3.2.4):
  - L-Dopa als Vorstufe des Dopamins plus Dopa-Decarboxylase-Hemmer plus COMT- (Catechol-O-Methyltransferase) Hemmer
  - Dopamin-Agonisten
  - MAO-B- (Monoaminoxidase Isoenzym B) Hemmer
- Beeinflussung des cholinergen Systems:
  - Anticholinergika
- Beeinflussung des glutamatergen Systems:
  - Hemmung der glutamatergen Überfunktion durch NMDA- (N-Methyl-D-Aspartat) Rezeptor-Antagonisten

Um den Dopamin-Mangel direkt zu beeinflussen werden entweder L-Dopa als Dopamin-Vorstufe oder Ersatzstoffe für Dopamin (Dopamin-Agonisten) gegeben (siehe Abschnitt 3.2.4). Eine andere Möglichkeit besteht darin, den Abbau von Dopamin oder L-Dopa durch MAO-B- oder COMT-Hemmer zu verhindern. Das traditionell als „Goldstandard“ geltende Pharmakon ist L-Dopa. Zu Beginn einer Behandlung wirkt sich L-Dopa sehr positiv auf die Beweglichkeit aus, im weiteren Verlauf der L-Dopa-Behandlung treten zunehmend Komplikationen wie Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien auf. Daher wird häufig bei jüngeren Patienten eine Einsparung von L-Dopa angestrebt und auf eine Monotherapie verzichtet, um einem frühzeitigen Auftreten dieser Spät komplikationen vorzubeugen. Da die Gabe von Anticholinergika mit einer Verschlechterung kognitiver Funktionen assoziiert wird (Braune et al., 1999; Cooper et al., 1992), besteht eine Kontraindikation bei Patienten mit kognitiven Störungen und eine relative Kontraindikation bei älteren Patienten (Lang & Lozano, 1998).

Neben der symptomatischen pharmakologischen Behandlung zur Verbesserung der motorischen Leistungsfähigkeit und der vegetativen und psychischen Begleitstörungen werden Pharmaka mit neuroprotektiver Wirkung eingesetzt, um die fortschreitende Nervenzellschä-

digung aufzuhalten bzw. zu verzögern (Koller, 1998; Riederer et al., 2002). Zu den neuroprotektiven Pharmaka zählen u.a. MAO-B-Hemmer (Olanow et al., 1995), Glutamat-Antagonisten wie Amantadin (Lange & Riederer, 1994) und Dopamin-Agonisten (Olanow, Jenner & Brooks, 1998). Der Ruhetremor ist medikamentös nur unbefriedigend beeinflussbar; der Tremordominanztyp zeigt von den unterschiedlichen Verlaufstypen jedoch die geringste Progredienz.

Operative Maßnahmen bestehen in gezielten stereotaktisch gesetzten Läsionen, in einer Tiefenhirnstimulation mit Sonden (DBS – deep brain stimulation) oder in der Transplantation Dopamin-produzierender Zellen. Stereotaktische Läsionen bewirken die strukturelle Ausschaltung bestimmter Basalganglien-Regionen (Thalamotomie, Pallidotomie), die DBS bezweckt eine funktionelle Ausschaltung durch Hochfrequenzstimulation gezielter Strukturen (Thalamus, Pallidum, Nucleus subthalamicus). Erfahrungen zeigen, dass die Wirkung von stereotaktisch gesetzten Läsionen nachlässt, die Schädigung letztlich irreversibel ist (Übersicht bei Krack, Poepping, Weinert, Schrader & Deuschl, 2000). DBS stellt ein reversibles und adjustierbares Verfahren mit guter Wirksamkeit dar (Krack et al., 1998; Laitinen, 2001; Schuurman et al., 2000).

Eingesetzt werden operative Maßnahmen bei Patienten, bei denen konservative Therapiemethoden ausgeschöpft wurden bzw. nicht tolerable Nebenwirkungen der pharmakologischen Behandlung aufgetreten sind und bei denen schwere motorische Behinderungen in den Alltagsaktivitäten bestehen (Bjarkam, Sørensen, Sunde, Geneser & Østergaard, 2001). Die strukturelle oder funktionelle Ausschaltung des Nucleus ventralis intermedialis thalami (Vim) führt beispielsweise zu einer Besserung des Ruhetremors kontralateral zur operierten Seite (Braune et al., 1999). Die funktionelle Ausschaltung des Nucleus subthalamicus führt zu einer Besserung der drei Kardinalsymptome Rigor, Akinese und Tremor (Braune et al., 1999). Die Neurotransplantation fetaler Dopamin-produzierender Zellen in das Striatum zur Reinnervation und Erhöhung der Speicherkapazität für das von außen zugesetzte L-Dopa gilt derzeit noch als rein experimentell (Braune et al., 1999).

In der frühen Erkrankungsphase sind die pharmakologischen Therapiemaßnahmen bei der Kontrolle der meisten Symptome wirksam (Bjarkam et al., 2001); im Verlauf der Erkrankung nehmen jedoch die positiven pharmakologischen Effekte aufgrund der fortschreitenden Degeneration und somit minimierten möglichen Rezeptorbindungen ab, und die negativen pharmakologischen Effekte einer Langzeittherapie mit Dopamimetika nehmen zu (Dyskinesien, psychotische Ereignisse).

### **3.2.2. Striatonigrale Degeneration**

Multisystematrophien (MSA) (Graham & Oppenheimer, 1969) stellen klinisch und pathologisch distinkte neurodegenerative Erkrankungen mit akinetisch-rigiden Syndromen dar (Quinn, 1989), die klassischerweise in drei Unterformen eingeteilt werden. Patienten mit ei-

ner striatonigralen Degeneration (SND) imponieren hauptsächlich mit einem Parkinsonsyndrom. Bei einem Shy-Drager-Syndrom liegen zusätzlich pyramidale und autonome Funktionsstörungen vor und bei der olivopontozerebellären Atrophie (OPCA) überwiegen Kleinhirnzeichen. Die drei Syndrome können einzeln oder in Kombination miteinander auftreten und stellen Manifestationen einer einzigen Krankheit dar (Adams & Salam-Adams, 1986; Graham & Oppenheimer, 1969). In den aktuellen Konsensus-Kriterien für MSA (Gilman et al., 1999) wird die Einteilung des klinischen Beschwerdebildes in MSA-P (wenn Parkinsonsymptome überwiegen) und MSA-C (wenn zerebelläre Symptome überwiegen) vorgeschlagen, um die diagnostischen Begriffe SND und OPCA zu ersetzen. Das Shy-Drager-Syndrom wird heute nicht mehr als eigenes Störungsbild aufgeführt, da es im Krankheitsverlauf oftmals in MSA oder PD übergeht und somit selten isoliert auftritt (Quinn & Wenning, 1995). Tabelle 3-2 können epidemiologische Angaben entnommen werden. SND kommt häufiger als OPCA vor (Wenning et al., 1994; Wenning et al., 1997); bei einer Minderheit der Fälle (ca. 12%) liegen zerebelläre und Parkinsonsymptome in gleicher Ausprägung vor (Gilman, 1998; Wenning et al., 1997). Die zu Beginn der Erkrankung überwiegende Symptomatik mit entweder zerebellären oder Parkinsonsymptomen weitet sich im Verlauf auf die jeweils unbeeinträchtigten neuronalen Systeme aus, so dass im Spätstadium keine eindeutige Unterscheidung zwischen SND und OPCA mehr möglich ist (Gilman, 1998).

Bei allen Patienten mit MSA können gliale zytoplasmatische Einschlüsse in Oligodendrozyten (Papp, Kahn & Lantos, 1989) und in Neuronen (Papp & Lantos, 1992) nachgewiesen werden. Diese Einschlüsse werden sowohl als pathognomonisch für MSA (Lantos, 1995; Papp & Lantos, 1992) als auch als ausschlaggebend für die klinische Symptomatik angesehen (Papp & Lantos, 1994). Die neurodegenerativen Veränderungen bei MSA bestehen aus einem Neuronenverlust mit einer reaktiven Gliose in Substantia nigra pars compacta, Locus coeruleus, Putamen, Globus pallidus externus, inferiorem Olivenkern, Pons, zerebellärem Kortex, autonomen Nuclei des Hirnstamms und intermediolateralen Abschnitten des Rückenmarks (Papp & Lantos, 1994). Die Anreicherung der glialen zytoplasmatischen Einschlüsse findet v.a. in den infra-granulären efferenten Schichten des primär-motorischen Areals und höherer motorischer kortikaler Areale sowie deren angrenzender weißer Substanz, in motorischen Anteilen des Striatums (Putamen), im Pallidum und im Nucleus subthalamicus statt, was auf eine bevorzugte Degeneration der mit dem motorischen Schaltkreis (siehe Abbildung 3-3) assoziierten Strukturen hinweist (Papp & Lantos, 1994).

Angaben über das Ausmaß der striatalen Neurodegeneration bei MSA-Patienten sind uneinheitlich: Entweder wird betont, dass Putamen stärker als Nucleus caudatus von der Neurodegeneration betroffen ist (Gilman, 1998; Goto, Matsumoto, Ushio & Hirano, 1996; Wenning et al., 1997) bzw. dass die Patienten ein heterogenes Bild mit relativ erhaltenen Funktionen des Nucleus Caudatus oder einer umfassenden striatalen Beteiligung zeigen (Brooks et al., 1990) oder es wird ausdrücklich auf die gleichmäßige striatale Pathologie hingewiesen (Fearnley & Lees, 1990). Bei MSA sind die postsynaptischen D2-Dopamin-Rezeptoren vermindert (van Royen et al., 1993), was das schlechte Ansprechen der motorischen Symptome auf Dopaminergika erklärt (Hughes et al., 1992a). Die Auswirkung der neurodegenerativen

Veränderungen auf die Basalganglien-Funktionalität ist in Abbildung 3-5 b) dargestellt. Die Zusammenhänge der degenerativen Veränderungen bei SND sind komplex, da die Effekte der Schädigungen striataler Strukturen und des externen Segments des Pallidums auf die intrazirkuläre Basalganglien-Funktionalität der Theorie des Modells entsprechend ausgleichend aufeinander wirken könnten (Brooks et al., 1990).

Patienten mit MSA weisen eine wesentlich schnellere Progredienz der motorischen Beeinträchtigungen auf als Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (Wenning et al., 1994), was sich bei der Hoehn-und-Yahr-Skala (Hoehn & Yahr, 1967) in einem höheren Stadium bei kürzerer Krankheitsdauer ausdrückt. Wenning et al. (2000a) konnten zeigen, dass ein schlechtes Ansprechen auf L-Dopa, das Vorliegen autonomer Störungen, Sprech- oder Bulbärstörungen, das Fehlen von Demenz und L-Dopa-induzierten Verwirrheitszuständen sowie das Auftreten von Stürzen Patienten mit MSA am besten von Patienten mit PD unterschieden.

### **Ätiopathogenese der striatonigralen Degeneration**

Die von Adams, van Bogaert und van der Eecken (1964) gefasste Schlussfolgerung, dass klinischer Verlauf und Wesen der pathologischen Veränderungen bei SND mit einer intrinsischen neuronalen Erkrankungen kompatibel sind, die wahrscheinlich auf einen fundamentalen Defekt im zellulären Metabolismus zurückzuführen ist, erweiterten Adams und Salam-Adams (1986) dahingehend, „that the SND is an acquired disease in which multiple neuron systems degenerate through the action of some exogenous etiologic agent“ (S. 211). Bisher bleibt die Ätiopathogenese der Multisystemerkrankungen noch ungeklärt (Gilman et al., 1999).

### **Klinik der striatonigralen Degeneration**

Die Kardinalsymptome der MSA umfassen autonome Störungen, Parkinsonismus, zerebelläre Ataxie und Pyramidenbahnzeichen, wobei alle Symptome in jeglicher Kombination auftreten können (Wenning, Geser, Stampfer-Kountchev & Tison, 2003). Klinisch werden die beiden motorischen Präsentationen Parkinsonismus und zerebelläre Störung unterschieden. Initial können ein asymmetrisches akinetisch-rigides Syndrom oder autonome Störungen etwa gleich häufig beobachtet werden (Braune et al., 1999). Bei letztgenannten handelt es sich bei Männern überwiegend um erektile Dysfunktionen und bei Frauen um eine Dranginkontinenz (Wenning et al., 1994). Wie beim idiopathischen Parkinsonsyndrom kann SND als asymmetrischer Hemiparkinsonismus imponieren, dem kontralateral zur betroffenen Körperseite eine nigrostriatale Degeneration zugrunde liegt (Kume et al., 1992). Tabelle 3-3 und Tabelle 3-5 können differenzialdiagnostische und klinische Merkmale der MSA entnommen werden.

Tabelle 3-5: Klinische Domänen, Merkmale und Kriterien bei der Diagnose von MSA. Merkmale (A) sind charakteristisch für die Erkrankung und Kriterien (B) sind diagnostisch notwendige definierende Merkmale oder Merkmalsgruppen (Gilman et al., 1999)

---

### **I. Autonome und urologische Störungen**

#### A. Autonome und urologische Merkmale

1. Orthostatische Hypotonie (um 20 mmHg systolisch oder um 10 mmHg diastolisch)
2. Harninkontinenz oder inkomplette Blasenentleerung

#### B. Kriterium für autonomes Versagen oder urologische Dysfunktion bei MSA

Orthostatischer Abfall des Blutdrucks (um 30 mmHg systolisch oder um 15 mmHg diastolisch) oder Harninkontinenz (beständige, unbeabsichtigte partielle oder komplette Blasenentleerung, begleitet von erektiler Dysfunktion bei Männern) oder beides

### **II. Parkinsonismus**

#### A. Merkmale für Parkinsonismus

1. Bradykinese
2. Rigor
3. Posturale Instabilität (nicht verursacht durch primär visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion)
4. Tremor (posturaler Tremor, Ruhetremor oder beides)

#### B. Kriterium für Parkinsonismus bei MSA

Bradykinese + mind. ein Merkmal von 2.-4.

### **III. Zerebelläre Dysfunktion**

#### A. Zerebelläre Merkmale

1. Gangataxie (breitbasiger Gang mit Schritten unregelmäßiger Länge und Richtung)
2. Ataktische Dysarthrie
3. Gliedmaßenataxie
4. Anhaltender Blick-evozierter Nystagmus

#### B. Kriterium für zerebelläre Dysfunktion bei MSA

Gangataxie + mind. ein Merkmal von 2.-4.

### **IV. Dysfunktion des kortikospinalen Trakts**

#### A. Kortikospinaler Trakt: Merkmale

1. „Extensor plantar responses with hyperreflexia“ (ungefähr analog Babinski-Zeichen)

#### B. Kriterium für Dysfunktion des kortikospinalen Trakts bei MSA: Es werden keine Merkmale des kortikospinalen Trakts zur MSA-Diagnose verwendet

---

Weitere Auffälligkeiten bei MSA-Patienten stellen Schlafstörungen und affektive Störungen in Form von Depression oder Affektlabilität dar (Gilman, 1998). Auch bei Patienten mit MSA kann eine Beeinträchtigung olfaktorischer Funktionen nachgewiesen werden (Wenning et al., 1995); diese ist jedoch im Vergleich zu Patienten mit PD nur gering ausgeprägt. Häufig treten Pyramidenbahnzeichen im Sinne einer Spastizität und „extensor plantar responses“ auf (Gilman, 1998). Bei einer großen Mehrheit der Patienten liegt eine Dysarthrie vor, die nicht der bei PD typischen Dysarthrie entspricht (Wenning et al., 1994). Vielmehr sprechen die Patienten charakteristischerweise mit einer hohen, bebenden Stimme (Poewe & Wenning, 2002). Kluin, Gilman, Lohman und Junck (1996) fanden übereinstimmend bei einem überwiegenden Teil von MSA-Patienten eine Kombination aus hypokinetischen, ataktischen und spastischen Komponenten der Dysarthrie. Die ataktischen und spastischen Merkmale stehen im Gegensatz zu der bei PD auftretenden Dysarthrie, die sich durch Hypokinesie kennzeichnet (Kluin et al., 1996).

In kognitiven Funktionsbereichen fallen neuropsychologische Beeinträchtigungen auf, die vorwiegend exekutive Dysfunktionen darstellen (Dujardin, Defebvre, Krystkowiak, Degreef & Destée, 2003; Lange et al., 2003; Meco, Gasparini & Doricchi, 1996; Pillon et al., 1995; Robbins et al., 1992; Robbins et al., 1994; Soliveri et al., 2000) (ausführliche Darstellung in Abschnitt 3.3). Eine Demenz gehört nicht zum Symptomkomplex der MSA, sondern gilt als Ausschlusskriterium (Gilman et al., 1999).

### **Diagnostik der striatonigralen Degeneration**

Laut Konsensus-Beitrag von 1999 (Gilman et al.) sollte die Response auf L-Dopa über einen 3-monatigen Zeitraum mit steigender L-Dopa-Dosis (inklusive peripherem Dopa-Decarboxylase-Inhibitor) mit einer minimalen Dosis von 1 g / Tag, soweit verträglich, geprüft werden. Eine positive Response wird als klinische Verbesserung gewertet, wenn dies im motorischen Teil der UPDRS (Fahn & Elton, 1987) durch eine mindestens 30-prozentige Steigerung objektiviert werden kann. Die im aktuellen Konsensus-Beitrag vorgestellten Stufen der diagnostischen Sicherheit sind in Tabelle 3-6 dargestellt. Die Konsensuskriterien für mögliche und wahrscheinliche MSA haben sich als erfolgreich in der Diagnostik erwiesen (Osaki et al., 2002). Ausschlusskriterien laut Konsensus-Beitrag sind ein Beginn vor dem 30. Lebensjahr, eine positive Familienanamnese für ein ähnliches Störungsbild, systemische Erkrankungen, unabhängig von der Medikation auftretende Halluzinationen, Demenz, eine vertikale supranukleäre Blickparese und fokale kortikale Funktionsstörungen (Aphasie, „alien limb“-Syndrom, parietale Dysfunktion). Differenzialdiagnostische Befunde aus der zerebralen Bildgebung sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-6: Diagnostische Kategorien von MSA. Kriterien und Merkmale sind Tabelle 3-5 zu entnehmen (Gilman et al., 1999)

---

**I. Mögliche MSA:** 1 Kriterium + 2 Merkmale von je 2 anderen Domänen. Wenn das Parkinsonismus-Kriterium erfüllt ist, qualifiziert eine schlechte L-Dopa-Response als 1 Merkmal (also wird nur noch ein zusätzliches Merkmal zur Diagnose benötigt)

**II. Wahrscheinliche MSA:** Kriterium für autonome / urologische Dysfunktion + kaum L-Dopa-responsiver Parkinsonismus oder zerebelläre Dysfunktion

**III. Gesicherte MSA:** pathologisch bestätigt durch das Vorkommen einer hohen Dichte an glialen zytoplasmatischen Einschlüssen in Verbindung mit einer Kombination aus degenerativen Veränderungen in nigrostriatalen und olivopontozerebellären Nervenbahnen

---

### **Therapie der striatonigralen Degeneration**

Für alle MSA-Syndrome gilt, dass keine kausale Behandlung bekannt ist. Die motorischen Symptome sprechen nur schlecht auf Dopamimetika an (Hughes et al., 1992a), da einerseits die postsynaptischen D2-Dopamin-Rezeptoren vermindert sind (van Royen et al., 1993), andererseits Untersuchungen darauf hinweisen, dass zusätzlich zum dopaminergen Verlust weitere Basalganglien-Verbindungen gestört sind, die andere Neurotransmittersysteme betreffen (Colosimo, Albanese, Hughes, de Bruin & Lees, 1995). Dennoch wird bei Patienten

mit SND aufgrund der Parkinsonsymptomatik und aus Mangel an Alternativen eine Pharmakotherapie mit L-Dopa, Dopamin-Agonisten und Amantadin empfohlen (Wenning et al., 2003), auch wenn die positive Beeinflussung der motorischen Störung oftmals nur minimal ist. Das Auftreten von L-Dopa-induzierten Dyskinesien ohne vorherige Verbesserung der motorischen Beeinträchtigungen ist bei MSA-Patienten typisch (Hughes et al., 1992a). Neuroprotektive Strategien liegen bislang noch nicht vor (Wenning et al., 2003); derzeit sind zwei europäische Multicenter-Studien mit der Evaluation des Einflusses von Riluzol und „human recombinant growth hormone“ auf die Krankheitsprogredienz beauftragt. Wenig effektiv in der Beeinflussung der Symptomatik sind invasive Verfahren wie Stimulation des Motorkortex (Kleiner-Fisman et al., 2003) oder Transplantation von fötalem dopaminergen Gewebe ins Striatum (Wenning et al., 2000b). Ein geringer Effekt einer bilateralen Tiefenhirnstimulation des Nucleus subthalamicus konnte in einer Studie mit vier SND-Patienten erzielt werden (Visser-Vandewalle, Temel, Colle & van der Linden, 2003); negative Auswirkungen traten in zwei anderen Studien auf (Chou, Forman, Trojanowski, Hurtig & Baltuch, 2004; Tarsy, Ape-tauerova, Ryan & Norregaard, 2003).

Aufgrund des Mangels effizienter symptomatischer Behandlungsmöglichkeiten sind daher alternative Therapien besonders wichtig (Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie), um die Mobilität zu erhalten, Kommunikationsfertigkeiten zu unterstützen und das häusliche Umfeld an die motorische Behinderung anzupassen. Die psychologische Unterstützung der Betroffenen und ihrer Angehörigen spielt eine besondere Rolle.

### **3.2.3. Progressive supranukleäre Blickparese**

Die progressive supranukleäre Blickparese (PSP), nach ihren Erstbeschreibern auch Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom genannt (Steele, Richardson & Olszewski, 1964), stellt ein seltenes, wenn auch eines der häufigeren atypischen Parkinsonsyndrome mit akinetisch-rigider Symptomatik, dar (Litvan et al., 1996a). PSP ist eine sporadisch auftretende neurodegenerative Erkrankung, die neuropathologisch durch eine Tauopathie (Fehlregulation des Tau-Protein-Metabolismus) mit ausgeprägten neurofibrillären Tangles (NFT) und Neuropilfäden in Basalganglien und Hirnstamm definiert wird (Jellinger & Bancher, 1992). Insbesondere sind Striatum, Pallidum, Nucleus subthalamicus, Raphé Kerne, Nucleus basalis Meynert und Pons von der Degeneration betroffen (Jellinger & Bancher, 1992). Abbildung 3-5 c) kann in schematischer Darstellung die Auswirkung der Neurodegeneration auf die Funktionalität der Basalganglien-Funktionsschleifen entnommen werden. Putamen und Nucleus caudatus sind gleichermaßen von der Neurodegeneration betroffen (Brooks et al., 1990).

Das Vorliegen der NFT und Neuropilfäden wird mit unterschiedlich stark ausgeprägtem Neuronenuntergang, Gliose und teilweise auch Demyelinisierung in den betroffenen subkortikalen Regionen sowie Veränderungen im Neokortex und Hippokampus assoziiert (Jellinger & Bancher, 1992). Neuropathologisch müssen für die Diagnose eine hohe Dichte an NFT und Neuropilfäden in mindestens drei der folgenden Gehirnregionen vorliegen: Pallidum, Nucleus

subthalamicus, Substantia nigra und Pons; zusätzlich muss eine niedrige bis hohe Dichte in drei der folgenden Regionen vorliegen: Striatum, okulomotorischer Komplex, Medulla und Nucleus dentatus (Litvan et al., 1996b).

Bei PSP liegen neben dopaminergen multiple andere Neurotransmitter-Störungen vor, u.a. ist der cholinerge Metabolismus gestört, was die erniedrigten Acetyltransferase-Spiegel in der Substantia innominata, im Frontallappen, in Basalganglien, im Colliculus superior, im interstitialen Nucleus Cajal und im dorsalen interstitialen Nucleus belegen (Übersicht bei Javoy-Agid, 1994). Zusätzlich sind GABA- und Noradrenalin-Systeme und deren Projektionen gestört (Rajput & Rajput, 2001). Im Unterschied zu PD liegt bei PSP zusätzlich zu der ausgeprägten nigrostriatalen dopaminergen Denervierung eine schwere Schädigung des striato-pallidalen Komplexes, also der In- und Output-Kerne der Basalganglien, vor (Lantos, 1994). Tabelle 3-3 und Tabelle 3-7 können differenzialdiagnostische und klinische Merkmale der PSP entnommen werden.

### **Ätiopathogenese der progressiven supranukleären Blickparese**

Die Ätiopathogenese dieser Erkrankung ist nicht bekannt. Wie jedoch bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen werden multifaktorielle Erklärungen herangezogen. Neben genetischen Einflüssen (Conrad et al., 1997) werden Umweltfaktoren als Auslöser diskutiert (Dickson, 1999); bisher konnten jedoch keine Zusammenhänge zu Pestizid-Belastung, Brunnenwassernutzung oder Nikotinabstinenz aufgedeckt werden (Golbe, 1993). Der statistisch signifikante Zusammenhang zwischen niedriger Schulbildung (weniger als 12 Jahre) und dem Auftreten von PSP wurde von Golbe et al. (1996) als Hinweis auf einen schlechten Ernährungszustand in frühester Kindheit oder auf eine arbeits- oder wohnortbedingte Exposition eines noch unverdächtigten Toxins interpretiert. Aufgrund der neurofibrillären Tangles bei PSP, die denen beim postenzephalitischen Parkinsonsyndrom (Encephalitis lethargica oder Economo Krankheit) gleichen und der Ähnlichkeit zwischen den klinischen Syndromen (Pramstaller, Lees & Luxon, 1996), wurde eine virale Ursache hypothetisiert (Golbe, 1993; Tolosa & Valdeoriola, 1998). Versuche, PSP auf Primaten durch intrazerebrale Beimpfung zu übertragen, sind jedoch bisher fehlgeschlagen (Steele, 1972).

### **Klinik der progressiven supranukleären Blickparese**

PSP ist charakterisiert durch eine vertikale Blickparese nach unten, Akinese und Rigidität, axiale Dystonie und Rigidität, Stand- und Gangunsicherheit mit der Tendenz, nach hinten zu fallen, Frontalhirnzeichen und eine Pseudobulbärparalyse (Braune et al., 1999). Das häufig zuerst auffallende Symptom stellt die posturale Instabilität dar (Litvan et al., 1996c), dieser gehen jedoch wahrscheinlich als Frühsymptome Bradykinese und Rigidität voraus (Golbe, 1993). Die durch die Standunsicherheit bedingten häufigen Stürze (zumeist nach hinten) stehen im Gegensatz zu PD nicht in Zusammenhang mit einem schlurfenden Gangbild,

Festination, Freezing-Phänomenen oder einer rumpfbezogenen Bradykinese, sondern passieren plötzlich bei kleinen Wendemanövern (Golbe, 1993). Das Gangbild bei PSP unterscheidet sich deutlich von dem bei PD: Es ist typischerweise ataktisch mit großen, ungleichmäßigen Schritten (Golbe, 1993).

Dysarthrie stellt das zweit häufigste Symptom bei PSP dar (Litvan et al., 1996a) und tritt schon früh im Krankheitsverlauf auf (mit einem Median von 24 Monaten) (Müller et al., 2001). Die Patienten sprechen langsam mit einer spastischen und bulbären Qualität (Golbe, 1993), was zu einem charakteristischen Knurren und Ächzen („growling and groaning“) führt (Poewe & Wenning, 2002). Dysphagie tritt zumeist im weiteren Krankheitsverlauf auf (mit einem Median von 42 Monaten) (Müller et al., 2001). Als pathologisches Korrelat für die Bulbärsymptomatik wird die Degeneration des periaquäduktalen Graus, des Locus coeruleus, der Raphé Kerne, der Olive und des Nucleus dentatus des Kleinhirns diskutiert (Golbe, 1993). Olfaktorische Beeinträchtigungen treten im Gegensatz zu PD und MSA bei PSP nicht auf (Wenning et al., 1995).

Ophthalmologische Störungen können in Form von Doppelbildern, verschwommenem Sehen, brennenden Augen, unwillkürlichem unerwünschten Lidschluss und Lichtempfindlichkeit auftreten (Burn & Lees, 2002). Supranukleäre Blickstörungen beziehen sich initial zunächst auf die vertikale Ebene (entweder nach oben oder unten), später auch auf die horizontale (Litvan et al., 1996a). Der frei geführte Blick nach unten („Sehen Sie nach unten.“) ist dabei deutlich stärker betroffen als die Blickfolgebewegung (Golbe, 1993). Die supranukleäre vertikale Blickparese nach unten gilt zwar als Leitsymptom der Erkrankung, es ergeben sich jedoch Hinweise darauf, dass dieses Symptom häufig noch nicht im Anfangsstadium auftritt und somit dessen diagnostische Relevanz kontrovers diskutiert wird (Brusa et al., 2003; Litvan et al., 1996c). Schon im frühen Krankheitsstadium können Augenfolgebewegungen sakkadiert sein, während Sakkaden verlangsamt oder hypometrisch werden (Litvan et al., 1996a). Später können eine Verlangsamung des Lidschlusses oder der Lidöffnung auftreten (Litvan et al., 1996a). Das pathologische Korrelat der Sehstörungen bleibt unklar, da nur ein unbestimmter Zusammenhang zwischen Blickparese und Degeneration der damit assoziierten Kerngebiete besteht: Area praetectalis, interstitieller retikulärer Nucleus des Fasciculus medialis longitudinalis, Nucleus Cajal, Nucleus der posterioren Kommissur und Nucleus Darkschewitsch (Golbe, 1993).

In einer Studie über die Auftretenshäufigkeit von Hypertonie in der präsymptomatischen Anamnese stellten Ghika und Bogousslavsky (1997) fest, dass bei 81% der PSP-Patienten Episoden von „generally transient, short-lived hypertension“ (Ghika, 1998, S. 1154) aufgetreten waren, was als frühe präsymptomatische autonome Dysfunktion interpretiert wurde. Hieraus folgerten sie weiterhin, dass sich somit Hinweise auf die frühe Degeneration zentraler katecholaminerger Kerngebiete ergeben.

Schlafstörungen treten in Form verlängerter Einschlafzeiten, häufigen Erwachens, gestörten non-REM-Schlafphasen und verkürzten REM-Phasen auf, wobei das Ausmaß der Schlafstö-

rung mit der Schwere der motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen korreliert (Aldrich, Foster, White, Bluemlein & Prokopowicz, 1989).

In der Originalarbeit von Steele, Richardson und Olszewski zu PSP (1964) wurden die kognitiven Beeinträchtigungen und Verhaltensauffälligkeiten bei PSP als *Demenz* bezeichnet, woraufhin Demenz als Kardinalsymptom der PSP betont wurde (siehe auch Exkurs: Demenz in Abschnitt 3.2.5). Mittlerweile ist jedoch bekannt, dass das Ausmaß der Demenz eher gering ist (Duvoisin, 1992) bzw. dass lediglich spezifische Funktionsbereiche wie exekutive Leistungen betroffen sind (Übersicht bei Golbe, 1993; Litvan et al., 1996c; Pillon & Dubois, 1992). Diese Auffälligkeiten können schon im Frühstadium der Erkrankung festgestellt werden (Maher, Smith & Lees, 1985). Affektive Veränderungen fallen in Form von Apathie und Depression auf (Golbe, 1993; Litvan et al., 1996c; Nath, Ben-Shlomo, Thomson, Lees & Burn, 2003). Persönlichkeitsveränderungen werden als Unaufmerksamkeit, Desinteresse und Gleichgültigkeit gegenüber der Umwelt beschrieben (Tolosa, Valldeoriola & Marti, 1994). Auffällig ist eine starke Verlangsamung kognitiver Prozesse (Tolosa et al., 1994). Von Albert, Feldman und Willis (1974) wurde das Muster der kognitiven und affektiven Veränderungen bei PSP aus 1.) Vergesslichkeit, 2.) Verlangsamung von Denkprozessen, 3.) emotionalen oder Persönlichkeitsveränderungen (Apathie oder Depression mit Irritabilität oder Euphorie, mit unangemessenem Lachen oder Weinen und mit gelegentlichen kurzen Wutausbrüchen) und 4.) beeinträchtigter Fähigkeit, angeeignetes Wissen zu manipulieren (z.B. Störungen beim Rechnen oder Abstrahieren) als Prototyp der *subkortikalen Demenz* dargestellt. Diese von Litvan (2001) als „florid frontal lobe symptomatology“ (S. 42) bezeichneten klinischen Merkmale der PSP treten schon im frühen Erkrankungsstadium auf. Die spezifischen neuropsychologischen Auffälligkeiten differenziell zu denen bei PD werden in Abschnitt 3.3 dargestellt.

### **Diagnostik der progressiven supranukleären Blickparese**

Wenn die vertikale Blickparese und andere Kardinalsymptome vorhanden sind, ist die Diagnose einer PSP relativ eindeutig. Aufgrund der hohen Variabilität der klinischen Symptomatik birgt die Erkrankung im frühen Stadium jedoch häufig diagnostische Probleme, insbesondere dann wenn noch keine vertikale Blickparese ausgeprägt ist, die Patienten mit einer schweren Demenz imponieren oder ein isoliertes akinetisch-rigides Syndrom vorliegt. Die klinischen Diagnosekriterien sind in Tabelle 3-7 dargestellt.

Mittels Magnetresonanztomographie lässt sich eine Mittelhirnatrophie darstellen, die sich bei sagittaler Schnittführung schon im frühen Stadium in einer Degeneration des rostralen Mittelhirn-Tegmentums mit Abflachung der Vierhügelplatte als „Hummingbird“-Zeichen zeigt (Kato, Arai & Hattori, 2003); in transversaler Schnittführung wird die Verschmächtigung der Mittelhirnschenkel als „Mickey Mouse“-Zeichen bezeichnet (Braune et al., 1999).

Tabelle 3-7: Klinische Kriterien für die Diagnose von PSP (Litvan et al., 1996a)

	Mögliche PSP	Wahrscheinliche PSP	Gesicherte PSP
	schleichend progrediente Störung	schleichend progrediente Störung	klinisch mögliche oder wahrscheinliche PSP und histopathologischer Nachweis einer typischen PSP*
	Beginn ab dem 40. Lj.	Beginn ab dem 40. Lj.	
<b>Obligatorische Einschlusskriterien</b>	<i>entweder</i> vertikale Blickparese (beim Blick nach unten oder oben) <i>oder</i> sowohl Verlangsamung der vertikalen Sakkaden, als auch ausgeprägte posturale Instabilität mit Stürzen im 1. Jahr der Erkrankung	vertikale Blickparese (beim Blick nach unten oder oben) <i>und</i> ausgeprägte posturale Instabilität mit Stürzen im 1. Jahr der Erkrankung	
	kein Hinweis auf andere Erkrankungen, die Symptome erklären könnten	kein Hinweis auf andere Erkrankungen, die Symptome erklären könnten	
<b>Unterstützende Kriterien</b>	Symmetrie von Akinese oder Rigor, mehr proximal als distal anomale Nackenhaltung, besonders Retrocollis keine oder schlechte L-Dopa-Response des Parkinsonsyndroms frühe Dysphagie und Dysarthrie früher Beginn kognitiver Beeinträchtigungen mit mind. 2 der folgenden: Apathie, Beeinträchtigung im abstrakten Denken, verminderte Wortflüssigkeit, Utilisations- oder Imitationsverhalten, Zeichen frontaler Enthemmung		

\*: neurofibrilläre Tangles und Neuropilfäden in Basalganglien und anderen Hirnregionen

### Therapie der progressiven supranukleären Blickparese

Es ist derzeit weder eine wirksame kausale noch eine neuroprotektive Therapie bekannt (Braune et al., 1999). Die symptomatische Behandlung der Bewegungsstörung ist frustrierend, da multiple Neurotransmitter-Systeme betroffen sind und sowohl eine prä- als auch postsynaptische Pathologie vorliegt (Rajput & Rajput, 2001). L-Dopa oder Dopamin-Agonisten zeigen kaum Wirkung bzw. nur initial und in hoher Dosierung (Kompoliti et al., 1998), was möglicherweise auf den Verlust postsynaptischer striataler Dopamin-Rezeptoren und nigrostriärer Neurone zurückzuführen ist. Laut der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2003) sollte eine dopaminerge Therapie abgesetzt werden, wenn nach einem Intervall von mind. sechs Monaten keine Wirksamkeit deutlich geworden ist. Amantadin (als Glutamat-Antagonist) kann ebenfalls eingesetzt werden.

Unter der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva können diskrete Verbesserungen der motorischen Beeinträchtigungen beobachtet werden (Engel, 1996; Newman, 1985; Tamai & Almeida, 1997). Als Erklärung wird die trizyklische Wirkung auf die bei PSP relativ unbeeinträchtigten noradrenergen und serotonergen Transmittersysteme herangezogen, wobei deren Parallelität zum gestörten dopaminergen nigrostriären (motorischen) System eine Bypassung der Neurotransmitter ermöglicht (Engel, 1996). Vorsicht ist jedoch bei trizyklischen Antidepressiva gerade aufgrund der anticholinergen Nebenwirkungen in Bezug auf das Psychoserisiko geboten (Engel, 1996).

Versuche mit cholinergen Agenzien, um den im Gegensatz zu PD vorliegenden cholinergen Neuronenverlust bei PSP auszugleichen, haben bisher nur eine geringe (Kertzman, Robinson & Litvan, 1990; Litvan, 1994a) oder gar keine Verbesserung der Symptomatik erbracht (Fabbrini et al., 2001). Die Erhöhung der noradrenergen Transmission durch die Verabreichung von Idazoxan, einem  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor-Antagonist, kann bei einigen PSP-Patienten moderate Verbesserungen der Symptomatik hervorrufen (Cole & Growdon, 1994). Eine umfassende Einflussnahme auf eine Vielzahl von Neurotransmittersystemen, wie sie mit der Elektrokrampftherapie versucht wurde (Barclay, Duff, Sandor & Lang, 1996), hat kaum einen therapeutischen Effekt gezeigt. Aufgrund des weitgestreuten Neuronenverlusts bei PSP werden Neurotransmitter-spezifische Ansätze (Ersatz oder Wiederaufnahmehemmung) als wenig erfolgreich erachtet (Burn & Lees, 2002). Zukünftige Therapie-Ansätze beschäftigen sich mit der Anwendung neu entwickelter Strategien der Krankheitsmodifikation wie durch Exzitotoxin-Antagonisten, Fänger freier Radikale und Verstärker trophischer Faktoren (Litvan & Chase, 1992).

### **3.2.4.Exkurs: Dopamin und Levodopa (L-Dopa)**

Da Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, wird der Dopamin-Gehalt im Striatum bei Patienten mit PD durch die Gabe der physiologischen Vorstufe L-Dopa (L-3,4 Dihydroxyphenylalanin) erhöht. Die Aminosäure L-Dopa gelangt über den Aminosäure-Transportmechanismus aus dem Blut in den Liquor. Das überall im Organismus vorhandene Enzym Dopa-Decarboxylase verwandelt auch im Zentralnervensystem (ZNS) L-Dopa zu Dopamin. Um zu verhindern, dass L-Dopa in Darmwand und Leber schon zu Dopamin umgewandelt wird, wird es gleichzeitig mit einem Hemmstoff der Dopa-Decarboxylase, der nicht ins ZNS eindringen kann, verabreicht. Diese Hemmstoffe sind Benserazid und Carbidopa, die in den handelsüblichen Fertigarzneien bereits dem L-Dopa zugefügt sind.

Dopamin wird intraneural nach Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt in die Nervenendigung und auch extraneural metabolisiert (Löschmann & Schulz, 1997) (zur Dopamin-Biosynthese siehe Abbildung 3-7). Intraneural wird Dopamin durch das an der äußeren Mitochondrienmembran lokalisierte Monoaminoxidase Isoenzym B (MAO-B) abgebaut. Extraneural und in der Peripherie geschieht die Metabolisierung durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT).

Die Neurotransmission mit Dopamin findet hauptsächlich in zwei Systemen im Gehirn statt, wobei der Begriff *System* aufgrund der nicht nachgewiesenen homogenen Funktionalität umstritten ist (Brodal, 1998): im sog. mesokortikolimbischen (mesolimbisch und mesokortikal) dopaminergen System, das vom ventralen Tegmentum über den Nucleus accumbens (als Teil des ventralen Striatums) zum präfrontalen Kortex projiziert und im nigrostriatalen Dopamin-System, das, wie bereits beschrieben, aus der Substantia nigra pars compacta ins Striatum (dorsaler Teil) projiziert. Aufgrund der engen Verbindungen zwischen ventralem

Striatum, limbischen Strukturen (Hippokampus, Amygdala) und dem orbitofrontalen Kortex sowie der hohen Affinität antipsychotischer Medikamente (nämlich Dopamin-Antagonisten) zum ventralen Striatum und der mutmaßlichen Beteiligung des Nucleus accumbens beim Entstehen von Substanzabhängigkeit (u.a. „craving“ und Verstärkerwirkung psychoaktiver Substanzen) wird das mesolimbische Dopamin-System auch als Belohnungssystem („reward pathway“) bezeichnet (Brodal, 1998; Spanagel & Weiss, 1999).

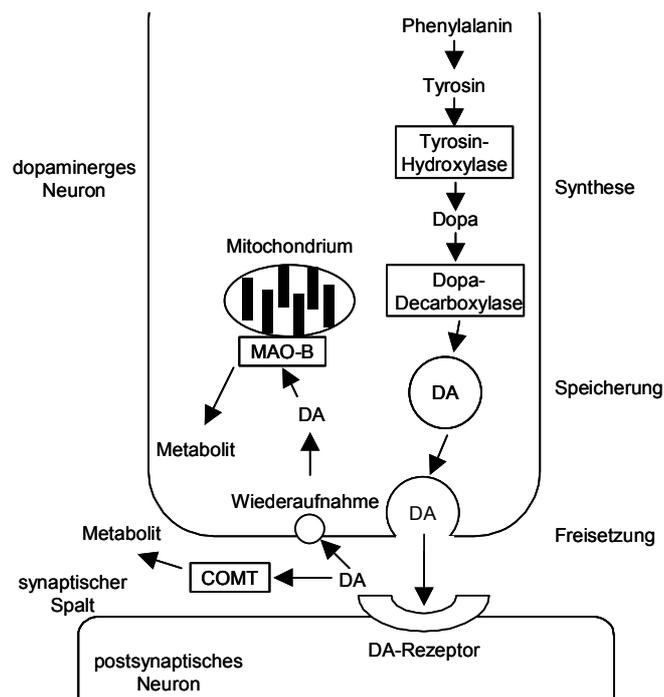


Abbildung 3-7: Biosynthese und Metabolismus von Dopamin (DA); Enzyme sind in Kästen dargestellt (in Anlehnung an Löschnann & Schulz, 1997)

Die pharmakologische Wirkung von exogenem L-Dopa kann nach Nutt und Holford (1996) in vier verschiedene Response-Stufen eingeteilt werden: 1.) eine kurzdauernde Response, die eine Verbesserung der Parkinsonsymptome über Minuten bis Stunden darstellt und durch die Plasma-L-Dopa-Konzentration bedingt ist; 2.) eine langdauernde Response, bei der sich eine Verbesserung über Tage aufbaut und auch wieder über Tage abbaut; 3.) eine „negative response“, die eine transiente Verschlechterung der motorischen Funktionen bis unter die Baseline darstellt, wenn der Effekt der kurzdauernden Response verschwindet und 4.) Dyskinesien, die unwillkürliche Bewegungen darstellen und während der kurzdauernden Response als peak-dose-Dyskinesien oder bei niedrigen L-Dopa-Plasma-Konzentrationen („Off“-Dystonie) auftreten. Unter einer Langzeit-L-Dopa-Behandlung sind Wirkungsfluktuationen charakterisiert durch a) eine vorhersagbare Verschlechterung gegen Ende der Wirkung der L-Dopa-Dosis („wearing off“, „end of dose“-Akinese) und b) nicht vorhersagbare plötzli-

che Wechsel zwischen Phasen guter und schlechter Beweglichkeit, die unabhängig von der L-Dopa-Dosis auftreten und als „On / Off“-Phasen bezeichnet werden (Rajput, 2001b). Es wird angenommen, dass „wearing-off“-Fluktuationen durch die progrediente Abnahme der physiologischen „Dopamin-Speicher“ im Striatum und auch durch postsynaptische Alterationen verursacht sind (Chase, Mouradian & Engber, 1993). Die „On / Off“-Phasen scheinen als Konsequenz der nach Aussetzung nicht-physiologischer intrasynaptischer Dopamin-Fluktuationen bedingten postsynaptischen Veränderungen aufzutreten (Chase et al., 1993).

Die häufigste Nebenwirkung bei einer Langzeitbehandlung mit L-Dopa stellen die Dyskinesien dar. Diese bestehen aus einer komplexen Folge unwillkürlicher Bewegungen, die sich als choreatiforme Bewegungsstörungen während der „On“-Phase („peak dose“-Dyskinesie), als dystone „Spasmen“ z.B. der Füße und Zehen während morgendlicher „Off“-Phasen oder als biphasische Dyskinesien – dystone, choreatiforme oder stereotype Bewegungen zu Beginn und Ende der kurzdauernden Response – manifestieren (Braune et al., 1999; Nutt & Holford, 1996). Agid (1998) schlussfolgerte in einer Review, dass die molekularen und zellulären Veränderungen durch eine Langzeit-L-Dopa-Behandlung bei PD-Patienten reversibel sind. Der Krankheitsverlauf unter L-Dopa-Behandlung ist in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Krankheitsverlauf bei PD-Patienten unter L-Dopa (Thümler, 2000)

Jahr	Symptome
0-4	gutes Ansprechen auf L-Dopa („drug honeymoon“)
5-8	erste Fluktuationen
9-10	ausgeprägtere Fluktuationen, psychische Störungen
11-12	Haltungsstörung, Sturzgefahr, Risiko für Sekundärkrankheiten

Insbesondere bei älteren Patienten kann die Kombination aus Langzeitbehandlung mit L-Dopa und Progredienz der Erkrankung kognitive Beeinträchtigungen (siehe Abschnitt 3.3.1.3) und psychiatrische Probleme aufwerfen (Marsden, 1994). Zunächst können visuelle Verkennungen mit erhaltener Einsichtsfähigkeit auftreten, die sich im weiteren Verlauf in visuellen Halluzinationen und paranoiden Wahnideen manifestieren (Braune et al., 1999). Eine Reduktion der dopaminergen Medikation bewirkt zumeist ein Abklingen des psychotischen Unruhezustandes, bei einigen Patienten kann sich jedoch ein akuter Verwirrheitszustand oder eine ausgeprägte Psychose entwickeln (Marsden, 1994).

Die bei dem Metabolismus von L-Dopa und Dopamin produzierten Oxyradikale gelten als toxisch für die Neurone der Substantia nigra (Fahn & Cohen, 1992). Aus diesem Grund wird die pharmakologische Behandlung mit L-Dopa bei PD kontrovers diskutiert (Olanow et al., 1998), da einerseits Symptome verbessert werden können, andererseits der Krankheitsverlauf beschleunigt werden könnte. Die Annahme der Exzitotoxizität von L-Dopa bzw. dessen Metaboliten auf nigrale Neurone (Olney et al., 1990), kann nach neueren Erkenntnissen aus der in-vivo-Forschung nicht gestützt werden (Melamed et al., 1998). Aktuelle Forschungsergebnisse weisen vielmehr darauf hin, dass die systemische Anwendung von L-Dopa die Le-

benserwartung verlängert (Rajput, 2001a) und einen protektiven Effekt auf die Neurone der Substantia nigra hat (Han, Mytilineou & Cohen, 1996; Rajput, 2001b). Lang und Lozano (1998) sprachen sich für eine frühzeitige L-Dopa-Behandlung aus, da sich bei den Patienten motorische Komplikationen wesentlich schneller entwickelten, bei denen erst verzögert mit einer L-Dopa-Therapie begonnen wurde.

### 3.2.5. Exkurs: Demenz

In der Literatur über PSP wird *Demenz* häufig als ein Kardinalsymptom genannt, was auf die Erstbeschreibung von Steele, Richardson und Olszewski (1964) zurückzuführen ist. Statt dieser stigmatisierenden Symptomzuschreibung sollte stattdessen eine differenziertere Beschreibung der kognitiven und behavioralen Auffälligkeiten bei PSP erfolgen. Im Allgemeinen wird der erworbene Verlust von höheren psychischen Funktionen, der definitionsgemäß das Gedächtnis betreffen muss und nicht mit einer Bewusstseinsstrübung einhergehen darf, als Demenz bezeichnet (Huber, 1999); als Folge entsteht eine verminderte Alltagsbewältigung. Laut Huber (1999) könne man „erst dann von Demenz sprechen, wenn die Diagnose psychopathologisch nach den genannten Kriterien sicher ist und tatsächlich ein massiver, nicht mehr rückbildungsfähiger, intellektueller und mnestischer Abbau“ (S. 76) vorliege. Formale klinische Diagnosekriterien des DSM IV (American Psychiatric Association, 2001) und ICD 10 (World Health Organization, 1994) für Demenz beziehen sich jedoch auf die klassischen Demenzsyndrome des Morbus Alzheimer und der vaskulären Demenz. Die Diagnosekriterien sind in Anhang A (Tabelle A-1 und A-2) dargestellt.

Von Cummings und Benson (1983) wurden Demenzkriterien vorgeschlagen, die weniger spezifisch sind und ein breiteres Spektrum von Demenzsyndromen umfassen können. Nach diesen Kriterien müssen für eine Demenzdiagnose mindestens drei von fünf Funktionsbereichen (Sprache, Gedächtnis, visuell-räumliche Funktionen, Persönlichkeit / Affekt, Kognition (Abstraktion, Rechenfähigkeit, Schlussfolgern etc.)) deutlich beeinträchtigt sein. Diese Diagnosekriterien stellen nach Huber und Bornstein (1992) eine sinnvolle Richtlinie zur Abschätzung einer Demenz bei Parkinsonsyndromen dar.

Klassischerweise werden Demenzsyndrome in zwei prinzipielle Muster des Abbaus neuropsychologischer Funktionen eingeteilt: 1.) ein kortikales Muster mit intellektuellem Abbau von Sprache und Sprach-assoziierten Leistungen, Lernen, Wahrnehmung, Praxie, wie es beim Morbus Alzheimer auftritt und 2.) ein subkortikales Muster mit Störungen von Motivation, Stimmung, Aufmerksamkeit, psychomotorischem Tempo und Gedächtnis sowie Problemen bei Strategiebildung und Problemlösung, wie es bereits oben beschrieben wurde (Cummings, 1986). Da den verschiedenen subkortikal-assoziierten Syndromen (wie Parkinsonsyndrom oder Chorea Huntington) neuropathologische oder –chemische Veränderungen zugrunde liegen, die mit spezifischen kognitiven Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht werden, ist eine genauere Differenzierung des neuropsychologischen Defizitprofils einer Bezeichnung mit *subkortikaler Demenz* vorzuziehen (Turner, Moran & Kopelman, 2002).

### 3.3. Neuropsychologie der Parkinsonsyndrome

Auch wenn die komplexen fronto-striatalen Schaltkreise mit spezifischen Funktionen assoziiert sind, werden auch funktionelle Verbindungen zwischen diesen postuliert, deren Störungen zu den typischen Beeinträchtigungen führen, die bei einem Parkinsonsyndrom auftreten (Zgaljardic, Borod, Foldi & Mattis, 2003). Abbildung 3-8 soll diese Zusammenhänge veranschaulichen.

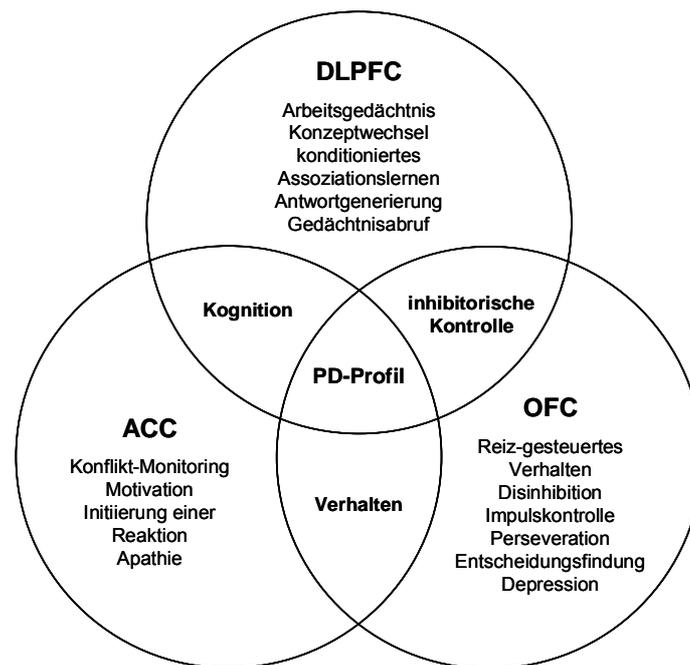


Abbildung 3-8: Kognitive und behaviorale funktionelle Interrelationen zwischen fronto-striatalen Schaltkreisen (nach Zgaljardic et al., 2003) (ACC: anteriores Cingulum (anterior cingulate cortex); DLPFC: dorsolateral-präfrontaler Cortex; OFC: orbitofrontaler Cortex)

#### 3.3.1. Neuropsychologische Defizite bei idiopathischem Parkinsonsyndrom

Im Folgenden werden die bei idiopathischem Parkinsonsyndrom typischen neuropsychologischen Auffälligkeiten erläutert, wobei die Ergebnisse innerhalb der einzelnen relevanten kognitiven Domänen dargestellt werden. Aufgrund der Ähnlichkeit der Art der neuropsychologischen Defizite bei den für die vorliegende Arbeit relevanten Parkinsonsyndromen wird auf die dezidierte Darstellung neuropsychologischer Auffälligkeiten bei PSP und SND verzichtet und im weiteren Text lediglich direkt auf Unterschiede in den neuropsychologischen Defizitprofilen zwischen den Patientengruppen eingegangen (siehe Abschnitt 3.3.2).

### 3.3.1.1. Betroffene Domänen

#### Exekutivfunktionen

Der Begriff *Exekutivfunktion* bezieht sich auf die mit diesen Funktionen assoziierte Gehirnregion (präfrontaler Kortex), die in einer supervidierenden Weise das übrige Gehirn beeinflusst (Burgess, 2003). Daher wird der Begriff *Frontalhirnsyndrom* häufig synonym für exekutive Dysfunktionen verwendet, was jedoch vor dem Hintergrund der subkortikal-kortikalen Schleifensysteme eine starke Vereinfachung übergeordneter Netzwerke darstellt. Die sog. Exekutivfunktionen stellen keine homogene Gruppe von Funktionen dar, sondern beziehen sich auf die Fähigkeiten, die es einer Person ermöglichen, neue Verhaltensmuster und Gedankenweisen aufzubauen und diese zu prüfen (Burgess, 2003). Zu diesen adaptiven Fähigkeiten – „mentale[n] Prozesse[n] höherer Ordnung“ (Matthies-von Cramon & von Cramon, 2000, S. 392) – werden kreatives und abstraktes Denken, Introspektion, Problemlösung und Planung sowie Handlungsausführung gezählt (Burgess, 2003). Zudem dienen sie u.a. der Modulation der Aufmerksamkeit (Ullsperger & von Cramon, 2003), indem sie die für höhere kognitive Funktionen benötigten Aufmerksamkeitsressourcen zuteilen (Matthies-von Cramon & von Cramon, 2000). Teilprozesse des Arbeitsgedächtnisses, insb. höhere Monitoringfunktionen, werden ebenfalls zu den Exekutivfunktionen gezählt (Ullsperger & von Cramon, 2003). Royall et al. (2002) betonten, dass die Exekutivfunktionen trotz ihrer Inhomogenität zwei grundsätzlichen Leitmotiven zugeordnet werden könnten: Einerseits würden sie höhere kognitive Funktionen wie Abstraktion und Urteilsvermögen umfassen, andererseits die Ausführung komplexer Aktivitäten kontrollieren, was die Autoren als „cybernetic aspect“ der Exekutivfunktionen interpretierten. Dies erklärt, warum das Konzept der Exekutivfunktionen neuropsychologisch nicht leicht zu erfassen ist, da zwar die höheren kognitiven Funktionen direkt untersucht werden können, dynamische Steuerungsfunktionen jedoch weniger zugänglich sind.

Bei PD-Patienten liegt eine Störung der Exekutivfunktionen vor, was sich in Defiziten der kognitiven Flexibilität, der Verarbeitung relevanter Informationen, der Generierung neuer Konzepte, der Problemlösung und der Planung widerspiegelt (Brown & Marsden, 1987; Dubois & Pillon, 1998; Flowers & Robertson, 1985; Lange et al., 2003; Taylor, Saint-Cyr & Lang, 1986). Bei PD-Patienten können zudem Defizite bei der Unterdrückung habitueller Reaktionsmuster (siehe auch unter Aufmerksamkeit: Stroop-Paradigma) beobachtet werden, die darauf hinweisen, dass die Patienten Probleme bei der Etablierung und Beibehaltung neuer, nicht-automatisierter Reaktionsmuster haben (Dujardin, Degreef, Rogelet, Defebvre & Destée, 1999; Filoteo et al., 1997; Woodward, Bub & Hunter, 2002). PD-Patienten zeigen Probleme beim „extradimensional shift“ bei Konzeptbildungs-Paradigmen (Downes et al., 1989; Owen et al., 1993b). In solchen Aufgaben werden zwei unterschiedliche visuelle Muster dargeboten, von denen eins die relevante Dimension darstellt, die der Proband über visuelle Diskrimination und „trial-and-error“-Rückmeldung lernen soll (z.B. relevant: Polygon versus irrelevant: Striche; Polygon als Dreieck dargestellt). Ein intradimensionaler Shift besteht darin, dass neue Assoziationsstimuli dargeboten werden, die relevante Dimension (Polygon)

jedoch beibehalten wird (z.B. nun Polygon als Viereck). Ein extradimensionaler Shift wird dann vollzogen, wenn die bisher irrelevante Dimension (Striche) relevant wird. Schwierigkeiten beim extradimensionalen Shift treten bei PD-Patienten nicht aufgrund von Perseverationen der bisher relevanten Dimension auf, sondern werden in Zusammenhang mit zwar elaborierten, aber fehlgeleiteten Selektionsstrategien interpretiert (Owen et al., 1993b; siehe auch Abschnitt 3.3.1.3 Einfluss von L-Dopa auf kognitive Funktionen).

Die Datenlage zu Untersuchungen an PD-Patienten bzgl. Arbeitsgedächtnisleistungen ist uneinheitlich: Während in einigen Untersuchungen keine Arbeitsgedächtnisdefizite bei PD nachgewiesen werden konnten (Dujardin et al., 1999; Morris et al., 1988; Skeel et al., 2001), haben andere Studien diskrete Beeinträchtigungen beobachtet (Bradley, Welch & Dick, 1989; Cooper, Sagar, Jordan, Harvey & Sullivan, 1991; Fournet, Moreaud, Roulin, Naegele & Pellat, 2000; Fournet, Moreaud, Roulin, Naegele & Pellat, 1996; Owen et al., 1993a). Owen, Iddon, Hodges, Summers und Robbins (1997) konnten zeigen, dass das Vorliegen von Arbeitsgedächtnisdefiziten vom Krankheitsstadium abhängig ist, mit unbeeinträchtigten Leistungen im unmedizierten Frühstadium und ausgeprägten Defiziten bei schwerer klinischer Symptomatik (siehe auch Abschnitt 3.3.1.2).

Die Exekutivfunktionen werden überwiegend dem dorsolateral-präfrontalen Kortex zugeordnet (McPherson & Cummings, 2002; Phillips, MacPherson & Della Sala, 2002) und werden bei Parkinsonsyndromen als Korrelat der gestörten dorsolateral-präfrontalen Basalganglien-Schleife diskutiert (McPherson & Cummings, 2002). Ergebnisse aus funktionellen Bildgebungsstudien erhärten diese Annahme: Zum Beispiel konnten Dagher, Owen, Boecker und Brooks (2001) in einer PET-Studie mit dem Turm-von-London-Paradigma als Planungsaufgabe eine deutlich geringere Aktivierung des dorsalen Nucleus caudatus bei den PD-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden verzeichnen, auch wenn PD-Patienten und Kontrollprobanden nicht signifikant unterschiedlich bzgl. der Aufgabenbewältigung abschnitten. Dem dorsolateral-präfrontalen Kortex werden im Allgemeinen BA 9 und BA 46 zugeordnet (Feltcher & Henson, 2001; Phillips et al., 2002); BA 8 wird ebenfalls häufig dazugezählt (Fuster, 1997; Petrides & Pandya, 1999).

Die bei PD-Patienten mit spezifischen Testverfahren erfassbaren diskreten Störungen höherer Sprachfunktionen wie Inferenzbildung und Wortanzahl-Analyse eines Satzes (Berg, Björnram, Hartelius, Laakso & Johnels, 2003) oder Verarbeitung semantischer und syntaktischer komplexer Sätze (Skeel et al., 2001) können wahrscheinlich nicht ausschließlich im Zusammenhang exekutiv bedingter Beeinträchtigungen der kognitiven Flexibilität und des Arbeitsgedächtnisses interpretiert werden, da in der Studie von Skeel et al. (2001) phonologische Arbeitsgedächtnisleistungen unbeeinträchtigt waren.

## Aufmerksamkeit

Der Funktionsbereich Aufmerksamkeit umfasst ebenfalls multiple Konstrukte, die unter Aspekten der Intensität, Selektivität, Stabilität und Kapazität zusammengefasst werden (Posner & Boies, 1971; Posner & Rafal, 1987; Sturm & Zimmermann, 2000). Bei Parkinsonsyndromen konfundiert die Erhebung von Intensitäts- und Selektivitätsaspekten mit den motorischen Beeinträchtigungen der Patienten, so dass Einfachreaktionszeiten verlangsamt oder Leistungen bei Durchstreichtests reduziert sind (Girotti et al., 1988a). Die Differenzierung der Reaktionszeiten in die Komponenten „Entscheidung“ und „Bewegung“ sowie in die Paradigmen Einfach- und Wahlreaktionen legt nahe, dass bei PD-Patienten Einfachreaktionszeiten bzgl. beider Komponenten verlangsamt sind, bei Wahlreaktionen jedoch eine Asymmetrie zwischen verlangsamteten Bewegungszeiten und unbeeinträchtigten Entscheidungszeiten vorliegt (Pullman, Watts, Juncos, Chase & Sanes, 1988; Zimmermann, Sprengelmeyer, Fimm & Wallesch, 1992). In anderen Studien konnten keine Unterschiede bei PD-Patienten zwischen Einfach- und Wahlreaktionen beobachtet werden (Jordan, Sagar & Cooper, 1992; Pullman, Watts, Juncos & Sanes, 1990) bzw. konnte nicht in allen Studien ein Vorteil bei Wahlreaktionen dargestellt werden (siehe Übersichtsarbeit von Jahanshahi, Brown & Marsden, 1993).

Die in vielen Studien als Aufmerksamkeitsleistung gemessene Fähigkeit zur Unterdrückung eines automatisierten Reaktionsmusters wie z.B. beim Stroop-Paradigma weist bei PD-Patienten Defizite auf (Dujardin et al., 1999; Rinne et al., 2000). Diese Aufgabe beinhaltet Anforderungen an die Adaptation an eine neue Situation und die Konsolidierung neuer Verhaltensmuster an die Umgebung, was Exekutivfunktionen darstellt; Rinne et al. (2000) konnten einen Zusammenhang zwischen verminderter Dopamin-Aufnahme im Nucleus caudatus und Defiziten beim Stroop-Paradigma bei PD-Patienten feststellen. In verschiedenen Studien konnten bei Stroop-Aufgaben Aktivierungen des anterioren Cingulums und des präfrontalen Kortex (v.a. dorsolateral-präfrontal) beobachtet werden (Kerns et al., 2004; Leung, Skudlarski, Gatenby, Peterson & Gore, 2000; Markela-Lerenc et al., 2004; Milham, Banich & Barrard, 2003). Anhand der Stroop-Aufgabe konnte u.a. gezeigt werden, dass das anteriore Cingulum Konflikt-Monitoring- bzw. Fehlerdetektionsfunktionen hat (Bush et al., 1998; Hayward, Goodwin & Harmer, 2004; Leung et al., 2000; Markela-Lerenc et al., 2004; Milham et al., 2003; Peterson et al., 1999).

Die Datenlage in Bezug auf die Aufmerksamkeitskapazität, die mit einfachen Merkspannen gemessen werden kann, ist wie die Datenlage zu Arbeitsgedächtnisleistungen nicht ganz einheitlich: Laut Fournet et al. (1996) sowie Stoffers, Berendse, Deijen und Wolters (2003) ist sie bei PD-Patienten diskret reduziert; andere Studien konnten keine Beeinträchtigungen in visuell-räumlichen oder verbalen Merkspannen aufdecken (Bradley et al., 1989; Morris et al., 1988).

Aussagen über die Zuteilung von Aufmerksamkeitsressourcen im Sinne des „supervisory attentional system“ (Modell von Norman & Shallice, 1986) oder der „Central Executive“

(Baddeley, 1986; Baddeley, 2000; Baddeley & Hitch, 1974) bei PD sind ebenfalls uneindeutig, was u.a. auf die Operationalisierungen des Konzeptes zurückzuführen ist. In der Originalversion des Drei-Komponenten-Modells des Arbeitsgedächtnisses von Baddeley und Hitch (1974) wurde die zentrale Exekutive (das Aufmerksamkeits-Kontroll-System) von zwei Sklavensystemen („visuospatial sketchpad“ und „phonological loop“) unterstützt, die auf dem kurzfristigen Halten und Wiederholen visueller oder verbaler Informationen beruhen. Die revidierte Fassung des Modells (Baddeley, 2000) wurde durch einen „episodic buffer“ ergänzt, der unabhängig von der Modalität Informationen speichern und kurzfristig als Interface zwischen den Sklavensystemen und dem Langzeitgedächtnis dient.

Fournet et al. (1996) interpretierten ihre Ergebnisse eines „double task“-Paradigmas bestehend aus der Erhebung der Merkspanne während zunehmender Interferenzgrade als Hinweis auf eine unbeeinträchtigte zentrale Exekutive, da keine Unterschiede in den Testleistungen bei höheren Interferenzgraden zwischen PD-Patienten und der Kontrollstichprobe zu verzeichnen waren. Auch bei einer „double span“-Aufgabe, in der gleichzeitig verbale und räumliche Merkspanne erhoben wurden, zeigten PD-Patienten kein zusätzliches Defizit im Vergleich zur Kontrollstichprobe, was von Fournet et al. (2000) als weiterer Hinweis auf eine unbeeinträchtigte zentrale Exekutive gewertet wurde. Defizite beim Stroop-Paradigma werden jedoch als Ausdruck eines beeinträchtigten „supervisory attentional system“ (Dujardin et al., 1999) oder reduzierter Aufmerksamkeitsressourcen (Woodward et al., 2002) interpretiert. Saint-Cyr (2003) fasste in einer Review zusammen, dass insgesamt mehr Hinweise für ein fundamentales Defizit der Aufmerksamkeitskontrolle bei PD vorliegen. Ursächlich dafür diskutierte er verschiedene Einflussfaktoren, die einzeln oder auch additiv wirken können: Eine Störung thalamo-kortikaler Funktionen oder der direkten Projektionen vom Globus pallidus externus zu spezifischen Thalamus-Kernen, die die Erregbarkeit bestimmter thalamischer Relais-Kerne kontrollieren und die Informationsübertragung modulieren; die Uneindeutigkeit der Signalübertragung im Striatum aufgrund von Dopamin-Mangel, die zu einer instabilen Reizelektion führen kann; der Einfluss von Noradrenalin auf Aufmerksamkeitsprozesse bei PD-Patienten.

## **Gedächtnis**

In einer Untersuchung von Weingartner, Burns, Diebel und LeWitt (1984) wurden PD-Patienten mit Neugedächtnistests untersucht, denen unterschiedliche Verarbeitungsprozesse zugrunde lagen. Bei den mit „automatischen“ Verarbeitungsprozessen assoziierten Gedächtnisleistungen wie Rekognition, Häufigkeitsmonitoring und Modalitätsidentifikation (als inzidentelles Lernen) traten keine Defite auf, wohingegen bei den „Anstrengungs-lastigen“ („effort-demanding“) Gedächtnisaufgaben (freier Abruf von Wörtern und Bildern, seriell Listelernen) deutliche Beeinträchtigungen im Vergleich zu einer gesunden, altersgematchten Kontrollgruppe auffielen. Im Allgemeinen fällt in formalen Gedächtnistestungen von PD-Patienten eine Abrufstörung bei unbeeinträchtigter Rekognitionsleistung unabhängig von der geprüften Modalität (verbal / visuell) auf (Beatty et al., 2003; Brown & Marsden, 1987; Brown

& Marsden, 1990; Taylor et al., 1986; Taylor, Saint-Cyr & Lang, 1990). Diese Dissoziation wird auf Probleme bei der Organisation des Materials beim Lernen, beim zeitlichen Sequenzieren von Informationen oder beim assoziativ bedingten Lernen zurückgeführt, da diese Aufgaben eine spontane Generierung effizienter Enkodierungs- und Abrufstrategien erforderlich machen, also einer aktiveren Rolle des Probanden und intakter Exekutivfunktionen bedürfen (Brown & Marsden, 1990; Dubois & Pillon, 1998; Pillon et al., 1998; Saint-Cyr, 2003). Daher treten Abrufschwierigkeiten insbesondere bei semantisch unorganisiertem Lernmaterial wie z.B. bei Wortlisten auf (Dubois & Pillon, 1995).

Rekognition stellt im Gegensatz zu Lern- und Abrufleistungen eine „passive“ (Flowers, Pearce & Pearce, 1984) oder auch „automatische“ (Weingartner, Burns, Diebel & LeWitt, 1984) Gedächtnisleistung dar. Rekognitionsurteile umfassen nach der 2-Prozess-Theorie des Gedächtnisses (Jacoby, 1991; Jacoby & Dallas, 1981; Mandler, 1980) im Wesentlichen zwei voneinander unabhängige Prozesse: 1.) ein unspezifisches, automatisiertes Vertrautheitsgefühl („familiarity“) und 2.) eine explizite, intentionale Erinnerung, wann und wo ein Gedächtnisinhalt eingespeichert wurde („recollection“). Eine unbeeinträchtigte Rekognitionsfähigkeit deutet darauf hin, dass die zu lernenden Informationen aufgenommen und gespeichert, also enkodiert, wurden. In Verbindung mit exekutiven Dysfunktionen, die sich in Form von Schwierigkeiten bei der strategiegeleiteten Organisation des Lernmaterials äußern, treten Probleme jedoch bei dem Zugang zu den gelernten Informationen insbesondere beim freien Abruf auf (Dubois & Pillon, 1995).

Es wurde diskutiert, ob die Abrufschwierigkeiten verbaler Informationen auf ein Defizit des semantischen Zugriffs zurückzuführen seien (Brown & Marsden, 1987), da in einer Studie mit PD-Patienten keine Abrufschwierigkeiten bei bedeutungslosem verbalen Stimulusmaterial nachgewiesen werden konnten (Talland, 1962). In einer aktuelleren Studie von Portin, Laatu, Revonsuo und Rinne (2000) fiel bei den PD-Patienten, die auf Grundlage eines kognitiven Screening-Tests als leicht kognitiv beeinträchtigt eingeschätzt worden waren, ein semantisches Defizit (geprüft über verbale semantische Aufgaben) auf, das die Autoren als Hinweis auf eine Störung des Zugriffs auf semantische Gedächtnisinhalte unabhängig von Frontalhirn-assoziierten Funktionsstörungen auffassten. Auch das „tip-of-the-tongue“-Phänomen beim Konfrontationsbenennen von PD-Patienten kann als Hinweis auf Defizite im semantischen Zugriff interpretiert werden, da phonematische oder auch semantische Hinweise die Benennleistung verbessern (Matison, Mayeux, Rosen & Fahn, 1982). In einer Untersuchung zu verbalen Lernstrategien bei PD-Patienten konnten Faglioni, Saetti und Botti (2000) ein Defizit in der Anwendung von Abrufstrategien bei semantisch-assoziierten Gedächtnisinhalten nachweisen. Die Annahme eines Defizits im verbal-semantischen System kann zwar als Erklärung für die Abrufstörung verbalen Materials herangezogen werden, erklärt jedoch nicht die Dissoziation der Gedächtnisleistungen (Abrufstörung versus unbeeinträchtigte Rekognition) bei visuellem Material.

Das prozedurale Lernen, also der Erwerb einer motorischen oder kognitiven Fertigkeit (z.B. Anwendung bestimmter Rechenregeln oder Lernen eines Weges durch ein Labyrinth) als

Resultat einer wiederholten Übung einer festgelegten komplexen Handlungsabfolge, weist bei PD-Patienten Defizite auf (Saint-Cyr, 2003; Thomas, Reymann, Lieury & Allain, 1996), die auf das Unvermögen zurückzuführen sind, durch Übung die Aufmerksamkeitszuwendung für die Aufgabenausführung zu reduzieren (Thomas et al., 1996).

### **Visuo-konstruktive und -räumliche Funktionen**

Defizite in visuo-konstruktiven und -räumlichen Funktionen auch bei Tests mit geringen motorischen Anforderungen haben zu der Annahme einer grundsätzlichen Störung dieser Funktionen bei PD geführt (Boller et al., 1984; Cummings & Huber, 1992; Levin et al., 1991; Ransmyr et al., 1987). Da dieses spezifische visuo-konstruktive bzw. -räumliche Defizit jedoch nicht durchgängig reproduziert werden konnte (Della Sala, Di Lorenzo, Giordano & Spinnler, 1986; Taylor et al., 1986), gehen viele Autoren davon aus, dass die beeinträchtigten Leistungen eher auf die hohen kognitiven Anforderungen visuo-konstruktiver und -räumlicher Paradigmen zurückzuführen sind, die u.a. Umstellungs- und Planungsfähigkeiten erfordern (Antal, Bandini, Kéri & Bodis-Wollner, 1998; Brown & Marsden, 1987; Brown & Marsden, 1990; Dubois & Pillon, 1998; Levin & Katzen, 1995) und somit kein visuell-räumliches Defizit per se darstellen.

### **Integrativer Ansatz zur Erklärung der spezifischen neuropsychologischen Defizite bei PD**

Die bei PD vorwiegend auffallenden neuropsychologischen Defizite können grob zwei Bereichen zugeordnet werden (Brown & Jahanshahi, 1996): 1.) der Funktion der Verhaltensregulation („behavioural regulation“) und 2.) der Funktion des selbst-gelenkten Verhaltens („self-directed behaviour“). Defizite im selbst-gelenkten Verhalten können u.a. in verminderten Wortflüssigkeitsleistungen bei PD beobachtet werden. Zu Defiziten der Verhaltensregulation werden die Schwierigkeiten der PD-Patienten im „set shifting“ gezählt. Diese Schwierigkeiten treten insbesondere dann auf, wenn der Verhaltenswechsel auf Informationen beruht, die internalen statt externalen Ursprungs sind oder wenn zwischen und nicht innerhalb von Stimulusdimensionen gewechselt werden muss („extradimensional shift“).

Eine mögliche Erklärung der spezifischen neuropsychologischen Defizite bei PD kann mit Hilfe des von Wise et al. (1996) formulierten Modells der Basalganglien-Funktion (siehe Abschnitt 3.1.2) vorgenommen werden: Der bei PD entstehende extreme Antagonismus zwischen verringerter Aktivierung des direkten und erhöhter Aktivierung des hemmend wirkenden indirekten Pfades könnte dem Modell zu Folge den Effekt haben, die Regelpotenzierung für neue Verhaltensweisen zu verhindern, was das Zurückfallen des Systems auf alte Verhaltensweisen bedeuten würde (Verhindern von Wechseln in Körperteilstellungen oder auch Wechseln kognitiver Konzepte).

### 3.3.1.2. Frühes versus fortgeschrittenes Stadium

Die Definition des „frühen“ Stadiums von PD ist uneindeutig, da sowohl eine kurze Erkrankungsdauer als auch eine leichte Ausprägung der Erkrankung ein frühes Stadium repräsentieren. Levin und Katzen (1995) definierten ein frühes Erkrankungsstadium durch ein Hoehn-und-Yahr-Stadium von 1 bis 2 oder eine Erkrankungsdauer von weniger als fünf Jahren. Zudem werden kognitive Veränderungen durch Faktoren beeinflusst, die mit dem Krankheitsprozess (aktuelles Alter und Alter bei Erkrankungsbeginn), Medikation und der spezifischen Konstellation der motorischen Symptome (siehe Abschnitt: Hemiparkinson als Ausdruck eines frühen Erkrankungsstadiums) interagieren (Levin & Katzen, 1995). Dennoch ergeben sich Hinweise darauf, dass schon im frühen Erkrankungsstadium spezifische kognitive Defizite auftreten. Exekutive Dysfunktionen sind häufig ausgeprägt und beeinflussen als wichtige Bestandteile vieler Aufgaben die Leistungen bei einem breiten Spektrum kognitiver Funktionen (Levin & Katzen, 1995). Spezifische exekutive Dysfunktionen, insbesondere beim Wisconsin Card Sorting Test (Grant & Berg, 1948) und in formallexikalischen Wortflüssigkeitsleistungen, konnten auch bei PD-Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Krankheitsdauer im Median >10 Jahre) festgestellt werden (Green et al., 2002).

Leichtgradig ausgeprägte kognitive Beeinträchtigungen treten bei allen PD-Patienten und ein demenzielles Syndrom tritt bei einigen Patienten im fortgeschrittenen Stadium auf; es ergeben sich jedoch keine Hinweise darauf, dass diese Defizite ein Kontinuum darstellen (Mohr, Mendis & Grimes, 1995). Da eine Demenz jedoch im späten Krankheitsstadium häufiger auftritt, stellt sie den Gegenpol zu den spezifischen Defiziten im frühen Erkrankungsstadium dar. Das Vorliegen einer depressiven Symptomatik hat zusätzlich einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit: Starkstein, Bolduc, Preziosi und Robinson (1989) konnten eine wichtige Interaktion zwischen der Progredienz der Erkrankung und dem Effekt einer depressiven Symptomatik auf kognitive Funktionen belegen. Bei motorisch schwer beeinträchtigten PD-Patienten schnitten depressive Patienten in exekutiven Leistungen signifikant schlechter ab als die nicht-depressiven schwer beeinträchtigten Patienten. Bei PD-Patienten mit leichter und moderater motorischer Symptomatik lagen keine Unterschiede zwischen depressiven und nicht-depressiven Patienten vor.

Neben den bereits erwähnten neuropsychologischen Auffälligkeiten bei PD (siehe Abschnitt 3.3.1.1), die auch für Patienten im Frühstadium gelten, gibt es Hinweise auf spezifische Unterschiede zu bereits länger diagnostizierten und medizierten PD-Patienten. In einer Studie von Zimmermann, Sprengelmeyer, Fimm und Wallesch (1992) zur Reaktionsgeschwindigkeit bei einfachen und zunehmend komplexen Anforderungen an Aufmerksamkeitsfunktionen konnte gezeigt werden, dass bei unbehandelten PD-Patienten im Frühstadium (Erkrankungsdauer 3-24 Monate; Hoehn-und-Yahr-Stadium 1 oder 2) die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit im Vergleich zu behandelten PD-Patienten im fortgeschrittenen Stadium überproportional zunahm. Letztere Patientengruppe war im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe insgesamt verlangsamt, zeigte jedoch keine weitere Verlangsamung der Reaktionszeiten unter höherem kognitiven „load“. Unklar ist, ob die Unterschiede zwischen den Patien-

tengruppen auf das fortgeschrittene Erkrankungsstadium der einen oder den unausgeglichene dopaminergen Mangel der anderen Patientengruppe zurückzuführen sind. In einer Studie zur Abgrenzung von Merkmalen „kortikaler“ und „subkortikaler“ Demenzen fielen bei dementen PD-Patienten im Gegensatz zu nicht-dementen PD-Patienten Defizite beim impliziten Lernen auf, was sich beim Lernen motorischer Fertigkeiten und beim lexikalischen Priming zeigte (Heindel, Salmon, Shults, Walicke & Butters, 1989). Als Erklärung wurde die bei dementen PD-Patienten fortgeschrittene Schädigung des kortiko-striatalen Systems herangezogen.

Bezüglich Arbeitsgedächtnisleistungen konnten Owen et al. (1997) bei nicht-medizierten PD-Patienten mit geringer klinischer Symptomatik keine Defizite feststellen, wohingegen medizierte PD-Patienten mit geringfügig stärker ausgeprägter Symptomatik räumliche Arbeitsgedächtnisdefizite aufwiesen. Klinisch deutlich beeinträchtigte PD-Patienten waren in räumlichen, visuellen und verbalen Arbeitsgedächtnisleistungen beeinträchtigt. Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass Arbeitsgedächtnisleistungen im Frühstadium der Erkrankung zunächst noch nicht betroffen sind, Defizite im Verlauf der Erkrankung jedoch deutlich progredient sind.

In einem zusammenfassenden Überblick zu spezifischen Merkmalen kognitiver Beeinträchtigungen bei PD-Patienten mit Demenz fassten Mohr, Mendis und Grimes (1995) die Auffälligkeiten in den einzelnen kognitiven Domänen folgendermaßen zusammen:

- Exekutive Dysfunktionen stellen einen wichtigen Faktor des demenziellen Syndroms dar.
- Aufmerksamkeitsstörungen stellen hingegen keinen spezifischen Marker dar.
- Bestimmte mnestiche Funktionsbereiche sind gestört (Abruf, Assoziationslernen); deutlichster Unterschied zu PD-Patienten im Frühstadium sind implizite Gedächtnisfunktionen, die bei dementen PD-Patienten beeinträchtigt sind.
- Visuell-räumliche Störungen stellen einen integralen Bestandteil des Demenzprozesses dar.
- Auffälligkeiten im Bereich der Sprache (Satzlänge, Sprechmelodie, Informationsgehalt der Spontansprache, Sprachverständnis) sind repräsentativ für den allgemeinen kognitiven Abbau und stellen keine spezifische Störung dar.

### **Hemiparkinson-Syndrom als Ausdruck eines frühen Erkrankungsstadiums**

Als Hemiparkinson-Syndrom wird die PD-Erkrankung bezeichnet, wenn die motorische Symptomatik (Akinese und Rigor oder Tremor) eine Lateralisierung zu einer Körperseite aufweist, was bei den meisten PD-Patienten im Frühstadium der Erkrankung der Fall ist (entspricht Hoehn-und-Yahr-Stadium 1 und 1.5).

Laut Starkstein (1992) müssen bei der Untersuchung von Asymmetrien kognitiver Defizite bei Hemiparkinson-Patienten drei grundlegende Annahmen bedacht werden:

1. Die betroffene Körperseite liegt kontralateral zur betroffenen Hemisphäre; also zeigen Patienten mit rechts-betonter Hemisymptomatik links-hemisphärielle Funktionsstörungen (und andersherum).
2. Die linke Hemisphäre ist auf verbale Funktionen spezialisiert, die rechte auf visuell-räumliche; dies gilt nicht nur auf kortikaler, sondern auch auf subkortikaler, auch striataler Ebene.
3. Die asymmetrische Dysfunktion nigrostriataler dopaminergere Verbindungen ist direkt verknüpft mit der asymmetrischen Dysfunktion in den Gehirnregionen, die den kognitiven Dysfunktionen beim Hemiparkinson zugrunde liegen.

Taylor et al. (1986) konnten in einer Studie zeigen, dass Patienten mit rechts-betonter Hemisymptomatik (R-HP) signifikant schlechter als die Kontrollstichprobe und die Patienten mit links-betonter Hemisymptomatik im Abruf einer Wortliste und in formallexikalischen Wortflüssigkeitsleistungen waren. Die Patienten mit links-betonter Hemisymptomatik (L-HP) fielen hingegen mit verlangsamten Bearbeitungszeiten in den visuell-räumlichen Tests auf. In einer Übersicht über Studien zu kognitiven Auffälligkeiten bei Hemiparkinson schlussfolgerte Starkstein (1992), dass die Befundlage bei Patienten mit R-HP eindeutiger ist als bei L-HP-Patienten: Insgesamt ergaben sich mehr Hinweise darauf, dass R-HP-Patienten Defizite bei verbal-assoziierten Anforderungen haben, als dass L-HP-Patienten visuell-räumliche Beeinträchtigungen aufweisen. Tomer, Levin und Weiner (1993) konnten in einer Studie zeigen, dass die kognitiven Leistungen von PD-Patienten stark von der Seite des Beginns der motorischen Beeinträchtigungen beeinflusst waren: Patienten mit linksseitigem Beginn schnitten insgesamt signifikant schlechter in allen geprüften neuropsychologischen Domänen ab als Patienten mit rechtsseitigem Beginn. Sie schlussfolgerten daraus, dass der Dopamin-Verlust in der rechten Hemisphäre einen stärker beeinträchtigenden Einfluss auf kognitive Funktionen (auch die, die traditionell der linken Hemisphäre zugesprochen werden) hat und dass dieses breite Spektrum an Defiziten das Versagen einer allumfassenden modulatorischen Funktion der rechten Hemisphäre reflektiert. Zu diesem Schluss kamen auch Hietanen und Teräväinen (1989) bei ihrer Untersuchung zu „de novo“-Hemiparkinson-Patienten und Diefeld et al. (1984) bei einer Studie mit PD-Patienten und länger bestehender lateralisierte Symptomatik. In anderen Studien konnten jedoch keine Unterschiede in den neuropsychologischen Leistungen bei HP-Patienten festgestellt werden (Agniel et al., 1991; Huber, Freidenberg, Shuttleworth, Paulson & Clapp, 1989a; St.Clair, Borod, Sliwinski, Cote & Stern, 1998).

Zusammenfassend können der Untersuchung zu spezifischen kognitiven Defiziten bei Hemiparkinson-Patienten verschiedene Annahmen zugrunde gelegt werden: Das neuropsychologische Defizitprofil spiegelt jeweils zur motorisch beeinträchtigten Körperseite kontralateral gelegene Funktionsstörungen wider (Taylor et al., 1986) (rechts betonte Hemisymptomatik (R-HP): links-hemisphäriell assoziierte Leistungen, also verbale, schlechter; links betonte Hemisymptomatik (L-HP): rechts-hemisphäriell assoziierte Leistungen, also visuell-räumliche / -konstruktive, schlechter); die Zusammenhänge sind bei R-HP eindeutiger als bei L-HP (Starkstein, 1992); Patienten mit L-HP sind insgesamt in allen geprüften Bereichen schlech-

ter (Direnfeld et al., 1984; Hietanen & Teräväinen, 1989; Tomer, Levin & Weiner, 1993); oder die Leistungsprofile sind nicht unterschiedlich (Agniel et al., 1991; Huber et al., 1989a; St.Clair et al., 1998).

### **3.3.1.3. Einfluss von L-Dopa auf kognitive Funktionen**

Die initiale Behandlung mit L-Dopa führt zumeist zu dramatischen Verbesserungen der motorischen Symptomatik von PD, hingegen ist die Erholung der mit PD assoziierten kognitiven Funktionsstörungen weniger eindrucksvoll (Dubois & Pillon, 1995; Luciana & Collins, 1997; Rinne et al., 2000). Bei einer frühen Untersuchung zu Veränderungen von „Frontalhirn-Zeichen“ bei PD-Patienten unter L-Dopa-Medikation konnte Morel-Maroger (1977) zeigen, dass es zu einer Verbesserung des Greifreflexes, der Imitation motorischer Sequenzen und in der Reiz-Reaktions-Selektion bei den Patienten kam, die vor der Behandlung Defizite in diesen Aufgaben gezeigt hatten. In weiteren Studien konnten ebenfalls Verbesserungen in bestimmten Frontalhirn-assoziierten Funktionen unter L-Dopa-Medikation beobachtet werden (Gotham, Brown & Marsden, 1988; Lange, Paul, Robbins & Marsden, 1993). Aufgrund des spezifischen Dopamin-Verlusts in selektiven Arealen der Basalganglien (Putamen) kann die Gabe von L-Dopa jedoch aufgrund einer „Überdosierung“ (im Nucleus caudatus und ventralen Striatum) ebenfalls zu Verschlechterungen bestimmter Funktionen führen (siehe weiter unten).

Bei Untersuchungen zu L-Dopa-assoziierten Veränderungen kognitiver Leistungen bei PD-Patienten muss differenziert werden, wie der Einfluss von L-Dopa operationalisiert wird: Beim Vergleich von „de novo“ (also noch unmedizierten) - mit medizierten Patienten spielt nicht nur der Einfluss von L-Dopa, sondern auch die Progredienz der Neurodegeneration eine Rolle. Bei bereits medizierten Patienten kann das Absetzen von L-Dopa, um einen Vergleich ohne und mit dem Pharmakon zu erzielen, einen dysfunktionalen Zustand erzeugen, der auf einen somit künstlich entstandenen L-Dopa-abhängigen Zusammenhang hinweist. Das „Off“-Stadium eines medizierten Patienten ist ebenfalls nicht gleichzusetzen mit dem Zustand eines „de novo“-Patienten.

Bei der Betrachtung spezifischer kognitiver Funktionen ergeben sich Hinweise darauf, dass es keine Unterschiede in basalen Aufmerksamkeitsleistungen bei PD-Patienten „on“ oder „off“ L-Dopa gibt (Bloxham, Dick & Moore, 1987; Gotham et al., 1988; Haslinger et al., 2001), jedoch im Bereich von Reaktionszeiten unter L-Dopa eine Verbesserung des Reizselektionstempos, nicht jedoch der Einfachreaktionszeiten, zu verzeichnen ist (Delis & Massman, 1992; Gauntlett-Gilbert & Brown, 1998; Pullman et al., 1988). Somit ergeben sich Hinweise darauf, dass Einfach- und Wahlreaktionen unterschiedliche neuronale Mechanismen zugrunde liegen und die Verlangsamung motorischer Einfachreaktionen bei PD-Patienten nicht vom Dopamin-Spiegel abhängig zu sein scheint. Kritisch anzumerken ist hierbei, dass die Studie von Pullman et al. (1988) aufgrund der Patientenselektion (Wirkungsschwankun-

gen unter L-Dopa vor der Untersuchung, kleine Stichprobe (N=5), altersheterogene Gruppe (29-61 J.) in ihrer Aussagekraft deutlich eingeschränkt ist.

Im Bereich mnestischer Funktionen ergeben sich Hinweise auf eine diskrete Verbesserung des Spätabrufs durch L-Dopa bei verbalem Material (Delis & Massman, 1992). Differenzierte Untersuchungen über Effekte von L-Dopa auf Lern-, Abruf- und Rekognitionsleistungen von Huber, Shulman, Paulson und Shuttleworth (1987; 1989b) erbrachten den Hinweis auf „state-dependency“ mnestischer Störungen bei PD vom Dopamin-Blutspiegel. Während die Lernphase bei PD-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollstichprobe diskret verzögert war, waren die Abrufleistungen am nächsten Tag unter jeweils gleichen Dopamin-Spiegeln unbeeinträchtigt (hoch-hoch, niedrig-niedrig). Patienten mit zur Akquisitionsphase jeweils entgegengesetzten Dopamin-Spiegeln (hoch-niedrig, niedrig-hoch) schnitten beim verzögerten Abruf signifikant schlechter ab. Rekognitionsleistungen waren in den beiden Studien asymmetrisch betroffen (hoch-niedrig oder niedrig-hoch); bei gleichen Dopamin-Spiegeln in Akquisition und Rekognition traten keine Rekognitionsdefizite auf. Insgesamt deuten diese Befunde darauf hin, dass die Effizienz der Abrufleistungen bei PD stärker von Dopamin-Spiegel-Änderungen als vom absoluten Dopamin-Spiegel beeinflusst werden, so dass von den Autoren hohe Dopamin-Spiegel aufgrund stärkerer Plasma-Dopamin-Fluktuationen als Ursache von „state-dependent“ Gedächtnisstörungen bei PD-Patienten interpretiert wurden.

In Exekutivfunktionen können diskrete Verbesserungen in Wortflüssigkeitsleistungen, insbesondere bei Anforderungen an die Umstellungsfähigkeit (Wechsel vorgegebener Kategorien) verzeichnet werden (Gotham et al., 1988; Lange, Paul, Naumann & Gsell, 1995). Planungsleistungen (Lange et al., 1992; Lange et al., 1995; Owen et al., 1995) und visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisleistungen (Lange et al., 1992) verbessern sich ebenfalls diskret unter L-Dopa. Mollion, Ventre-Dominey, Dominey und Broussolle (2003) unterschieden visuell-räumliche von nicht-räumlichen visuellen Arbeitsgedächtnisleistungen und stellten fest, dass bei PD-Patienten „off“ L-Dopa lediglich letztere Arbeitsgedächtniseinbußen aufwies. In einer Studie von Skeel et al. (2001) hingegen konnte kein Einfluss von L-Dopa auf Arbeitsgedächtnisleistungen festgestellt werden. Bei hohen Anforderungen an Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeitskapazität wie bei einem „double span“-Paradigma zeigte sich eine signifikante Verschlechterung „off“ L-Dopa, was als Hinweis auf eine Dopamin-assoziierte Beteiligung zentraler Verarbeitungskomponenten an Arbeitsgedächtnisfunktionen bei PD-Patienten interpretiert wurde (Fournet et al., 2000). Bei Konzeptbildungsanforderungen mit Wechsel der Kategorien (wie beim Wisconsin Card Sorting Test oder spezifischen „extradimensional shift“-Paradigmen) konnte eine diskrete Abnahme der Fehlerhäufigkeit unter L-Dopa-Medikation bei PD-Patienten beobachtet werden (Bowen, Kamienny, Burns & Yahr, 1975; Downes et al., 1989; Lange et al., 1992; Lange et al., 1995).

Bei einem speziellen „extradimensional shift“-Paradigma mit Erfassung der Perseverationsneigung und der „gelernten Irrelevanz“ konnten bei „de novo“- und medizierten PD-Patienten Unterschiede in der Bearbeitungsqualität festgestellt werden (Owen et al., 1993b). Bei der

Erfassung der Perseverationsneigung beim extradimensionalen Shift wurde die bisher irrelevante Dimension durch eine neue Dimension ersetzt, die nun relevant wurde (z.B. war „Form“ die bisher relevante, „Linie“ die irrelevante Dimension; „Linie“ wird durch „Farbfüllung“ ersetzt, was nun die relevante Dimension ist; „Form“ wird zur irrelevanten Dimension). Damit waren Fehler beim extradimensionalen Shift nicht auf zuvor gelernte Informationen über die irrelevante Dimension zurückzuführen, sondern stellten Perseverationen der zuvor relevanten Dimension dar. Der Effekt der „gelernten Irrelevanz“ wurde so operationalisiert, dass die bisher relevante durch die bisher irrelevante Dimension ersetzt wurde (z.B. war „Farbe“ bisher die relevante, „Anzahl“ die irrelevante Dimension; „Anzahl“ wird nun zur relevanten Dimension und „Farbe“ wird durch die irrelevante Dimension „Größe“ ersetzt). Schwierigkeiten bei dieser Aufgabe reflektieren demnach eine Störung darin, adäquat auf eine bisher irrelevante Stimulusdimension zu reagieren. L-Dopa-medizierte PD-Patienten zeigten lediglich beim Paradigma mit „gelernter Irrelevanz“ Defizite; „de novo“-PD-Patienten zeigten sowohl eine erhöhte Perseverationsneigung als auch einen starken Effekt der „gelernten Irrelevanz“. In dieser Studie war die Gruppe der medizierten PD-Patienten klinisch zwar schwerer, jedoch in den beiden Testparametern weniger als die unmedizierten PD-Patienten beeinträchtigt, so dass die Autoren den Einfluss von L-Dopa für die unerwarteten Unterschiede verantwortlich machten. Bei einer Gruppe von Patienten mit Frontallappen-Schädigungen nach neurochirurgischen Eingriffen war die Perseverationsneigung am stärksten ausgeprägt, ein Effekt der „gelernten Irrelevanz“ lag nicht vor. In einer Untersuchung von Bowen et al. (1975) mit dem Wisconsin Card Sorting Test als einfaches „extradimensional shift“-Paradigma konnte zwischen „de novo“- und mit L-dopa behandelten PD-Patienten kein Unterschied in der Perseverationsneigung festgestellt werden; die Anzahl nicht-perseverativer Fehler war bei den „de novo“-Patienten deutlich höher. Die kognitiven Anforderungen beim Wisconsin Card Sorting Test werden mit dorsolateral-präfrontalen Funktionen assoziiert (Phillips et al., 2002); eine erhöhte Perseverationsneigung wird als Auswirkung einer Störung in diesem Bereich interpretiert. Aus den beiden zitierten Studien ergeben sich Hinweise darauf, dass L-Dopa positiv auf dorsolateral-präfrontale Funktionen einzuwirken scheint (siehe auch weiter unten).

Da bei PD im Frühstadium Putamen und dorsale Anteile des Nucleus caudatus vom Dopamin-Verlust betroffen sind, hingegen ventrale Caudatum-Anteile noch relativ unbeeinträchtigt sind (Kish et al., 1988), bewirkt eine dopaminerge Behandlung, dass die Dopamin-Reduktion im Putamen und im dorsalen Nucleus caudatus ausgeglichen wird, im ventralen Nucleus caudatus jedoch ein dopaminerger Überschuss erfolgt (Cools, Barker, Sahakian & Robbins, 2003). Somit wirkt L-Dopa auf spezifische kognitive bzw. behaviorale Funktionen differenziell ausgleichend oder beeinträchtigend; die Unter- und Überversorgung mit Dopamin wirkt sich dabei gleichermaßen negativ aus (Gotham et al., 1988), was als invertierte U-Funktion beschrieben wird (Arnsten, 1998; Cools, Barker, Sahakian & Robbins, 2001). Der ventrale Teil des Striatums ist mit orbitofrontalen Funktionsschleifen assoziiert, d.h. Funktionsstörungen in diesen Schleifen können, auch durch ein Übermaß an L-Dopa verursacht, zu Störungen der Impulskontrolle im Sinne eines anomalen Wettverhaltens bei einem Entscheidungsparadigma (Cools et al., 2003) und Defiziten beim Umkehrlernen („reversal learning“) führen (Cools et al., 2001; Swinson et al., 2000). Das Umkehrlernen, was ein „stimulus-reward-shifting“-

Paradigma darstellt, ist von der Funktion orbitofrontaler Areale und des ventralen Striatums abhängig (Cools, Clark, Owen & Robbins, 2002). Umkehrlernen wird als visuelle Diskriminationsaufgabe durchgeführt, bei der der Proband zunächst lernen muss, welcher von zwei visuellen Stimuli (z.B. Muster) korrekt ist. Dies geschieht über eine „Versuch-und-Irrtum“-Rückmeldung nach jeder Reaktion (falsch oder richtig). Nach dem Erreichen eines bestimmten Kriteriums gilt der bisher irrelevante Stimulus als Zielreiz, was das Umkehrlernen darstellt. Da das ventrale Striatum mit dem mesolimbischen Dopamin-System assoziiert wird, welches bei PD zunächst unbeeinträchtigt ist, führt die Erhöhung des Dopamin-Spiegels in diesem Bereich zu einer hyperfunktionellen Störung. Hiermit übereinstimmend fand eine Studie mit PD-Patienten im fortgeschrittenen Stadium unter L-Dopa-Medikation eine Glukoseverwertungsstörung (gemessen über [<sup>18</sup>F]FDG-Metabolismus) im orbitofrontalen Kortex (Berding et al., 2001).

Einen verbessernden Effekt scheint L-Dopa auf dorsolateral-präfrontal-assoziierte Funktionen wie kognitive Flexibilität (Cools et al., 2001; Cools et al., 2003; Gotham et al., 1988) und räumliches Arbeitsgedächtnis (Arnsten, 1998; Swinson et al., 2000) auszuüben. Das von Cools et al. (2001) eingesetzte „task-set switching“-Paradigma erforderte den Wechsel zwischen bekannten Reiz-Reaktions-Abbildungen nach festgelegten Regeln. Bei einer funktionellen Kernspin-Studie mit PD-Patienten „on“ und „off“ L-Dopa konnten Cools, Stefanova, Barker, Robbins und Owen (2002) zeigen, dass L-Dopa zu einer Normalisierung des relativen Blutflusses im dorsolateral-präfrontalen Kortex bei räumlichen Arbeitsgedächtnisanforderungen und Planungsleistungen führte; in den Verhaltensdaten lag jedoch kein Unterschied zwischen den Patientengruppen vor. Zudem konnten entgegen der Erwartungen der Forschergruppe keine Aufgaben-spezifischen Blutflussveränderungen in den Basalganglien beobachtet werden, woraufhin die Wissenschaftler hypothesierten, dass L-Dopa kognitive Defizite bei PD-Patienten durch eine direkte Beeinflussung des dorsolateral-präfrontalen Kortex moduliert. „Off“ L-Dopa kann eine Glukoseverwertungsstörung im dorsolateral-präfrontalen Kortex bei PD-Patienten im mittleren Krankheitsstadium nachgewiesen werden (Mentis et al., 2002).

Aus den Ergebnissen dieser Studien ergeben sich Hinweise darauf, dass lateral-präfrontale Funktionen mit der Kontrolle von Aufmerksamkeitsfunktionen und orbitofrontale Funktionen mit der Kontrolle der „affektiven“ Verarbeitung (wie beim Lernen einer Assoziation durch Belohnung) assoziiert sind (Cools et al., 2003; Dias, Robbins & Roberts, 1996). Schädigungen des orbitofrontalen Kortex können die Fähigkeit beeinträchtigen, das Verhalten als Reaktion auf Fluktuationen in der emotionalen Signifikanz bestimmter Stimuli anzupassen, so wie es beim Umkehrlernen gefordert ist. Eine L-Dopa-Behandlung scheint sich bei PD-Patienten negativ auf die Funktion orbitofrontaler Strukturen auszuwirken, was als „Überdosierung“ noch unbeeinträchtigter ventral-striatal-assoziiertes Schleifensysteme interpretiert wird. Hinweise auf positive Effekte liegen aufgrund der diskreten Verbesserung dorsolateral-präfrontaler Funktionen vor.

Die diskrete Verbesserung einzelner neuropsychologischer Teilleistungen durch L-Dopa führt nicht zu einer globalen Erholung der kognitiven Defizite. Die aufgeführten Veränderungen neuropsychologischer Funktionen durch L-Dopa scheinen nicht auf eine pharmakologisch spezifische Wirkung oder die Progredienz der Neurodegeneration zurückzuführen zu sein, sondern können vielmehr als Funktion des Dopamin-Verlusts in verschiedenen Teilen der Basalganglien und dem präfrontalen Kortex interpretiert werden (Nieoullon, 2002).

### **3.3.2. Unterschiede in neuropsychologischen Leistungsprofilen bei idiopathischem Parkinsonsyndrom, striatonigraler Degeneration und progressiver supranukleärer Blickparese**

Kognitive Defizite bei Parkinsonsyndromen betreffen überwiegend Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Visuo-konstruktive Funktionen werden ebenfalls als Bestandteil des Defizitprofils diskutiert. Die Gedächtnisstörungen beziehen sich überwiegend auf freie Abrufleistungen, wohingegen die Rekognition unbeeinträchtigt ist (Pillon et al., 1995). Im Allgemeinen bestehen die mit Parkinsonsyndromen assoziierten Funktionsstörungen aus einem dysexekutiven Syndrom in Abwesenheit einer genuinen Gedächtnisstörung oder Werkzeugstörungen wie Aphasie, Apraxie oder Agnosie (Dubois & Pillon, 1998). Eine Erklärung für die überwiegend Frontalhirn-assoziierten Funktionsstörungen liegt in den neuronalen Schleifensystemen zwischen Basalganglien und kortikalen, insbesondere dorsolateral-präfrontalen Arealen (Alexander et al., 1986; McPherson & Cummings, 2002). Somit stellen die spezifischen Defizite ein Korrelat der subkortikalen Degeneration dar, was darauf hinweist, dass die eigentlichen kortikalen kognitiven Domänen nicht notwendigerweise geschädigt sein müssen, sondern vielmehr deaktiviert sind (Dubois & Pillon, 1998). Da bereits in Abschnitt 3.3.1.1 ausführlich auf die neuropsychologischen Defizite bei PD eingegangen wurde, werden im Folgenden spezifische Defizitprofil-Unterschiede zwischen den Syndromen dargestellt.

Untersuchungen von SND-Patienten belegen Unterschiede zu PD-Patienten in Planungsleistungen, die sich beim Turm von London in verlängerten nachträglichen Planungszeiten darstellen (Robbins et al., 1992; Robbins et al., 1994). Im Gegensatz dazu ist nur die initiale Planungszeit bei PD-Patienten verlängert (Morris et al., 1988; Robbins et al., 1994). Robbins et al. (1994) argumentieren, dass das Leistungsprofil der SND-Patienten mehr mit Frontallappen-geschädigten Patienten gemeinsam habe als mit PD-Patienten. Pillon et al. (1995) schlussfolgerten aus ihrer Untersuchung zu Unterschieden in neuropsychologischen Defizitprofilen zwischen SND, PD und PSP, dass die spezifischen Defizite der SND-Patienten eine Beeinträchtigung spontaner Flexibilitätsleistungen (Fluency) widerspiegeln, hingegen PD-Patienten Defizite in reaktiven Flexibilitätsleistungen (definiert als Leistung beim Wisconsin Card Sorting Test oder beim Stroop-Paradigma) aufweisen. Signifikante Unterschiede in spontanen Flexibilitätsleistungen konnten jedoch nicht durchgängig nachgewiesen werden (Lange et al., 2003; Pillon et al., 1995); ebenso konnten Unterschiede in reaktiven Flexibilitätsleistungen nicht immer repliziert werden (Dujardin et al., 2003; Meco et al., 1996; Monza

et al., 1998; Soliveri et al., 2000). Eine Untersuchung wies darauf hin, dass SND-Patienten mehr Perseverationen beim Wisconsin Card Sorting Test unterlaufen als PD-Patienten (Dujardin et al., 2003); ein gegenteiliges Bild zeigte die Studie von Pillon et al. (1995), in der die PD-Patienten deutlich mehr Perseverationen aufwiesen als die SND-Patienten. Leider werden in vielen Studien die qualitativen Bearbeitungsmaße beim Wisconsin Card Sorting Paradigma (z.B. Perseverationen) nicht explizit aufgeführt, so dass diese Beobachtungen nicht weiter bewertet werden können. Hinsichtlich Reaktionsgeschwindigkeiten zeigte eine Untersuchung von Testa et al. (1993), dass SND-Patienten signifikant langsamere motorische Reaktionszeiten als PD-Patienten aufwiesen; in den kognitiven Reaktionszeiten (Initiierung der Reaktion) lagen keine signifikanten Unterschiede vor. Ursächlich für das dysexekutive Syndrom bei SND wird die gemeinsame Degeneration des dopaminergen nigrostriatalen Systems und des Striatums selbst diskutiert, die wie bei PD zu einer Veränderung der neuronalen Aktivität innerhalb der striato-frontalen Schleifensysteme führen kann (Dubois & Pillon, 1998).

PSP-Patienten weisen generell mehr Beeinträchtigungen als Patienten anderer Parkinsonsyndrome auf (Lange et al., 2003; Monza et al., 1998; Pillon et al., 1995; Pillon et al., 1996; Soliveri et al., 2000). Bei ihnen sind spontane und reaktive Flexibilitätsleistungen gleichermaßen gestört (Grafman, Litvan, Gomez & Chase, 1990; Pillon et al., 1995). Als besonders auffälliges Merkmal des neuropsychologischen Störungsprofils bei PSP gilt die psychomotorische Verlangsamung (Litvan, 1994b; Tolosa et al., 1994), was von Dubois et al. (1988) als Hinweis auf eine Verlangsamung zentraler Verarbeitungsprozesse interpretiert wird. Wie bei PD-Patienten fallen bei PSP-Patienten relativ unbeeinträchtigte Rekognitionsleistungen bei reduzierten freien Abrufleistungen auf. Litvan, Grafman, Gomez und Chase (1989) beschrieben die bei PSP-Patienten auffallenden mnestischen Defizite als schnelles Vergessen, erhöhte Interferenzneigung und Schwierigkeiten in der Anwendung strategiegeleiteter Suchprozesse beim Spätabruf. Im Unterschied zu PD oder SND fallen bei PSP-Patienten mehr Verhaltensauffälligkeiten wie Stereotypien oder Utilisationsverhalten auf (Cordato et al., 2002; Ghika, Tennis, Growdon, Hofmann & Johnson, 1995; Pillon, Dubois, Lhermitte & Agid, 1986; Pillon, Dubois, Ploska & Agid, 1991), was im Rahmen einer frontalen Dysfunktion interpretiert wurde (Ghika et al., 1995). Bei PSP werden die ausgeprägten „frontal lobe-like symptoms“ als Auswirkung der ausgedehnten subkortikalen Neurodegeneration betrachtet, die zu einer Deafferenzierung prämotorischer und präfrontaler Areale führt (Dubois & Pillon, 1998; Soliveri et al., 2000).

Tabelle 3-9 können in Zusammenfassung die wichtigsten Ergebnisse von neuropsychologischen Studien über die drei akinetisch-rigiden Parkinsonsyndrome sowie Kritikpunkte am Studiendesign entnommen werden. Anhang B können weitere Studien-Zusammenfassungen über einzelne Patientengruppenvergleiche entnommen werden. Die an den meisten Studien zu übende Kritik bezieht sich darauf, dass entweder lediglich eine kognitive Domäne untersucht wurde, nämlich Exekutivfunktionen (Lange et al., 2003; Pillon et al., 1995), oder viele kognitive Domänen abgedeckt wurden, diese jedoch zumeist nur unzureichend (Monza et al., 1998; Soliveri et al., 2000). Aufgrund der wechselseitigen Abhängigkeit neuropsychologi-

scher Funktionsbereiche (insbesondere Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen) entfallen bei der selektiven Betrachtung einer einzelnen kognitiven Domäne wichtige Informationen über beteiligte Einflussfaktoren. Zudem sollten insbesondere bei Patienten mit Parkinsonsyndromen Gedächtnisfunktionen nicht nur über Abrufleistungen, sondern ebenfalls über Rekognitionsmaße geprüft werden, da ansonsten die reduzierte Leistung bei aktiven Abrufanforderungen als genuines Gedächtnisdefizit interpretiert werden könnte.

Tabelle 3-9: Übersichtstabelle über neuropsychologische Vergleichsstudien zwischen PD, SND, PSP

Autoren	Syndromgruppen	Neuropsychologische Untersuchungsbereiche	Ergebnisse / FAZIT	Kritik
Robbins et al. (1994)	PD (N=24), MSA (N=16), PSP (N=18); KG (N=52); PD-Medika.: alle PD-Pat., 7 PSP- Pat., 14 MSA-Pat.; Ausschluss: De- menz  H&Y: PD: 3.5; MSA: 3.7; PSP: 3.8	<b>Exekutivfunktionen:</b> UTs aus CAN-TAB: Corsi Block-Tapping (vorwärts) & vis.-räumliches Arbeits-gedächtnis; Planungsaufgabe (TvL); Attention set shifting (Extra-dimensional / Intradimensional Shift)  <b>Prämorbid Intelligenz:</b> National Adult Reading Test	<b>MSA:</b> beeinträchtigt in vis.-räuml. Arbeitsgedächtnis, Attention set shifting & in nachträglicher Planungszeit beim TvL  <b>PSP:</b> beeinträchtigt in vis.-räuml. Arbeitsgedächtnis, Corsi Block-Tapping, initialer Planungszeit beim TvL; unbeeinträchtigt in nachträglicher Planungszeit beim TvL  <b>PD:</b> beeinträchtigt in vis.-räuml. Spanne & Arbeitsgedächtnis, in initialer Planungszeit beim TvL & im Attention Set Shifting  <b>FAZIT:</b> alle 3 Pat.gr. signifikant beeinträchtigt in Exekutivfunktionen: Indikator für gemeinsames & fundamentales Syndrom kognitiver Dysfunktionen: <i>frontostriatale Demenz</i> ; qualitative Unterschiede in Defizitprofilen sprechen für subtile Unterschiede in zugrundeliegender frontostriataler Pathologie	-MSA-Syndrom nicht spezifiziert; naheliegend wäre Vergleich mit SND  -Pat.gr. nicht gegeneinander getestet, sondern nur gegen jeweilige KG (weil MSA-Pat. jünger waren und höheren prämorbid IQ hatten)  -kein Maß für psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit i.S. Einfachreaktionszeiten; abgeleitet aus der TvL-Aufgabe
Pillon et al. (1995)	PD (N=14), SND (N=14), PSP (N=14); keine Angaben über PD- Medika.;  H&Y: nicht erhoben	<b>Demenzscreening:</b> MMSE; MDRS <b>Intelligenz:</b> verbale Subtests des WAIS-R; CPM <b>Gedächtnis:</b> WMS; CVLT; Grober & Buschke's Test <b>Exekutivfunktionen:</b> MCST; semantische & formallexikalische Fluency; Lurijas graphische Serien; Stroop Test; TMT; „Frontal Score“ (Einschätzungsskala frontaler Verhaltensauffälligkeiten) <b>Aufmerksamkeit:</b> TMT <b>Depression:</b> MADRS	<b>PD:</b> signifikant schlechter im MCST als SND (Konzepte und Perseverationen) <b>PSP:</b> schlechter in den meisten Exekutivtests (MCST: Konzepte und Perseverationen, lexik. Fluency, „Frontal Score“, TMT) und in Lernen & Spätabruf als SND <b>SND:</b> schlechter in CVLT im mittelfristigen Abruf mit Hinweisen & im kurz- und längerfristigen Abruf beim Grober und Buschke's Test als Normierung; exekutiv wesentlich weniger beeinträchtigt als PSP; selektive Beeinträchtigung exekutiver Funktionen (sem. & lexik. Fluency; „Frontal Score“; TMT) <b>FAZIT:</b> „normaler“ kognitiver & affektiver Status bei SND; nur diskrete Defizite in Gedächtnis & Exekutivfunktionen <b>DISKUSSION:</b> SND-Pat. stärker in spontaner Flexibilität (Fluency) gestört; PD-Pat. stärker in reaktiver Flexibilität (MCST- set shifting); PSP-Pat. in beiden Formen	-keine KG! Vergleich mit veröffentlichten Normen  -keine Angabe über H&Y-Stadien  -Pat. anhand von Krankheitsdauer & Depressions-schweregrad gematcht

Autoren	Syndromgruppen	Neuropsychologische Untersuchungsbereiche	Ergebnisse / FAZIT	Kritik
Pillon et al. (1996)	Bewegungsstörungen u.a. PD, MSA, PSP	(Review)	<p><b>PD:</b> intellekt. Fähigkeiten erhalten, aber spezifische Beeinträchtigungen schon im frühen Stadium in Planungsfunktionen, Enkodierungs- &amp; Abrufstrategien; umstritten: kognitive Verlangsamung &amp; visuell-räumliche Störungen – evtl. nur Auswirkung exekutiver Dysfunktionen; Demenz hauptsächlich bei spätem Beginn &amp; nach mehreren Jahren der Entwicklung</p> <p><b>MSA:</b> kein Unterschied zu PD</p> <p><b>PSP:</b> schon im frühen Stadium konsistente Beeinträchtigungen: kognitive Verlangsamung &amp; ausgeprägtes „frontal lobe-like syndrome“; Abrufstörung bei unbeeinträchtigter Rekognition; Frontalhirn-Dysfunktion stärker als bei PD oder MSA; Progredienz der Defizite; &gt;50% der Pat. erfüllen dann Demenzkriterien</p> <p><b>FAZIT:</b> neuropsychologische Profile auf Pat. gr. anwendbar, weniger aussagekräftig in Individualtestung</p>	---
Monza et al. (1998)	PD (N=14), SND (N=19), PSP (N=15); KG (N=18); PD-Medika.: alle PD-Pat., 17 MSA-Pat., 12 PSP-Pat.; Ausschluss: Demenz (MMSE-Scores nach Adjustierung <24) Testung im „On“ H&Y: PD: 3.2; SND: 3.6; PSP: 3.5	<p><b>Demenzscreening:</b> MMSE</p> <p><b>Intelligenz:</b> CPM</p> <p><b>Gedächtnis:</b> Short Tale Test (verbales Lernen &amp; Langzeitgedächtnis)</p> <p><b>Exekutivfunktionen:</b> formallexikalische Fluency; MCST</p> <p><b>Aufmerksamkeit:</b> Visual Search Test; einfaches &amp; sequenzielles Tapping</p> <p><b>visuell-räumliche Funktionen:</b> Benton Line Orientation</p> <p><b>Apraxie:</b> De Renzi Test für ideomotorische Apraxie</p>	<p><b>PD:</b> signifikant schlechter als KG in CPM, Aufmerksamkeit &amp; MCST</p> <p><b>SND + PSP:</b> in allen Tests schlechter als KG</p> <p><b>SND:</b> schlechter als PD in formallexikalischer Fluency</p> <p><b>PSP:</b> schlechter als PD + SND in formallex. Fluency, Aufmerksamkeit, Benton Line Orientation; schlechter als SND im MCST, aber nicht schlechter als PD; schlechter im CPM als PD, aber nicht als SND</p> <p><b>sequenzielles Tapping:</b> bei allen Pat. gestört; bei SND + PSP mehr als bei PD</p> <p><b>ideomotorische Apraxie:</b> <b>PD:</b> Fehler aufgrund von Ungeschicklichkeit; <b>SND:</b> Ungeschicklichkeit &amp; Sequenzfehler; <b>PSP:</b> mehr Fehler (Ungeschicklichkeit, Sequenz-, Lokations- &amp; Orientierungsfehler)</p> <p><b>FAZIT:</b> PSP kognitiv am stärksten beeinträchtigt; PSP + SND: Veränderung in motorischer Organisation weist auf direkte Beteiligung kortikaler prämotorischer Areale hin; Ausmaß motorischer Disorganisation stellt kumulativen Effekt aufgrund striataler Schädigung &amp; prämotorischer kortikaler Beteiligung dar</p>	<p>-neuropsychologische Untersuchungsbereiche nur spärlich abgedeckt</p> <p>-trotz KG Testscore-Adjustierungen nach Alter &amp; Bildung</p>

Autoren	Syndromgruppen	Neuropsychologische Untersuchungsbereiche	Ergebnisse / FAZIT	Kritik
Soliveri et al. (2000)	PD (N=12), SND (N=14), PSP (N=11); PD-Medika.: alle PD + SND-Pat., 10 PSP-Pat.; Testung im „On“; 2 Testungen: T1 und T2 (21 Monate post T1); H&Y T1: PD: 3.1; SND: 3.6; PSP: 3.6; H&Y T2: PD: 3.5; SND: 4.1; PSP: 4.5	<b>Demenzscreening:</b> MMSE <b>Intelligenz:</b> CPM <b>Gedächtnis:</b> Short Tale Test (verbales Lernen & Langzeitgedächtnis) <b>Exekutivfunktionen:</b> formallexikalische Fluency; MCST <b>Aufmerksamkeit:</b> Visual Search Test (auch vis. Scanning) <b>visuell-räumliche Funktionen:</b> Benton Line Orientation	<b>T1: PSP:</b> signifikant schlechter als PD + SND in verbalem Lernen & Langzeitgedächtnis, formallex. Fluency, Visual Search Test (Aufmerksamkeit) & Benton Line Orientation; 2 PSP-Pat. dement <b>SND:</b> nur schlechter als PD in Fluency <b>T2: PSP:</b> schlechter im MCST; 6 PSP-Pat. Dement (+4 im Vgl. zu T1); <b>PSP + SND:</b> schlechter als PD im Visual Search Test; kein signifikant unterschiedlicher kognitiver Abbau zwischen den 3 Pat.gr., auch wenn PSP + SND mehr abbauen als PD <b>FAZIT:</b> keine Korrelation zwischen motorischen & kognitiven Indizes; Ausmaß kognitiver Beeinträchtigungen bei PSP aufgrund deutlicher Deafferenzierung prämotorischer & präfrontaler Areale als Resultat der striato-thalamo-kortikalen Dysfunktion	-neuropsychologische Untersuchungsbereiche nur spärlich abgedeckt -Testscore-Adjustierungen nach Alter & Bildung -keine KG für T1
Lange et al. (2003)	PD (N=42), SND (N=14), PSP (N=16); KG (N=32); PD-Medika.: 41 PD-Pat., 13 SND- Pat., 15 PSP-Pat.; Ausschluss: H&Y >3, <2; M. Depression; MMSE <24; Testung im „On“ H&Y: PD: 2.5; SND: 2.6; PSP: 2.7	<b>prämorbid Intelligenz:</b> MWT <b>Exekutivfunktionen:</b> formallexikalische & semantische Fluency (mit und ohne Wechsel); Zahlenspanne & verbales Arbeitsgedächtnis; visuelles Arbeitsgedächtnis; Verbal Recency Task (sequenzielles Lernen und Rekognition); TvL	<b>PD + SND:</b> kein Unterschied in Leistungen <b>PSP, PD + SND:</b> in Fluency-Leistungen, Arbeitsgedächtnis & Problemlösung deutlich schlechter als KG <b>PSP:</b> am stärksten beeinträchtigt, v.a. in Fluency <b>FAZIT:</b> Fluency-Maße zur Differenzialdiagnose von Parkinsonsyndromen; hierbei insb. PSP beeinträchtigt Ergebnis von Soliveri et al. (2000) nicht repliziert (Fluency); Ausmaß kognitiver Beeinträchtigungen bei PSP als Resultat der Deafferenzierung präfrontaler und prämotorischer Areale aufgrund Alterationen striato-thalamo-kortikaler Verbindungen	-Differenzierung exekutiver Dysfunktionen in Frühstadien der PS – ABER: H&Y >2 -keine Erhebung des psychomotorischen Tempos – DAHER: schlechte Fluency bei PSP spiegelt evtl. nur psychomotor. Verlangsamung wider -Exekutivfunktionen nur in Auswahl untersucht (fehlt: Konzeptbildung, Interferenzkontrolle) -statistische Auswertung (MANOVA & Diskriminanz-analyse bei ungleichen Stichprobengrößen)

AVLT: Auditory Verbal Learning Test; BDI: Beck-Depressions-Inventar; CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CPM: Coloured Progressive Matrices; CVLT: California Verbal Learning Test; GDS: Geriatrische Depressionsskala; H&Y: Hoehn-und-Yahr-Stadium; KG: Kontrollgruppe; MADRS: Montgomery and Asberg Depression Rating Scale; MCST: Modified Card Sorting Test; MDRS: Mattis Dementia Rating Scale; MMSE: Mini-Mental-State-Examination; MSA: Multi-System-Atrophie; MWT: Mehrfachwahl-Wortschatztest; PD: Parkinson's Disease; PD-Medika.: Anti-Parkinson-Medikation; PSP: progressive supranukleäre Blickparese; SND: striatonigrale Degeneration; TMT: Trail Making Test; TvL: Turm von London; UTs: Untertests; WAIS (WAIS-R): Wechsler-Adult-Intelligence-Scale (Revised); WCST: Wisconsin Card Sorting Test; WMS: Wechsler Memory Scale

### **3.4. Zusammenfassende Betrachtung des Forschungsstandes und Implikationen für die vorliegende Studie**

Bei allen Patienten mit akinetisch-rigiden Parkinsonsyndromen können schon im Frühstadium der Erkrankung spezifische neuropsychologische Defizite nachgewiesen werden, die sich überwiegend in Frontalhirn-assoziierten Funktionsstörungen äußern. Demnach fallen exekutive Dysfunktionen, Aufmerksamkeitsstörungen und mnestiche Beeinträchtigungen in Form von Abrufstörungen bei weitestgehend unbeeinträchtigter Rekognitionsleistung auf. Defizite in visuell-konstruktiven / -räumlichen Funktionen können nicht sicher von exekutiv bedingten Schwierigkeiten aufgrund der zumeist hohen Anforderungen dieser Aufgaben abgegrenzt werden. Die Werkzeugstörungen Aphasie, Apraxie und Agnosie gehören nicht zum Defizitprofil. Eine genuine Gedächtnisstörung liegt ebenfalls nicht vor.

Ursächlich für die neuropsychologischen Auffälligkeiten ist die Neuronendegeneration im Bereich der Basalganglien, die zu einer Dysfunktionalität der nigro-striato-thalamo-kortikalen Schleifen führt, die mit präfrontalen Kortexarealen assoziiert sind. Da bei PD-Patienten zunächst hauptsächlich Putamen und geringer ausgeprägt dorsale Anteile des Nucleus caudatus vom Dopamin-Verlust in der Substantia nigra pars compacta betroffen sind, fallen neben der Putamen-vermittelten motorischen Symptomatik präfrontal-assoziierte Funktionsstörungen auf, die sich v.a. in Defiziten der Verhaltensregulation („behavioural regulation“) mit Störungen der reaktiven Flexibilität und in Beeinträchtigungen des selbst-gelenkten Verhaltens („self-directed behaviour“) mit verminderten Wortflüssigkeitsleistungen äußern. Die symptomatische Behandlung bezieht sich auf die Wiederherstellung des Transmitter-Gleichgewichts, klassischerweise über die Gabe von Dopamimetika. Aufgrund der Progredienz der Erkrankung mit Ausweitung der Neurodegeneration können sich Patienten in einem späteren Stadium der Erkrankung von Patienten im Frühstadium hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Leistungen unterscheiden. Insbesondere die Diskrimination von bereits länger dopaminerg behandelten PD-Patienten mit „de novo“-PD-Patienten hat dabei große Aufmerksamkeit genossen. Dies hat letztlich zu der Erkenntnis geführt, dass die Gabe von L-Dopa präfrontale Funktionen differenziell beeinflusst. Dabei ergeben sich Hinweise darauf, dass dorsolateral-präfrontal assoziierte Funktionen von einer L-Dopa-Gabe profitieren, orbitofrontale Funktionen hingegen scheinen sich aufgrund einer Überdosierung in noch unbeeinträchtigten ventro-striatalen Arealen zu verschlechtern. Weitere Einflussfaktoren auf das neuropsychologische Defizitprofil scheint darüber hinaus die Seitenbetonung der motorischen Symptomatik zu Beginn der Erkrankung zu haben; es ergeben sich Hinweise darauf, dass eine linksbetonte Hemiparkinson-Symptomatik zu insgesamt ausgeprägteren neuropsychologischen Defiziten führt als eine rechtsbetonte Symptomatik.

Bei SND- und PSP-Patienten liegt im Gegensatz zu PD auch ein Verlust postsynaptischer Dopamin-Rezeptoren vor. Dabei bezieht sich bei SND-Patienten die Neurodegeneration neben einer Schädigung der Substantia nigra pars compacta auf das Striatum (hauptsächlich Putamen) und das externe Segment des Globus pallidus. Eine dopaminerge Behandlung

beeinflusst die motorische Symptomatik oftmals nur geringfügig. Neuropsychologisch können sie nur schwer von PD-Patienten unterschieden werden. Während jedoch bei PD-Patienten im späteren Krankheitsstadium das Auftreten einer Demenz zunimmt, gehört ein demenzielles Syndrom nicht zum klinischen Bild der SND, sondern zählt vielmehr als Ausschlusskriterium. Beim Vergleich mit nicht-dementen PD-Patienten wird ein spezifischer Unterschied in Flexibilitätsleistungen diskutiert: hier sollen SND-Patienten stärker in spontanen Flexibilitätsleistungen gestört sein, wobei diese Dissoziation nicht durchgängig nachgewiesen werden konnte.

Bei PSP-Patienten betrifft die Neurodegeneration das Striatum, den gesamten Komplex der Substantia nigra und des Pallidums sowie den Nucleus subthalamicus, was bedeutet, dass bei diesen Patienten nicht nur die Eingangskerne der Basalganglien unterfunktional sind, sondern auch deren Ausgangskerne. Auf eine dopaminerge Behandlung sprechen sie wie SND-Patienten oftmals kaum oder nur ungenügend an. Die als Deafferenzierung präfrontaler und prämotorischer Areale bezeichnete Störung spiegelt sich in ausgeprägten neuropsychologischen Defiziten wider, die eine stärkere Betonung „frontaler“ Auffälligkeiten zeigen als bei PD oder SND. Herausragendes Merkmal ist die psychomotorische Verlangsamung dieser Patienten. Im Vergleich zu PD und SND weisen PSP-Patienten demnach die schwersten neuropsychologischen Defizite auf. Im Verlauf der Erkrankung kann das Ausmaß der Beeinträchtigungen ein demenzielles Syndrom darstellen, das jedoch weiterhin spezifische Frontalhirn-assoziierte Störungen aufweist.

Im Verlauf der jeweiligen Erkrankungen kristallisieren sich typische Kardinalsymptome deutlicher heraus, was eine korrekte Diagnosestellung ermöglichen kann. Dennoch bleibt dies oftmals schwierig. Insbesondere die Abgrenzung von SND zu PD stellt eine Herausforderung dar. Bisher ist jedoch die Anzahl der Studien, die eine explizite Unterscheidung neuropsychologischer Defizitprofile anstrebten, begrenzt. Spezifische Informationen über neuropsychologische Defizitprofile der Patientengruppen können in Verbindung mit dem aktuellen Wissensstand über die neurodegenerativen Veränderungen und postulierte neuroanatomische Verknüpfungen zu einem besseren Verständnis der Krankheitsbilder beitragen.

Die vorliegende Studie soll einen Beitrag im Bereich der neuropsychologisch-differenzialdiagnostischen Abklärung akinetisch-rigider Parkinsonsyndrome leisten und Gemeinsamkeiten sowie Unterschiede in spezifischen neuropsychologischen Leistungen in Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Pathologie darstellen. Dies soll einerseits über die differenzierte Beschreibung der verschiedenen Patientengruppen mit akinetisch-rigiden Parkinsonsyndromen auf Ebene einzelner neuropsychologischer Variablen vorgenommen werden, um weitere Erkenntnisse über die mit unterschiedlichen neurodegenerativen Prozessen assoziierten kognitiven Störungen zu erlangen. Andererseits soll die vorliegende Studie zur Identifizierung typischer neuropsychologischer Defizitprofile auf Ebene einzelner neuropsychologischer Domänen beitragen, um zu einer besseren Differenzierung der Patienten verschiedener akinetisch-rigider Parkinsonsyndrome im klinischen Bereich zu führen.

## **4. DARSTELLUNG DER UNTERSUCHUNG**

Im Folgenden wird die eigene Studie über Unterschiede in neuropsychologischen Defizitprofilen bei Basalganglien-Erkrankungen mit akinetisch-rigider Symptomatik (idiopathisches Parkinsonsyndrom, progressive supranukleäre Blickparese, striatonigrale Degeneration) vorgestellt. Zunächst werden die aus dem aktuellen Forschungsstand abgeleiteten Fragestellungen und Hypothesen dargestellt (Abschnitt 4.1). Die Methodik des Vorgehens wird in Abschnitt 4.2 beschrieben; dabei werden Stichprobenbeschreibung und Auswahlkriterien, die Untersuchungsdurchführung mit Untersuchungsbereichen und –verfahren, die Zusammenfassung der neuropsychologischen Testvariablen und die Operationalisierung neuropsychologischer Beeinträchtigungen sowie die Datenanalysestrategien und das statistische Prozedere erläutert. In Abschnitt 4.3 erfolgt die Ergebnis-Darstellung; eine abschließende Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse ist Abschnitt 4.3.3 zu entnehmen.

### **4.1. Fragestellung und Hypothesen**

Aufgrund der nicht nur motorischen, sondern auch kognitiven Auffälligkeiten bei Patienten mit Parkinsonsyndromen ist es sinnvoll, routinemäßig eine neuropsychologische Untersuchung bei Verdacht auf eine Parkinsonerkrankung durchzuführen. Die insbesondere im Anfangsstadium anhand klinischer Symptome oft nur schwer differenzierbaren atypischen Parkinsonsyndrome stellen bzgl. der Diagnosestellung weiterhin hohe Anforderungen an die Mediziner. Während laut post-mortem-Untersuchungen etwa 80% der Patienten mit klinisch diagnostiziertem idiopathischen Parkinsonsyndrom zu Lebzeiten die korrekte Diagnose erhielten (Hughes et al., 1992b), belegen Untersuchungen bzgl. der Diagnosenstellungen bei atypischen Parkinsonsyndromen wesentlich schlechtere Trefferquoten: Bei MSA liegen die Zahlen der zu Lebzeiten korrekt diagnostizierten Patienten bei 20% (Osaki et al., 2002) bis 34% (Wenning et al., 1994). Es wird geschätzt, dass einer von vier MSA-Patienten mit einer anderen Diagnose stirbt (Litvan et al., 1997). Häufigste Fehldiagnosen bei MSA stellen PD und PSP dar. In einem Kollektiv von Patienten mit klinischer PD-Diagnose setzten sich bei Autopsie etwa 25% der falsch-positiven Fälle aus PSP- und 20% aus MSA-Patienten zusammen (Hughes et al., 1992b). Die klinische Diagnose einer PSP wird post mortem bei etwa 76% bestätigt (Josephs & Dickson, 2003).

Die korrekte Diagnosestellung ist einerseits für die prognostische Einschätzung des Krankheitsverlaufs, andererseits für medizinische Behandlungsmöglichkeiten wichtig, die sich bei den verschiedenen Parkinsonsyndromen unterscheiden (Siderowf & Quinn, 2003). Aufgrund der bisher wenig wirksamen Behandlung von MSA- und PSP-Patienten ist zudem die Entwicklung anderer spezifischer Therapiemethoden wichtig, die jedoch eine korrekte Diagnose der Patienten voraussetzt. Die vorliegende Studie versucht, Unterschiede in den neuropsychologischen Störungsprofilen der verschiedenen Syndrome aufzudecken, die möglicherweise zur Differenzialdiagnose beitragen können.

Die bei Parkinsonsyndromen beschriebenen neuropsychologischen Defizite beziehen sich überwiegend auf Exekutivfunktionen. Ursächlich für diese Beeinträchtigungen, die präfrontal-assoziierte Strukturen betreffen, werden die von Alexander et al. (Alexander & Crutcher, 1990; Alexander et al., 1990; Alexander et al., 1986) postulierten komplexen Schleifensysteme zwischen Basalganglien, Thalamus-Kernen und verschiedenen Kortexarealen und deren Dysfunktionalität bei Parkinsonsyndromen diskutiert.

Aufgrund der wechselseitigen Abhängigkeit kognitiver Funktionen können sich Defizite in einem Bereich ebenfalls auf andere Funktionsbereiche auswirken. Daher können bei Parkinsonsyndromen Gedächtnisstörungen auftreten, die jedoch aufgrund exekutiv bedingter Schwierigkeiten zumeist die Akquisition und den Abruf betreffen, weniger jedoch die Enkodierung selbst. Weiterhin werden visuo-konstruktive Defizite als möglicher Bestandteil des neuropsychologischen Defizitprofils diskutiert. Für die ausführliche Darstellung der typischen neuropsychologischen Defizite bei Parkinsonsyndromen wird auf Abschnitt 3.3 verwiesen.

Es wird angenommen, dass Patienten mit PSP ausgeprägtere neuropsychologische Beeinträchtigungen aufweisen als Patienten mit PD oder der striatonigral-degenerativen Variante einer MSA. Während bei PD und SND zunächst die Funktion der Basalganglien-Eingangskerne (Putamen und Caudatum) gestört ist, woraus spezifische dorsolateral-präfrontal-assoziierte kognitive Störungen resultieren, führt bei PSP die Degeneration des striato-pallidalen Komplexes, somit auch der Ausgangskerne der Basalganglien, zu einer funktionellen Deafferenzierung prämotorischer und präfrontaler Areale (Lange et al., 2003; Soliveri et al., 2000), was mit einem größeren Ausmaß an Frontalhirn-assoziierten kognitiven Auffälligkeiten einhergeht. Bei PD- und SND-Patienten konnten bisher keine oder nur geringe Unterschiede in neuropsychologischen Defizitprofilen dargestellt werden (Lange et al., 2003; Monza et al., 1998; Pillon et al., 1996; Soliveri et al., 2000). Das neuropsychologische Defizitprofil aller drei Patientengruppen spiegelt vorwiegend exekutive Dysfunktionen wider. Dabei sind Flexibilitätsleistungen, die Fähigkeit zur Interferenzkontrolle bzw. zur Unterdrückung eines habituellen Reaktionsmusters sowie Arbeitsgedächtnisleistungen von besonderem Interesse. Verlangsamte Reaktionszeiten spiegeln die motorische Beeinträchtigung wider; eine genaue Unterscheidung zwischen Einfach- und Wahlreaktionen sowie verschiedener Komponenten der Reaktionszeit ermöglichen eine Differenzierung, welche Anteile gestört sind. Die vorliegende Studie strebt eine Unterscheidung der neuropsychologischen Leistungsprofile der drei Patientengruppen anhand klinischer Untersuchungen an; zusätzlich kommt ein experimentelles Verfahren zum Einsatz, mit dem spezifische Aspekte der Reaktionsfähigkeit erhoben werden können, die zum Verständnis der neuropsychologischen Symptomatik bei Parkinsonsyndromen beitragen können.

Die Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung können zwei Bereichen zugeordnet werden:

- Differenzierung der neuropsychologischen Leistungsprofile von Patienten mit verschiedenen Parkinsonsyndromen (idiopathisches Parkinsonsyndrom, striatonigrale Degeneration, progressive supranukleäre Blickparese)
- Identifikation spezifischer neuropsychologischer Leistungsprofile zwischen den Patientengruppen

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie unterscheidet sich das neuropsychologische Leistungsprofil von Patienten unterschiedlicher Parkinsonsyndrome?

Dieser Frage wird auf verschiedenen Ebenen nachgegangen:

- Betrachtung der Variablen in den einzelnen neuropsychologischen Domänen, nämlich Aufmerksamkeit, Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis, Lernen und Neugedächtnis, visuell-räumliche und –konstruktive Funktionen sowie Exekutivfunktionen
- Detaillierte Auswertung der Reaktionszeitdaten nach kognitiven und motorischen Reaktionszeiten sowie bezüglich des Unterschieds zwischen Einfach- und Wahlreaktionen
- Untersuchung des Einflusses von L-Dopa auf die neuropsychologischen Leistungen der „de novo“-Parkinson-Patienten; dies wird durch eine Verlaufsuntersuchung nach 4-wöchiger L-Dopa-Gabe vorgenommen

Diese Fragestellung dient der differenzierten Beschreibung der verschiedenen Patientengruppen mit akinetisch-rigiden Parkinsonsyndromen auf Ebene einzelner neuropsychologischer Variablen, um weitere Erkenntnisse über die mit unterschiedlichen neurodegenerativen Prozessen assoziierten kognitiven Störungen zu erlangen.

2. Lassen sich spezifische neuropsychologische Leistungsprofile identifizieren, die zwischen den Patientengruppen differenzieren?

Ziel dieser Fragestellung ist die Identifizierung typischer neuropsychologischer Defizitprofile auf Ebene der einzelnen Domänen, um zu einer besseren Differenzierung von Patienten mit verschiedenen akinetisch-rigiden Parkinsonsyndromen im klinischen Bereich beizutragen.

## 4.2. Methodik

### 4.2.1. Auswahlkriterien und Stichprobenbeschreibung

#### Auswahlkriterien bei der Selektion der Patienten und Kontrollprobanden

Die Patienten wurden aus der Klinik für Neurologie und der Klinik für Neurologie II der Universitätsklinik Magdeburg rekrutiert. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die die Diagnosekriterien für ein idiopathisches Parkinsonsyndrom, eine striatonigrale Degeneration oder eine progressive supranukleäre Blickparese erfüllten bzw. bei denen der Verdacht auf eine dieser Erkrankungen bestand. Die Diagnosen wurden nach einer ausführlichen neurologischen Abklärung gestellt (Klinik, Verlauf, Apomorphin- oder L-Dopa-Test, IBZM- und  $\beta$ -CIT-SPECT). Es wurden die aktuellen Diagnoserichtlinien angewendet. Dabei galten für Patienten mit Multisystematrophie des SND-Typs die Diagnosekriterien von Gilman et al. (1999) und für Patienten mit PSP die Diagnosekriterien von Litvan et al. (1996a). Bei PSP und SND umfassten die Patienten sowohl mögliche als auch wahrscheinliche Krankheitsdiagnosen. Bei den PD-Patienten lagen „wahrscheinliche“ Diagnosen vor.

Darüber hinaus galten folgende Einschlusskriterien: Alter ab 40 Jahre

- Deutsch als Muttersprache
- Einwilligung zur Teilnahme an der Untersuchung

Ausschlusskriterien waren:

- unklare extrapyramidale Erkrankung, symptomatische Parkinsonsyndrome
- zusätzliche neurologische und / oder psychiatrische (Vor-) Erkrankungen (z.B. SHT, TIA, Epilepsie, zerebrale Raumforderung, Major Depression in Vorgeschichte)
- in cCT oder cMRT sichtbare Läsionen (z.B. alte Infarktareale)
- anamnestisch Alkoholabusus

Zusätzlich galt für die Gruppe der „de novo“-Parkinson-Patienten, dass diese vor der ersten Untersuchung keine dopaminerge Medikation erhalten hatten. Die Diagnostik mit einem Apomorphin- oder L-Dopa-Test wurde daher auch erst nach der ersten Untersuchung vorgenommen.

Für die Kontrollstichprobe galten äquivalente Ein- und Ausschlusskriterien:

- Alter zwischen 43 und 80 Jahren
- Deutsch als Muttersprache
- Einwilligung zur Teilnahme an der Untersuchung
- keine neurologische und / oder psychiatrische Erkrankung (s.o.)
- kein Alkoholabusus

Die Datenerhebung fand von Mai 2000 bis November 2002 statt. Die Kontrollstichprobe wurde mittels einer Zeitungsannonce in der Tageszeitung „Magdeburger Volksstimme“ mit dem Angebot, die „geistige Fitness“ untersuchen lassen zu können, rekrutiert.

### **Stichprobenbeschreibung**

Insgesamt wurden 50 Patienten und 41 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Von den ursprünglich 41 Kontrollpersonen wurde eine Frau aus der Auswertung ausgeschlossen, da sich aus der Anamnese Hinweise auf eine unbehandelte psychiatrische Erkrankung ergaben. Von den 50 untersuchten Patienten mit Parkinsonsyndromen konnten 41 in die Analyse einbezogen werden. Bei einer Patientin mit einem länger bestehenden wahrscheinlichen idiopathischen Parkinsonsyndrom ergab sich zusätzlich aus den zerebralen Bildgebungsdaten ein Hinweis auf einen alten Infarkt im linken Nucleus caudatus, woraufhin die Patientin aus der Analyse ausgeschlossen wurde. Bei zwei Patienten lag eine Demenz vor; bei einem von ihnen bestand der Verdacht auf eine Lewy-Körperchen-Demenz, bei der anderen Patientin blieb die Ätiologie des Parkinsonsyndroms unklar. Bei einem weiteren Patienten konnte das Parkinsonsyndrom nicht klassifiziert werden. Bei drei Patienten konnte die Verdachtsdiagnose nicht bestätigt werden. Bei einer Patientin waren vaskuläre Ereignisse für die akinetisch-rigide Parkinsonsymptomatik verantwortlich. Bei einer Patientin mit Verdacht auf Multisystematrophie wurde eine spinocerebelläre Ataxie diagnostiziert, woraufhin sie aus der Datenanalyse ausgeschlossen wurde.

Die Patientengruppe setzte sich aus vier Untergruppen zusammen:

- 15 Patienten mit medikamentös therapiertem idiopathischen Parkinsonsyndrom (Morbus Parkinson, PD)
- 16 Patienten bei der Erstdiagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms ohne dopaminerge Medikation („de novo“, PD-dn); 7 von ihnen konnten nach 4-wöchiger L-Dopa-Gabe nachuntersucht werden (aus organisatorischen Gründen konnte die Nachuntersuchung der PD-dn-Patienten erst später begonnen werden, wodurch die Differenz in den Fallzahlen zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten zustande kam; ab dem Zeitpunkt der Rekrutierung für den zweiten Untersuchungszeitpunkt lehnte nur eine Patienten eine Nachuntersuchung aus persönlichen Gründen ab)
- 5 Patienten mit Multisystematrophie vom Typ striatonigrale Degeneration (SND)
- 5 Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese (PSP)

#### **4.2.2. Untersuchungsdurchführung**

Die Patienten wurden vormittags während einer 1.5- bis 2-stündigen Sitzung in einem ruhigen, gut beleuchteten Untersuchungsraum der neurologischen Universitätsklinik untersucht, nachdem sie mündlich über den Zweck der Untersuchung aufgeklärt worden waren und sie ihr schriftliches Einverständnis zur anonymisierten Datenverarbeitung gegeben hatten. Die neuropsychologische Untersuchung war als Teil einer umfassenderen Studie von der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Universität Magdeburg genehmigt worden.

Die Untersuchungen der Kontrollprobanden fanden nachmittags im selben Untersuchungsraum statt. Nach gründlicher Abklärung der Ausschlusskriterien und einer standardisierten Anamnese über Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Bildungsstand, möglichen neuropsychologischen Beschwerden im Alltag und nach Aufklärung über den Zweck der Untersuchung gaben die Probanden ihr schriftliches Einverständnis für die anonymisierte Datenverarbeitung.

Die Patienten mit bereits länger bestehendem idiopathischen Parkinsonsyndrom und die „de novo“-Parkinson-Patienten, die nach 4-wöchiger L-Dopa-Gabe nachuntersucht werden konnten, wurden unter ihrer gewohnten Parkinson-Medikation während guter motorischer Beweglichkeit untersucht. PSP- und SND-Patienten wurden ebenfalls unter ihrer gewohnten Medikation untersucht. Die erste Untersuchung der „de novo“-Parkinson-Patienten fand vor dem diagnostischen L-Dopa- oder Apomorphin-Test statt. Es wurde darauf geachtet, dass die Probanden mit einer korrigierbaren Sehschwäche ihre Brillen trugen. Wenn es bei den PSP-Patienten aufgrund der vertikalen Blickparese und weiteren ophthalmologischen Störungen (verschwommenes Sehen, Tränen der Augen wegen niedriger Blinkfrequenz) zu Schwierigkeiten bei der Bearbeitung visueller Vorlagen kam, wurde eine kurze Pause eingelegt.

#### **4.2.3. Untersuchungsbereiche und –verfahren**

##### **4.2.3.1. Testauswahl**

Bei der Auswahl der neuropsychologischen Tests wurde darauf geachtet, dass möglichst viele kognitive Domänen abgedeckt wurden und insbesondere die bei Parkinsonsyndromen typischen Defizitbereiche gründlich erfasst wurden. Die ausgewählten Verfahren sollten die Funktionen reliabel und valide erfassen. Zudem musste die Untersuchung der Patienten, insbesondere der älteren und schwerer beeinträchtigten, innerhalb eines tolerablen Zeitrahmens durchgeführt werden können, um die Untersuchungsbelastung möglichst gering zu halten.

Folgende neuropsychologische Funktionsbereiche wurden untersucht:

- Aufmerksamkeit: Einfach- und Wahlreaktionen, Unterscheidung in kognitive und motorische Komponente der Reaktion, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit
- Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisfunktionen
- Lernen und Neugeächtnisfunktionen
- visuell-räumliche und –konstruktive Funktionen
- Exekutivfunktionen: Konzeptbildung, schlussfolgerndes Denken, spontane Flexibilitätsleistungen, Interferenzkontrolle, Umstellungsfähigkeit

Zusätzlich wurde ein Demenz-Screening durchgeführt und ein Selbstbewertungsverfahren zur Erhebung einer depressiven Symptomatik eingesetzt. Die Händigkeit wurde in Anlehnung an das modifizierte Edinburgh Inventory erhoben (Salmaso & Longoni, 1985).

Bei der neuropsychologischen Diagnostik wurde bewusst auf den Einsatz intelligenzdiagnostischer Verfahren verzichtet. Die Gründe werden wie folgt dargelegt:

Tests zur intellektuellen Leistungsfähigkeit stellen das aktuelle Leistungsvermögen der getesteten Person dar. Dabei wird den Intelligenztests als Operationalisierung entweder eine Funktion, häufig die Fähigkeit zum logisch-schlussfolgernden Denken (z.B. Standard Progressive Matrices, SPM, Raven, 1998), oder eine Zusammensetzung vieler Funktionen, was mittels Intelligenzbatterien getestet wird (z.B. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, HAWIE-R, Tewes, 1991), zugrundegelegt. Da letztlich Qualitäten der Gehirnfunktionalität gemessen werden und diese Funktionalität bei Patienten mit einer zentralnervösen Schädigung in unterschiedlichem Ausmaß in Mitleidenschaft gezogen wird, stellt Intelligenzdiagnostik bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen ein Oxymoron dar. Viele Untersuchungen haben gezeigt, dass bei dem Kollektiv der Parkinson-Patienten Intelligenzleistungen im Durchschnittsbereich gemessen werden können (siehe Übersicht bei Brown & Marsden, 1987), wobei jedoch eine auffällige und konsistente Differenz zwischen Verbal- und Handlungs-IQ zuungunsten des letzteren beobachtet wird. Dieser Unterschied könnte letztlich durch die im Handlungsteil häufig stärker ausgeprägte Speed-Komponente zustande kommen (z.B. hat der Handlungsteil im HAWIE-R mehr Zeitbeschränkungen als der Verbalteil), was bedeuten würde, dass die Testfairness bei Reaktionsverlangsamungen generell nicht gegeben ist. Bei PSP-Patienten fallen mit progressiven Matrizen bestimmte Intelligenzquotienten hingegen niedriger aus als bei einer gesunden Kontrollstichprobe (Monza et al., 1998). Viele der in Intelligenzmodellen postulierten Intelligenzmerkmale werden aus neuropsychologischer Sicht den Exekutivfunktionen zugeordnet. Gerade diese Funktionen gelten bei Patienten mit Basalganglien-Erkrankungen als frühzeitig beeinträchtigt (Lange et al., 2003; Lees & Smith, 1983; Pillon et al., 1995; Robbins et al., 1994). Die Einschätzung des prämorbidem Leistungsniveaus mittels Wortschatztests bezieht sich ebenfalls nur auf einen Ausschnitt intellektueller Leistungen. Auch wenn Wortschatzwissen nach allgemeiner Konvention als relativ robust gegenüber hirnanorganischen Veränderungen gilt, ist die Aussagekraft einer einzelnen verbal erhobenen Variable als „prämorbidem Leistungsniveau“ letztlich

eingeschränkt. Zudem muss eine festgelegte Testbatterie innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens durchführbar sein und dabei die Belastbarkeit der Patienten nicht überstrapazieren. Da es sich bei dem vorliegenden Patientenkollektiv um eine Personengruppe fortgeschrittenen Alters handelt und die Untersuchungen überwiegend im ambulanten Setting durchgeführt werden mussten, waren Untersuchungsdauer und daraus folgend Testauswahl beschränkt.

#### **4.2.3.2. Neuropsychologische Testverfahren**

Im Folgenden werden die eingesetzten Verfahren dargestellt.

##### **Demenz-Screening**

*Mini-Mental-State-Examination (MMSE nach Folstein, Folstein & McHugh, 1975):*

Die MMSE stellt ein minimales kognitives Screening dar, mit dem verschiedene Bereiche höherer kortikaler Hirnfunktionen innerhalb eines kurzen Zeitrahmens getestet werden können. Sie besteht aus einem Orientierungsteil, in dem die Orientierung zu Ort und Zeit abgefragt wird und aus einem kognitiven Teil, der die verschiedenen Bereiche Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis, Sprache, visuo-konstruktive Leistungen und Praxie prüft. Insgesamt können 30 Punkte erreicht werden.

Auch wenn nach allgemeiner Konvention ein Cut-off von 24 für das Vorliegen einer Demenz gilt (Lezak, 1995), kann dieses Screening nicht als Ersatz für eine umfassende Demenzdiagnostik herangezogen werden. Bei Werten unter 24 muss nicht zwingend eine Demenz vorliegen. In der vorliegenden Untersuchung wurde daher bei MMSE-Werte <24 eine genaue Profilanalyse vorgenommen, um dem Verdacht auf Demenz nachzugehen.

##### **Depressions-Screening**

*Beck-Depressions-Inventar (BDI, Hautzinger, Bailer, Worall & Keller, 1995):*

Das BDI ist ein Selbstbewertungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik. Es werden 21 Gruppen von Aussagen vorgegeben, wobei jede Gruppe 4 Sätze enthält, die von 0 bis 3 nummeriert sind. Der Proband soll den Satz bei jeder Aussagengruppe anstreichen, der am besten beschreibt, wie es ihm in der letzten Woche einschließlich des aktuellen Tages ergangen ist. Wenn mehrere Sätze gleichermaßen zutreffen, können auch mehrere Ziffern angekreuzt werden. Der Fragebogen ist so aufgebaut, dass die Ziffer 3 die maximale Ausprägung eines Symptoms darstellt. Die Aussagegruppen beziehen sich auf psychische (Selbstwertgefühl, Zukunftspläne) und somatische (Schlaf,

Appetit, Sexualtrieb) Variablen. Rohwert stellt die Summe der maximalen Punkte dar (keine Mehrfachzählungen bei einer Aussagegruppe). Es können maximal 63 Punkte erreicht werden. Wenn die Diagnosekriterien einer Depression erfüllt sind, sprechen Rohwerte von 12-18 für das Vorliegen einer leichtgradig ausgeprägten depressiven Symptomatik. Ab 19 Punkten wird von einer klinisch relevanten Ausprägung ausgegangen. Das BDI dient nicht zur Diagnose einer depressiven Symptomatik; es soll den Schweregrad der Ausprägung bei bestehendem Verdacht auf eine depressive Symptomatik angeben.

## **Aufmerksamkeit**

*„Home“-Tasten-Programm (Fimm & Schlei, 1990):*

Mit diesem Computerprogramm wurden Einfach- und Wahlreaktionsexperimente durchgeführt. Das Verfahren ist experimentell und wurde bereits von Fimm (1995) in seiner Dissertation verwendet. Es stellt eine Weiterentwicklung des von Zimmermann, Sprengelmeyer, Fimm und Wallesch vorgestellten Versuchsaufbaus dar (1992). Die Anordnung der Reaktionstasten ist in Abbildung 4-1 dargestellt. Die Reaktionsexperimente wurden an einem AuthenticAMD Computer durchgeführt. Die Bildschirmdiagonale betrug 36 cm. Die Probanden saßen auf einem Stuhl vor einem Tisch, auf dem sich Monitor und Reaktionstasten befanden. Die Entfernung zwischen ihren Augen und dem Monitor betrug ca. 60 cm. Die Größe der quadratischen Reaktionstasten betrug 7 cm<sup>2</sup>. Der Abstand der Tasten, die mit einer Hand bedient werden sollten (rechte oder linke Seite) betrug jeweils 10.5 cm (von Mittelpunkt zu Mittelpunkt); zwischen den Rändern der Tasten war ein Abstand von 2.5 cm. Die Stimuli wurden in weißer Farbe auf schwarzem Untergrund präsentiert.

*Einfachreaktionszeitexperimente:*

Bei diesem Versuch wurden visuelle Einfachreaktionszeiten auf einen imperativen Stimulus gemessen. Die Interstimulusintervalle waren gejittert und damit war das Erscheinen des Stimulus nicht vorhersagbar. Der Versuch wurde getrennt erst mit der rechten, dann mit der linken Hand durchgeführt. Zunächst wurde die Versuchsdurchführung für die rechte Hand in 10 Trials geübt. Anschließend folgten 20 Testtrials. Danach folgten der Übungsdurchgang mit 10 Trials und anschließend die 20 Testtrials für die linke Hand.

Aufgabe ist es, die Starttaste gedrückt zu halten, bis ein „x“ auf dem Monitor erscheint („x“ mit einer Ausdehnung von 3.3 Sehwinkelgrad). Dieses Zeichen erscheint immer in der Mitte des Monitors. Dann soll die Starttaste so schnell wie möglich los gelassen und die Zieltaste kurz gedrückt werden. Sobald die Zieltaste gedrückt wird, verschwindet das Zeichen auf dem Monitor. Der Proband soll anschließend so rasch wie möglich die Ausgangsposition (Drücken der Starttaste) wieder einnehmen. Gemessen werden verschiedene Reaktionszeiten: Die Zeit bis zum Loslassen der Starttaste, nachdem das „x“ auf dem Monitor erschienen ist (gilt als kognitive Reaktionszeit oder Entscheidungszeit) und die Zeit bis zum Drücken der Zieltaste (gilt als motorische Reaktionszeit oder Bewegungszeit). Bei jeder Reaktion ertönt

ein 100 ms andauernder 1000 Hz-Ton. Die Probanden sind instruiert, mit denselben Fingern die Zieltaste zu drücken, mit denen sie auch die Starttaste festhalten. Dadurch wird die Reaktionsbewegung bei allen Probanden standardisiert mit der ganzen Hand ausgeführt und nicht-sinngemäße Vereinfachungen des Reaktionsweges durch Aufspannen der Hand und gleichzeitiges Berühren der Tasten ausgeschlossen.

Die in der Dissertation von Fimm (1995) nur graphisch dargestellten Reaktionszeitdaten der gesunden Kontrollstichprobe (höheren Lebensalters) lassen mittlere Entscheidungszeitmediane, gemittelt über Reaktionen beider Hände, von ca. 300 ms ( $\pm 40$  ms) und mittlere Bewegungszeitmediane von ca. 200 ms ( $\pm 70$  ms) erwarten. In der Patientengruppe der medikamentös behandelten PD-Patienten lagen die mittleren Reaktionszeitmediane der Entscheidungszeiten bei ca. 390 ms ( $\pm 50$  ms) und die der Bewegungszeiten bei ca. 280 ms ( $\pm 100$  ms).

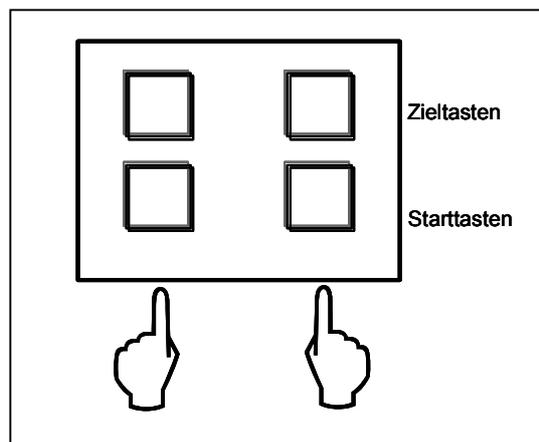


Abbildung 4-1: Veranschaulichung des Reaktionstastenaufbaus des „Home“-Tasten-Programms

#### *Wahlreaktionsexperiment:*

Bei diesem Versuch liegen beide Hände gleichzeitig auf ihren jeweiligen Starttasten. In der Mitte des Monitors wird ein Stimulus präsentiert: Wenn dieser Stimulus ein „x“ darstellt, soll die linke Hand die Starttaste loslassen, die linke Zieltaste berühren und wieder in die Ausgangsposition zurück kommen. Bei Erscheinen eines „+“ soll die rechte Hand diese Bewegung mit den rechten Tasten ausführen. Beide Stimuli haben eine Ausdehnung von 3.3 Sehwinkelgrad. Wenn die falsche Hand die Bewegung ausführt und somit die falsche Zieltaste berührt, wird dies als Fehler gewertet. Bei jeder richtigen Reaktion ertönt ein 100 ms andauernder 1000 Hz-Ton, bei einer falschen Reaktion (Berühren der falschen Zieltaste) ertönt ein 500 ms andauernder 1000 Hz-Ton. Es werden zunächst 10 Übungstrials durchgeführt. Anschließend folgen 40 Versuchsdurchgänge. Die Reaktionszeiten werden wie bei den Einfachreaktionszeitexperimenten gemessen (kognitive und motorische Reaktionszeiten). Bei

diesem Experiment ist eine Stimulus-Response-Übersetzung gefordert, die unter bewusster Aufmerksamkeitskontrolle durchgeführt wird und auf gelernte Assoziationen zurückgreift.

Aus der graphischen Darstellung der Reaktionszeitdaten der Kontrollstichprobe aus der Dissertation von Fimm (1995) lassen sich bei den Wahlreaktionen mittlere Entscheidungszeitmediane von ca. 580 ms ( $\pm 80$  ms) und mittlere Bewegungszeitmediane von ca. 220 ms ( $\pm 70$  ms) ablesen. In der Patientengruppe der medikamentös behandelten PD-Patienten lagen die mittleren Reaktionszeitmediane der Entscheidungszeiten bei ca. 660 ms ( $\pm 140$  ms) und die der Bewegungszeiten bei ca. 330 ms ( $\pm 120$  ms).

### **Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisfunktionen**

*Zahlenspanne vorwärts des Wechsler Gedächtnistests - Revidierte Fassung (WMS-R, Härtling et al., 2000):*

Dieser Untertest erhebt die verbale Kurzzeitgedächtnisspanne. Es werden Ziffernsequenzen zunehmender Länge vorgegeben, die unmittelbar reproduziert werden sollen. Von jeder Sequenzlänge werden zwei Ziffernfolgen vorgegeben. Der Test gilt als beendet, wenn eine Sequenzlänge keinmal korrekt reproduziert werden kann. Für jede korrekt wiedergegebene Ziffernfolge wird ein Punkt gegeben. Rohwert ist die Gesamtzahl der erreichten Punkte.

*Zahlenspanne rückwärts des Wechsler Gedächtnistests - Revidierte Fassung (WMS-R, Härtling et al., 2000):*

Dieser Test überprüft verbale Arbeitsgedächtnisleistungen. Vorgegeben werden Ziffernsequenzen zunehmender Länge, die in umgekehrter Reihenfolge wiedergegeben werden sollen. Diese Aufgabe erfordert ein gleichzeitiges Halten und Bearbeiten sprachlicher Inhalte. Das Vorgehen ist wie bei der Zahlenspanne vorwärts. Der erreichte Punktwert stellt den Rohwert dar.

*Block-Tapping-Test (Schellig, 1997):*

Diese Aufgabe erhebt die visuell-räumliche Kurzzeitgedächtnisspanne (im Weiteren auch Blockspanne genannt). Dabei werden auf einem Brett angeordnete Blöcke in einer bestimmten Reihenfolge angetippt. Aufgabe ist es, diese Blocksequenzen zunehmender Länge zu reproduzieren. Bei jeder Sequenzlänge werden drei Aufgaben vorgegeben. Die längste zweimal korrekt nachgetippte Blocksequenz gibt ein Maß für die visuelle Kurzzeitgedächtnisspanne.

*Untertest „Rule Shift Cards“ des Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADs, Wilson, Alderman, Burgess, Emslie & Evans, 1996):*

Mit diesem Untertest kann untersucht werden, inwiefern ein Proband fähig ist, korrekt auf eine Regel zu reagieren und einen Regelwechsel zu vollziehen. Dem Probanden wird ein Heft vorgelegt, das numerische Spielkarten enthält. Die Spielkarten werden dem Probanden nacheinander präsentiert. Im ersten Teil der Aufgabe wird der Proband aufgefordert, bei jeder roten Karte mit „ja“ zu reagieren, bei jeder schwarzen Karte mit „nein“. Diese Regel steht auf einer Karte, die während der Aufgabenbearbeitung im Blickfeld des Probanden liegt, um Gedächtnisanforderungen zu reduzieren. Es wird die Gesamtbearbeitungszeit gemessen und Fehler werden notiert. Im zweiten Teil wird dasselbe Kartenheft präsentiert. Diesmal wird die Regel geändert, nach der der Proband zu reagieren hat. Er soll nun bei jeder Karte, die farblich mit der zuvor gezeigten Karte übereinstimmt, mit „ja“ reagieren; folgt eine andere Farbe, soll er „nein“ sagen. Diese Regel steht ebenfalls auf einer Karte, die während der Aufgabenbearbeitung im Blickfeld des Probanden liegt. Der Wechsel vom ersten zum zweiten Teil der Aufgabe erfordert ein Maß an Flexibilität. Die zweite Aufgabe misst zudem Arbeitsgedächtnisleistungen niedriger Ordnung (one-back Aufgabe). Die Arbeitsgedächtnisanforderungen dieser Aufgabe können sowohl verbal als auch visuell bewältigt werden.

Als Variablen werden die Differenz in den Bearbeitungszeiten von Teil 2 und Teil 1 sowie die Fehlerzahl in Teil 2 verwendet. Diese beiden Variablen werden als Maß für einfache Arbeitsgedächtnisanforderungen verwendet.

## **Lernen und Neugedächtnisfunktionen**

### *Wortlistenlernen:*

Mit diesem Test werden Lern-, Abruf- und Rekognitionsleistungen für verbales, logisch unverknüpftes Material erhoben. Die Wortliste besteht aus 10 unrelationierten Wörtern, die in vier Lerndurchgängen in fester Reihenfolge mit einem Wort pro 2 sec vorgelesen werden. Jeweils im Anschluss an jeden Durchgang soll der Proband alle Wörter nennen, die erinnert werden. Die Reihenfolge der Nennungen ist dabei unwichtig. Protokolliert werden die korrekten Nennungen sowie Intrusionen und Perseverationen. Nach 20 min findet ein unangekündigter Spätabruf statt. Anschließend wird eine Rekognitionsliste bestehend aus 30 Wörtern vorgelesen, aus der die Wörter der Lernliste wiederzuerkennen sind.

Aus den erhobenen Daten werden anschließend weitere Variablen berechnet: Einerseits der Diskriminabilitätsindex DI (richtig-positive abzüglich falsch-positiver Reaktionen), andererseits die Vergessensrate, die sich aus der Spätabrufleistung abzüglich der Abrufleistung im vierten Durchgang ergibt.

Die verwendete Wortliste stellt in Anlehnung an bekannte Wortlisten wie den „Auditory Verbal Learning Test“ (AVLT, Lezak, 1983; Rey, 1958), den „California Verbal Learning Test“

(CVLT, Delis, Kramer, Kaplan & Ober, 1987) und den Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT, Helmstaedter, Lendt & Lux, 2001) eine Kurzversion dieser Verfahren dar. Die Lernwörter der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Version wurden bereits in anderen Studien eingesetzt (Walzer, 1995; Walzer, Herrmann & Wallesch, 1997; Walzer, Wallesch, Starkstein & Herrmann, 1998).

*Complex-Figure-Test (CFT, Osterrieth, 1944; Rey, 1941):*

Mit dem Complex-Figure-Test (CFT) werden visuo-konstruktive Fähigkeiten sowie verzögerte nonverbale Gedächtnisleistungen erfasst. Aufgabe ist es, eine komplexe Figur (die als Rey-Osterrieth-Figur bezeichnet wird) so sorgfältig wie möglich abzuzeichnen. Nach einem 30-minütigen Verzögerungsintervall soll die Figur nochmals aus dem Gedächtnis gezeichnet werden. Um Verbalisierungseffekte zu minimieren, wird die Gedächtnisleistung inzidentell geprüft, d.h. der Proband wird während des Zeichnens nicht darüber informiert, dass die Figur zu einem späteren Zeitpunkt nochmals erinnert werden soll. Die Figur hat eine komplexe Organisationsstruktur, enthält viele Linien und nur wenige distinkte Formen; dadurch ist zusätzlich gewährleistet, dass sie nur schwer verbalisiert werden kann.

Messvariablen sind die Qualität der Kopie und die Qualität des Abrufs. Die Bewertung erfolgt nach festgelegten Kriterien: Es können max. 36 Punkte für die 18 Details erreicht werden, dabei können 0.5, 1 oder 2 Punkte vergeben werden (Scoring-System nach Taylor in Spreen & Strauss, 1998). Die zusätzliche Berechnung des prozentualen Abrufs (Prozentsatz korrekt erinnerter Details im Vergleich zur Kopie) gibt Hinweise auf die Funktion des nonverbalen Gedächtnisses relativ unabhängig von konstruktiven Fähigkeiten.

### **Visuell-räumliche und –konstruktive Funktionen**

*Complex-Figure-Test (CFT, Osterrieth, 1944; Rey, 1941):*

Die Leistung in der Kopie dient als Variable für visuo-konstruktive Funktionen (s.o.).

*Untertest 7 des Leistungsprüfsystems für 50-90jährige (LPS 50+, Sturm, Willmes & Horn, 1993):*

Mit dem Untertest 7 wird die Fähigkeit zur mentalen Rotation geprüft. In den Zeilen stehen Serien gleicher Buchstaben und Zahlen, die spiegelverkehrt und in der Ebene gedreht dargestellt sind. In jeder Zeile steht ein Zeichen, das nicht gespiegelt ist. Dieses Zeichen soll entdeckt werden. Der Proband soll bei der Bearbeitung das Aufgabenblatt nicht drehen, sondern sich die Zeichen vorstellen. Die Aufgabe unterliegt einem 2-minütigen Zeitlimit. Rohwert ist die Anzahl der korrekt bearbeiteten Zeilen.

Es wurden durchgängig die Vorlagen des LPS 50+ verwendet, auch wenn die Probanden

oder Patienten jünger als 50 Jahre waren. Diese Vorlagen sind übersichtlich gestaltet und können somit auch bei Patienten mit Visusschwierigkeiten und leichten feinmotorischen Beeinträchtigungen relativ unbedenklich eingesetzt werden.

*Untertest 9 des Leistungsprüfsystems (LPS 50+, Sturm et al., 1993):*

Dieser Untertest misst das räumliche Vorstellungsvermögen anhand dreidimensional dargestellter geometrischer Objekte. Es ist gefordert, die Flächen der dargestellten Objekte zu zählen. Die Testbearbeitung ist auf 3 min begrenzt. Rohwert ist die Anzahl der korrekten Aufgaben.

## **Exekutivfunktionen**

*Untertest 3 des Leistungsprüfsystems für 50-90jährige (LPS 50+, Sturm et al., 1993):*

In diesem Untertest wird das logisch-schlussfolgernde Denken im nonverbalen Bereich geprüft. In Zeichenreihen soll das Zeichen entdeckt werden, das die in der Reihe enthaltene Gesetzmäßigkeit stört. Der Test unterliegt einem Zeitlimit von 5 min. Die Summe der korrekt gelösten Aufgaben stellt den Rohwert dar.

*Untertest 5 des Leistungsprüfsystems für 50-90jährige (LPS 50+, Sturm et al., 1993):*

Mit diesem Untertest wird die Fähigkeit des verbalen Problemlösens geprüft. In den Zeilen stehen Anagramme, die aus fünf Buchstaben bestehen. Aufgabe ist es, das Wort zu entziffern und den Anfangsbuchstaben zu kennzeichnen. Das Zeitlimit für die Aufgabenbearbeitung beträgt 2 min. Der Rohwert entspricht der Summe der korrekt gelösten Aufgaben.

*Wortflüssigkeitsleistungen:*

Mit diesen Aufgaben werden spontane Flexibilitätsleistungen erhoben. Diese Leistungen werden auch als „Fluency“-Leistungen bezeichnet.

Die formallexikalische Wortflüssigkeit wird wie bei dem COWAT (controlled oral word association test) gemessen (Spreen & Strauss, 1998). Innerhalb von 1 min sollen jeweils so viele Wörter wie möglich mit einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben, unabhängig von der Wortart, genannt werden. Die Nennungen von Eigennamen und Wortstammwiederholungen sind nicht erlaubt. Es werden die Anfangsbuchstaben F, A und S vorgegeben. Diese Buchstaben haben in der deutschen Sprache nicht dieselbe Auftretenshäufigkeit als Anfangsbuchstaben. Zudem muss beachtet werden, dass zusätzlich ein Unterschied in der Geläufigkeit der Wörter vorliegen kann. Eine Online-Recherche auf der Homepage des „Instituts für Deutsche Sprache (IDS)“ ([www.ids-mannheim.de](http://www.ids-mannheim.de)) ergab ein Verhältnis der Anfangsbuchstaben F, A und S von etwa 1 : 1.3 : 2.9. Beim Buchstaben „A“ ist zu beachten, dass hier viele eher selten gebrauchte Wörter auftreten.

Bei der semantischen Wortflüssigkeitsleistung sollen innerhalb von 1 min so viele Tiere wie möglich genannt werden. Die Tiere dürfen artverwandt sein und auch verschiedene Rassen darstellen.

Rohwerte sind die jeweils korrekten Nennungen innerhalb der vorgegebenen Zeitlimits. Repetitionen und Regelbrüche werden dokumentiert. Als Variablen werden die beiden Rohwerte der korrekten Wortnennungen gewertet sowie die Summe der Perseverationen und Regelbrüche beider Aufgabenteile.

*Farb-Wort-Test aus dem Nürnberger Altersinventar (NAI, Oswald & Fleischmann, 1997):*

Der Farb-Wort-Test ist ein von Stroop (1935) entwickeltes Verfahren zur Erhebung der Interferenzanfälligkeit bzw. der Fähigkeit zur Interferenzkontrolle. Das Paradigma beruht auf dem Effekt, dass das habituelle oder automatisierte Reaktionsmuster des Lesens zugunsten des nicht-automatisierten Reaktionsmuster des Farbbenennens unterdrückt werden muss.

Die Version aus dem Nürnberger Altersinventar stellt eine Kurzversion des Verfahrens dar. Der Test besteht aus drei Teilen. Im ersten Teil sollen schwarz gedruckte Farbwörter gelesen werden. Gemessen wird das Lesetempo, das als Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit interpretiert wird. Im zweiten Teil sollen die Farben von Farbstrichen so rasch wie möglich genannt werden. Die gemessene Zeit stellt einen Indikator für das Tempo der Begriffsfindung dar. Im dritten Teil stehen farbig gedruckte Farbwörter; Druckfarbe und Wortinhalt stimmen nicht überein. Es ist gefordert, die Druckfarbe so rasch wie möglich zu nennen. Mit diesem Teil wird die Interferenzneigung erhoben. Fehler werden dokumentiert. Die Fähigkeit zur Interferenzinhibition ergibt sich aus der Differenz zwischen den Bearbeitungszeiten des dritten und zweiten Teils. Als Rohwerte werden die Lesezeit des ersten Teils, die Differenz der Bearbeitungszeit aus dem dritten und zweiten Teil und die Fehlerzahl im dritten Teil verwendet.

*Modified Card Sorting Test (MCST) nach Nelson (1976):*

Der MCST stellt eine vereinfachte computergestützte Version des Wisconsin Card Sorting Test (WCST, Grant & Berg, 1948) dar. Es wurde eine computerisierte Version der von Nelson (1976) entwickelten Kurzversion eingesetzt (Truong, 1994). Der Test wurde ursprünglich entwickelt, um Fähigkeiten des abstrakten Schlussfolgerns und Wechsels (shift) kognitiver Strategien in Reaktion auf veränderte Umgebungsvariablen zu erheben (Heaton, Chelune, Talley, Kay & Curtiss, 1993). Der Test erfordert die Fähigkeit, über sich ändernde Stimulusbedingungen hinweg eine angemessene Problemlösestrategie zu entwickeln und beizubehalten („maintain cognitive set“). Dazu bedarf es einer strategischen Planung, organisierten Suchens, Verwertung von Feedback zum Wechsel eines Konzepts, eines zielgerichteten Verhaltens und der Modulation impulsiver Reaktionen. Testwerte beziehen sich nicht nur auf den Gesamterfolg bei der Bearbeitung, sondern geben darüber hinaus Hinweise auf spezifi-

sche Schwierigkeiten bei der Aufgabenbewältigung (z.B. „failure to maintain cognitive set“ – Schwierigkeiten, die Sortierung eines Konzepts beizubehalten; Perseverationen). Der WCST gilt als eine einfache Variante eines „extradimensional shift“-Paradigmas.

Die in dieser Studie verwendete Version des WCST stellt eine Modifikation des Verfahrens dar. Auf der oberen Bildschirmhälfte werden vier Spielkarten präsentiert; unter diesen Spielkarten sind vier leere Kästchen, die von 1 bis 4 durchnummeriert sind. Der Versuchsleiter kann durch Tastendruck einen Spielkartenstapel auf der unteren Bildschirmhälfte aufdecken. Aufgabe ist es, die Spielkarten auf die leeren Kästchen zu sortieren, so dass die Karte mit der darüber stehenden Karte in einem Merkmal übereinstimmt. Dem Probanden wird mitgeteilt, dass die Sortierung nach einer bestimmten Regel vorgenommen werden soll, die er jedoch zunächst herauszufinden habe. Nach jeder sortierten Karte gibt der Computer eine Rückmeldung über die Richtigkeit der Sortierung (☺ bei korrekter Regel, ☹ bei falscher Regel, jeweils unterlegt mit einem hohen bzw. tiefen Ton). Der Proband ist dazu angehalten, die Sortierung so lange beizubehalten, bis der Computer die Regel ändert. Die Karten unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Farbe, ihres Symbols und der Anzahl der Symbole. Wenn ein Merkmal in Folge sechsmal korrekt sortiert wurde, ändert sich die anzuwendende Regel. Dies wird durch schriftliche Einblendung vor dem Regelwechsel bekannt gegeben. Das Programm endet nach 48 Trials bzw. nach 6 korrekten Sortierungen, d.h. jedes Merkmal muss im Idealfall zweimal sortiert werden. Der Proband legt die Reihenfolge der zu sortierenden Merkmale durch seine anfängliche Wahl selbst fest. Im Gegensatz zu der ursprünglichen WCST-Version enthält diese modifizierte Testfassung keine mehrdeutigen Karten (d.h. die mehrdeutigen Karten, die nach Form und Farbe sortiert werden könnten, wurden entfernt).

Bei der Sortierung der Karten liegt kein Zeitlimit vor. Der Versuchsleiter bedient die Tastatur. Es sind keine Hinweise bzgl. der Unterscheidungen der Karten erlaubt. Gewertet werden die Anzahl der sortierten Konzepte, die Zahl der Fehler und Perseverationen. Fehler sind definiert als Sortierungen eines falschen Konzepts; nach dem Wechsel einer Regel gilt der erste Fehler, auch wenn er das bisher sortierte Konzept widerspiegelt, als Fehler (nicht als Perseveration). Als Perseveration gilt eine Falschsortierung, wenn sie sich auf die Wiederholung desselben falsch sortierten Konzepts bezieht. Somit spiegeln Fehler Defizite im Beibehalten einer Sortierung wider („failure to maintain set“).

### **Ablauf der neuropsychologischen Untersuchung**

Der Ablauf der neuropsychologischen Untersuchung kann Tabelle 4-1 entnommen werden.

Tabelle 4-1: Ablauf der neuropsychologischen Untersuchung:

Reihenfolge	Verfahren
1	Wortlistenlernen (10 Wörter, 4 Durchgänge)
2	Complex-Figure-Test: Kopie
3	Einfachreaktionszeiten („Home“-Tasten-Programm); je 20 Trials für jede Hand
4	Wahlreaktionen (1 aus 2) („Home“-Tasten-Programm); 40 Trials
5	BADS: Rule Shift Cards
6	Wortliste: Spätabruf, Rekognition
7	Merkspannen (Zahlenspannen aus WMS-R, Block-Tapping-Test)
8	Complex-Figure-Test: Abruf
9	LPS-7
10	Wortflüssigkeit: FAS (je 1 min); Tiere (1 min)
11	LPS-5
12	Mini-Mental-State-Examination
13	LPS-3
14	Farb-Wort-Test (Nürnberger Altersinventar)
15	LPS-9
16	Modified Card Sorting Test (computerisierte Version)
17	Beck-Depressions-Inventar

Anmerkung: BADS: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome; LPS: Leistungsprüfsystem; WMS-R: Wechsler-Memory-Scale Revised

#### 4.2.3.3. Parallelversion bei der Nachuntersuchung

Für die Nachuntersuchung der „de novo“-Parkinson-Patienten unter L-Dopa-Medikation wurden die Untersuchungsverfahren soweit möglich durch Parallelversionen ersetzt (siehe Tabelle 4-2). Bei den übrigen Verfahren konnte nicht auf Parallelversionen zurückgegriffen werden; Effekte einer Wiederholungsmessung wurden bei diesen Tests jedoch gering eingeschätzt. Auf die Wiederholung des Modified Card Sorting Tests wurde jedoch aufgrund von Lerneffekten verzichtet.

Die verwendeten Wortlisten wurden bereits in anderen Studien als Parallelversionen eingesetzt (Walzer, 1995; Walzer et al., 1997; Walzer et al., 1998). Deren Parallelität wurde daraufhin vorausgesetzt.

Auch wenn die Taylor-Figur ursprünglich als Parallelversion der Rey-Osterrieth-Figur entwickelt wurde und als solche eingesetzt wird, stellt sie dennoch keine echte Parallelversion dar (Spree & Strauss, 1998). Untersuchungen haben ergeben, dass Kopieleistungen zwar äquivalent sind, der Abruf der Figuren jedoch deutlich unterschiedlich mit einem Vorteil der Taylor-Figur ist (Kuehn & Snow, 1992; Spree & Strauss, 1998). Dies scheint auf die komplexere Organisationsstruktur der Rey-Osterrieth-Figur zurückzuführen zu sein, die einer verbalen Enkodierungsstrategie entgegen steht. Echte Parallelversionen komplexer Figuren stellen die vier „Medical College of Georgia (MCG) Complex Figures“ (Loring & Meador, 2003) dar, bei denen jedoch aufgrund der Verwendung in Mehrfachuntersuchungen die In-

struktion dahingehend verändert wurde, dass der Spätabruf angekündigt wird. Damit entfällt die implizite Gedächtnisleistung. Spreen und Strauss (1998) schätzten, dass die Differenz zwischen den Abrufleistungen etwa 5 Punkte beträgt. In einer Studie zu Retest-Effekten bei der Verwendung der Rey-Osterrieth- und der Taylor-Figuren erstellten Gagnon, Awad, Mertens und Messier (2003) Regressionsgleichungen, anhand derer der Rohwert der anderen Figur vorhergesagt werden kann. Daraus ergab sich folgende Formel für den Spätabruf (30 min nach Kopie) bei älteren gesunden Probanden ( $71.9 \pm 7.1$  Jahre), wenn zuerst die Rey-Osterrieth- und dann die Taylor-Figur vorgegeben wurde:  $y = 8.68 + 0.76 * X$

Dabei stellt X den Rohwert der Abrufleistung der Rey-Osterrieth-Figur dar. Um einen korrigierten Abrufwert der Taylor-Figur zu erhalten, wird 1.) anhand der Regressionsgleichung der Abrufwert der Taylor-Figur vorhergesagt, 2.) die Differenz zwischen diesem vorhergesagten Wert (vTCFT) und dem Abrufwert der Rey-Osterrieth-Figur (ROCFT) berechnet (vTCFT-ROCFT) und 3.) diese Differenz vom tatsächlichen Abrufwert der Taylor-Figur abgezogen. Diese neu entstehende Variable stellt somit den korrigierten Abrufwert der Taylor-Figur dar. Die Interpretation ist dennoch eingeschränkt, da in der Studie 1.) gesunde Probanden untersucht wurden und demnach die Übertragung der Ergebnisse auf eine Patientengruppe nicht vorgesehen ist und 2.) auch sofortige Abrufleistungen erhoben wurden, also der Spätabruf von einer zusätzlichen Konsolidierung profitieren konnte. Trotz dieser Einschränkungen wurde diese Korrektur eingesetzt, um eine Vergleichbarkeit der Leistungen zu erzielen.

Bei den formallexikalischen Wortflüssigkeitsleistungen wurden die alternativen Buchstaben entsprechend Untertest 6 des Leistungsprüfsystems (LPS 50+, Sturm et al., 1993) ausgewählt. Der Instruktion des LPS 50+ zufolge sollen die Wörter von den Probanden geschrieben werden, eine mündliche Durchführung wird jedoch alternativ bei Patienten mit motorischen Schwierigkeiten vorgeschlagen. Mittelwerte und Standardabweichungen für 50-69-Jährige liegen bei den Buchstaben L, K und R bei  $30.0 \pm 9.4$ . Normen bei einer etwas jüngeren Kontrollstichprobe ( $41.4 \pm 10.0$  Jahre) bei mündlicher Durchführung liegen bei  $43.9 \pm 8.8$  (Wachowius, 2003). Bei den Buchstaben F, A und S sind Normen von Kalbe, Kessler, Preckel und Bley (1999) einer gesunden Kontrollstichprobe mit einem Altersmittelwert von etwa 72 Jahren bekannt (korrekte Nennungen:  $38.3 \pm 10.9$ ). Entsprechend der Häufigkeiten der Anfangsbuchstaben in der deutschen Sprache (L-K-R zu F-A-S: etwa 1 : 1.4) kann mit einem diskreten Vorteil der Buchstaben F, A und S gerechnet werden.

In semantischen Wortflüssigkeitsleistungen wurde das Wortfeld „Tiere“ durch „Supermarktartikel“ ersetzt. Es ergeben sich Hinweise darauf, dass die beiden Wortfelder nicht parallel sind, sondern „Supermarktartikel“ diskret mehr Nennungen innerhalb von 1 min aufweisen (Ebert, 2000). In der Dissertation von Ebert (2000) mit hirngesunden Probanden im Altersmittel von 61 Jahren lagen die Mediane der Nennungen von Tieren bei 23 und von Supermarktartikeln bei 25. Um die Vergleichbarkeit der semantischen Wortflüssigkeitsleistungen zu gewährleisten, wurden daher die „Supermarktartikel“-Nennungen um 2 Rohwertpunkte nach unten korrigiert.

Die MMSE wurde in einer Parallelversion verwendet, die von Walzer et al. (1997; 1998) auf Parallelität geprüft worden waren.

Tabelle 4-2: Übersicht der Testbatterie in der Nachuntersuchung der „de novo“-Parkinson-Patienten

Verfahren bei Erstuntersuchung (T1)	Verfahren in Nachuntersuchung
<b>Aufmerksamkeit</b>	
„Home“-Tasten-Programm	(wie zu T1)
<b>Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis</b>	
Merkspannen (Zahlenspannen aus WMS-R, Block-Tapping-Test)	(wie zu T1)
BADS: Rule Shift Cards	(wie zu T1)
<b>Lernen und Neugedächtnis</b>	
Wortlistenlernen	Parallelversion
Complex-Figure-Test	Parallelversion des CFT nach Taylor (1969)
<b>visuell-räumlich/-konstruktiv</b>	
LPS-7	LPS-7 (B-Version)
LPS-9	LPS-9 (B-Version)
<b>Exekutivfunktionen</b>	
Wortflüssigkeit: FAS (je 1 min); Tiere (1 min)	LKR (je 1 min); Supermarktartikel (1 min)
LPS-5	LPS-5 (B-Version)
LPS-3	LPS-3 (B-Version)
Farb-Wort-Test (Nürnberger Altersinventar)	(wie zu T1)
Modified Card Sorting Test (computerisierte Version)	nicht durchgeführt
Mini-Mental-State-Examination	Parallelversion
Beck-Depressions-Inventar	(wie zu T1)

Anmerkung: BADS: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome; CFT: Complex-Figure-Test; LPS: Leistungsprüfungssystem; WMS-R: Wechsler-Memory-Scale Revised

#### 4.2.4. Zusammenfassung der neuropsychologischen Testvariablen

Die in Tabelle 4-3 dargestellten Variablen liegen der statistischen Auswertung der neuropsychologischen Fragestellungen zugrunde. Die 22 Variablen bei den Aufmerksamkeitsfunktionen wurden für Zwecke der Dichotomisierung verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5). Bei Rohwertvergleichen zwischen Kontrollstichprobe und Patienten bzw. bei z-Wert-Vergleichen zwischen den Patientengruppen wurden die Daten des „Home“-Tasten-Programms zusammengefasst, insofern als Reaktionszeiten der rechten und linken Hand gemittelt wurden. Diesen Auswertungen der Aufmerksamkeitsfunktionen lagen 10 statt 22 Variablen zugrunde.

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung der neuropsychologischen Testvariablen

<b>Neuropsychologische Domäne (Anzahl der Variablen in Klammern)</b>	<b>zugeordnete Untertests (abhängige Variablen)</b>
<b>Aufmerksamkeitsfunktionen (22)</b>	„Home“-Tasten-Programm: Einfachreaktionszeiten: rechte + linke Hand kognitiv MD / SD motorisch MD / SD Wahlreaktionen: Gesamt, rechte + linke Hand kognitiv MD / SD motorisch MD / SD Fehlreaktionen Gesamt Farb-Wort-Test 1. Teil: Lesetempo (sec)
<b>Kurzzeit- / Arbeitsgedächtnisfunktionen (6)</b>	WMS-R: Zahlenspanne vorwärts (Punkte) Zahlenspanne rückwärts (Punkte) Block-Tapping-Test (Spanne) Wortliste 1. Durchgang BADS: Rule Shift Cards: Teil 2-1 Zeit (sec), Teil 2: Fehler
<b>Lernen und Neugedächtnis (7)</b>	Wortliste: Gesamtlernleistung Spätabruf Rekognitionsleistung (Richtig Positive) Diskriminabilitätsindex Vergessensrate Complex-Figure-Test: Spätabruf, %-Abruf
<b>visuell-räumliche / -konstruktive Funktionen (3)</b>	Complex-Figure-Test: Kopie (Punkte) LPS-7 (Rohwert) LPS-9 (Rohwert)
<b>Exekutivfunktionen (13)</b>	LPS-3 (Rohwert) LPS-5 (Rohwert) Wortflüssigkeit (formallexikalisch, semantisch): Gesamt (Korrekte) Regelbrüche / Perseverationen Farb-Wort-Test: Interferenz: Teil 3-2 Zeit (sec) Fehler im 3. Teil Modified Card Sorting Test: Anzahl Konzepte Perseverationen / Fehler Wortliste: Perseverationen / Intrusionen

Anmerkung: BADS: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome; LPS: Leistungsprüfsystem; MD: Median; SD: Standardabweichung; WMS-R: Wechsler-Memory-Scale Revised

#### **4.2.5. Operationalisierung von Beeinträchtigung in neuropsychologischen Funktionsbereichen und Dichotomisierung**

Alle neuropsychologischen Testvariablen der Patientengruppen wurden anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrollstichprobe in z-Werte transformiert ( $z = \frac{x-M}{SD}$ ). Hierdurch wird eine übersichtliche und verständliche Darstellung der Testergebnisse gewährleistet. Es muss jedoch angemerkt werden, dass Reaktionszeiten in der Regel nicht normalverteilt sind, sondern vielmehr eine schiefipflige Verteilungsform aufweisen. Dennoch wurde auch bei den Reaktionsdaten auf eine z-Transformation zurückgegriffen.

Alle z-Werte wurden so gebildet, dass ein negativer z-Wert eine Leistungsabweichung nach unten vom Mittelwert widerspiegelt. Variablen, die Reaktionszeiten oder Fehlerzahlen darstellen, wurden daher mit  $-1$  multipliziert, um eine einheitliche Bedeutung negativer z-Werte zu erreichen. Ein Ergebnis wurde als beeinträchtigt klassifiziert, wenn es mehr als anderthalb Standardabweichungen unter dem Mittelwert lag, also ein z-Wert von  $<-1.5$  vorlag. Dieser Wert wurde einerseits gewählt, um nicht zu leichtfertig Leistungen als beeinträchtigt festzulegen, andererseits um nicht nur sehr schwere Störungen aufzudecken. Eine Abweichung von 1.5 Standardabweichungen vom Mittelwert entspricht einem Prozentrang von 7 und kann als klinische relevante Beeinträchtigung interpretiert werden (Spreen & Strauss, 1998).

Für jede der fünf neuropsychologischen Domänen wurde ermittelt, wie viele der Variablen bei den Kontrollen und den Patienten einen z-Wert kleiner als  $-1.5$  aufwiesen. Patienten wurden dann als in der entsprechenden neuropsychologischen Domäne beeinträchtigt klassifiziert, wenn in mehr Variablen z-Werte kleiner  $-1.5$  vorlagen als bei 95% der Kontrollstichprobe. Diese Methodik wurde angewendet, um eine übersichtliche Darstellung der vier Patientengruppen über die verschiedenen neuropsychologischen Domänen zu gewährleisten und, um der Fragestellung nach spezifischen neuropsychologischen Leistungsprofilen zwischen den Patientengruppen nachgehen zu können. Darüber hinaus wurde die Dichotomisierung eingesetzt, um eine Aussage über klinisch relevante Beeinträchtigungen gewährleisten zu können.

#### **4.2.6. Datenanalysestrategien und statistisches Prozedere**

Aufgrund der unterschiedlich großen Patientenkollektive und der zudem teilweise sehr kleinen Stichprobengrößen (SND und PSP jeweils  $N=5$ ) wurden nonparametrische Verfahren verwendet. Auch bei Gruppenvergleichen zwischen dem Gesamtkollektiv der Patienten und der Kontrollstichprobe wurde, wenn nicht anders aufgeführt, auf nonparametrische Verfahren zurückgegriffen, da die Voraussetzungen für die Anwendung parametrischer Verfahren (z.B. ANOVA) zumeist verletzt waren (Varianzeninhomogenität, keine Normalverteiltheit).

Die auszuwertenden Daten weisen unterschiedliche Skalenniveaus auf. Bei nominalskalierten Daten wurden die Häufigkeitsvergleiche zwischen verschiedenen Gruppen mit  $\chi^2$ -Tests bzw. bei Zellenbesetzungen mit einer Häufigkeit unter 5 mit dem exakten Test nach Fisher berechnet. Intervall- und ordinalskalierte Daten wurden bei Querschnittsvergleichen mittels Kruskal-Wallis-H-Tests, Mann-Whitney-U-Tests bzw. Kolmogorov-Smirnov-Tests und bei Längsschnittvergleichen mittels Wilcoxon-Tests ausgewertet. Wilcoxon-Tests wurden ebenfalls bei Querschnittsvergleichen innerhalb einer Patientenstichprobe eingesetzt.

Mehrstichprobenvergleiche hinsichtlich der neuropsychologischen Kennwerte wurden mittels Kruskal-Wallis-H-Tests durchgeführt. Bei signifikanten Ergebnissen wurden Einzelvergleiche entsprechend der Empfehlungen von Bortz und Lienert (2003) durchgeführt; diese enthalten bereits eine implizite  $\alpha$ -Fehlerprotektion. Das bedeutet, wenn ein nachträglicher Einzelvergleich signifikant wird, so wird er auf einem  $\alpha=5\%$ -Niveau signifikant. Wenn viele Variablen – so wie in der vorliegenden Untersuchung – auf Gruppendifferenzen geprüft werden, würden mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit einige der Tests signifikant ausfallen, auch wenn es in der zugrundeliegenden Population keine tatsächlichen Unterschiede gibt. Die Wahrscheinlichkeit, fälschlicherweise einen Gruppenunterschied anzunehmen ( $\alpha$ -Fehler), steigt somit mit der Anzahl der Tests. Der  $\alpha$ -Fehler (Fehler der 1. Art) bezieht sich darauf, dass ein Test aufgrund der Stichprobe signifikant wird (also zugunsten  $H_1$  entschieden wird), auch wenn in der Population tatsächlich kein Unterschied vorliegt (also die  $H_0$  gilt). Bei signifikanten Kruskal-Wallis-H-Tests wurden die kritischen Differenzen nach folgender Formel berechnet:

$$D_{\bar{T}(\text{crit})} = \sqrt{H_{(N_j, k, \alpha)} \cdot \frac{N \cdot (N + 1)}{12} \cdot \left( \frac{1}{N_j} + \frac{1}{N_{j'}} \right)}$$

Es gilt: Wenn  $|\bar{T}_j - \bar{T}_{j'}| \geq D_{\bar{T}(\text{crit})}$ , dann ist der Einzelvergleich signifikant. Dabei entspricht  $\bar{T}_j$  dem mittleren Rangplatz der Gruppe,  $k$  ist die Anzahl der Stichproben.

$|\bar{T}_j - \bar{T}_{j'}|$  wird im Folgenden (und in den Tabellenlegenden) als  $D_{\bar{T}(\text{emp})}$  bezeichnet. Daraus folgt: Wenn  $D_{\bar{T}(\text{emp})} \geq D_{\bar{T}(\text{crit})}$ , ist der Einzelvergleich auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau signifikant.

Wenn der kritische H-Wert für die Konstellationen der Stichprobenanzahl und -umfänge nicht tabelliert ist, kann stattdessen der  $\chi^2$ -Schrankenwert für  $k-1$  Freiheitsgrade und das festgelegte  $\alpha$  eingesetzt werden. Bei der impliziten  $\alpha$ -Fehlerprotektion gilt das vereinbarte  $\alpha$ -Fehlerrisiko demnach für den gesamten Satz der im Einzelvergleichsverfahren zu treffenden Entscheidungen.

Bei z-Wert-Vergleichen zwischen zwei Stichproben wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Wenn Rohwertvergleiche durchgeführt wurden und dabei eine begrenzte Kategorienanzahl und viele geteilte Rangbindungen in den Testdaten vorlagen, wurden Kolmogorov-Smirnov-Tests entsprechend der Empfehlungen von Bühl und Zöfel gewählt (2000). Bei Vergleichen zwischen größeren Stichproben (Männer und Frauen der Kontrollstichprobe) wur-

den t-Tests für unabhängige Stichproben eingesetzt. Wenn die Varianzschätzungen in den zu vergleichenden Populationen inhomogen waren (geprüft mit dem Levene-Test auf Varianzhomogenität) und ungleiche Stichprobengrößen vorlagen, wurde auf ein äquivalentes nonparametrisches Verfahren (Mann-Whitney-U-Tests) ausgewichen.

Die Prüfung der Signifikanz erfolgte zweiseitig, das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha=.05$  festgelegt. Bei multiplen Einzelvergleichen ohne vorherigen Kruskal-Wallis-H-Test wurden explizite  $\alpha$ -Fehlerkorrekturen vorgenommen, um eine  $\alpha$ -Fehler-Kumulierung bei der Verwendung simultaner Tests für eine globale Hypothese zu vermeiden. Wenn es nicht anders erwähnt wird, wurde eine sequenzielle „Bonferoni-Korrektur“, wie sie von Holm (1979) vorgeschlagen wird, durchgeführt. Diese Methode wurde gewählt, da die Bonferoni-Korrektur ( $\alpha'=\alpha/m$ ;  $m$  ist Anzahl der simultanen Tests) der Tendenz nach eher konservativ ausfällt (Bortz, 1999). Bei der Holm-Methode wird der größte Effekt ( $p_n$ ) der  $m$  simultanen Tests mit  $\alpha'_n=\alpha/(m-(n-1))$  verglichen. Wenn  $p_n<\alpha'_n$ , der Einzelvergleich also signifikant ist, wird der nächst größere Effekt geprüft usw. Die Prozedur wird beendet, wenn ein Effekt nicht mehr signifikant wird. Diese Art der  $\alpha$ -Fehler-Adjustierung geht davon aus, dass die  $m$  Tests unabhängig voneinander sind. Wenn die zu testenden Variablen untereinander korrelieren, ist diese Voraussetzung verletzt. Bei neuropsychologischen Variablen kann davon ausgegangen werden, dass es zu Korrelationen zwischen einzelnen Testwerten kommt, da die kognitiven Funktionsbereiche nicht unabhängig voneinander sind (z.B. wird sich eine allgemeine psychomotorische Verlangsamung nicht nur auf den Aufmerksamkeitsbereich, sondern auch auf Exekutivfunktionen auswirken, wenn Tempoleistungen gefordert sind wie z.B. bei Wortflüssigkeitsaufgaben). Die Anwendung der  $\alpha$ -Fehler-Adjustierung nach Holm (1979) wird jedoch auch bei abhängigen Tests als „sicher“ bezeichnet (Bortz, 1999).

Der Frage nach spezifischen Profilunterschieden zwischen den Patientengruppen wurden mittels einer Konfigurationsfrequenzanalyse (KFA, Krauth, 1993) nachgegangen. Hierbei wurde eine Mehrstichproben-KFA mit exakten Tests von Fisher berechnet. Bei der KFA werden Typen aufgrund der Muster (=Konfigurationen) von Merkmalsausprägungen, die die Personen zeigen, identifiziert. Die Merkmalsausprägungen basieren auf dichotomisierten Variablen. Die Auswertung wird anhand der Häufigkeitsverteilungen durchgeführt.

Zusammenhänge zwischen bestimmten demographischen oder klinischen Variablen mit neuropsychologischen Variablen wurden mittels Korrelationen berechnet. Bei Zusammenhängen zwischen intervallskalierten Variablen wurden Pearson-Korrelationen berechnet, bei ordinal- und intervallskalierten Daten wurden Spearman-Rangkorrelationen ausgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte computergestützt mit dem Programmpaket SPSS® 11.0.1 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, USA) und mit einem DOS-basierten Programm zur Konfigurationsfrequenzanalyse (Krauth, 1993). Post-hoc-Einzelvergleiche wurden taschenrechnergestützt berechnet. Graphiken wurden mit SPSS® erstellt.

## 4.3. Ergebnisse

### 4.3.1. Beschreibung und Vergleich der Untersuchungsgruppen

Im Folgenden werden die demographischen und klinischen Merkmale der Kontroll- und Patientengruppen dargestellt. Dabei wird zunächst ein Überblick über das Gesamtkollektiv der Patienten gegeben, bevor die einzelnen Patientengruppen betrachtet werden.

#### 4.3.1.1. Demographische Merkmale

In Tabelle 4-4 sind die demographischen Merkmale der Kontroll- und der gesamten Patientenstichprobe dargestellt. Hinsichtlich des Alters ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Patientenstichprobe (Mann-Whitney-U-Test:  $U=742$ ;  $p=.461$ ). Die Geschlechterverteilung war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ( $\chi^2$ -Test:  $\chi^2_{(1)}=2.1$ ;  $p=.15$ ). Das Verhältnis Frauen zu Männern innerhalb der Kontrollstichprobe betrug 1.1 : 1; bei den Patienten lag es bei 0.6 : 1.

Es fiel auf, dass die Kontrollstichprobe ein etwas höheres Schulbildungsniveau aufwies, auch wenn dieser Unterschied nicht signifikant wurde (Kolmogorov-Smirnov-Test:  $Z=1.17$ ;  $p=.128$ ). Bei der Berufsbildung ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied (Exakter Test nach Fisher: Kennwert 9.7;  $p=.007$ ) mit mehr Kontrollprobanden aus dem mittleren Angestelltenbereich und mehr Patienten, die gelernte Handwerker oder Facharbeiter waren (zur Problembehandlung siehe Abschnitt 4.3.3.1). Hinsichtlich des aktuellen Berufsstatus lag kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor (Exakter Test nach Fisher: Kennwert 3.5;  $p=.691$ ).

Nicht in der Tabelle enthalten sind Angaben über die Händigkeit, die in Anlehnung an das modifizierte Edinburgh Inventory (Salmaso & Longoni, 1985) erhoben wurde. In der Kontrollstichprobe waren 37 Rechtshänder (93%) und drei Linkshänder (8%); bei den Patienten waren ebenfalls 37 Rechtshänder (90%), von den übrigen vier Patienten waren zwei Linkshänder (5%), einer wurde als ambidext eingestuft (2%) und ein Patient konnte aufgrund eines steifen rechten Arms seit der Kindheit nicht zugeordnet werden. Patienten- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Exakter Test nach Fisher: Kennwert 1.2;  $p>.999$ ).

Bei der Rekrutierung einer Kontrollstichprobe stellt sich grundsätzlich die Frage nach Selektivitätseffekten, da sich häufig ein bestimmter Personenkreis von spezifischen Fragestellungen angesprochen fühlt. Die Probanden der vorliegenden Kontrollstichprobe setzten sich zu einem Teil aus Rentnern mit relativ hohem Bildungsniveau, die Interesse an akademischen Fragen hatten, zu einem anderen Teil aus Personen, die sich bzgl. ihrer kognitiven Leis-

tungsfähigkeit Sorgen machten, zusammen. Somit stellte die Kontrollstichprobe eine relativ heterogene Gruppe dar.

Tabelle 4-4: Charakterisierung der Stichproben – demographische Beschreibung der Kontrollen (KG) und Patientenstichproben im Gesamtüberblick

N	KG	Patienten	p
	40	41	
<b>Alter</b> in Jahren M / SD	62.28 / 8.46	64.18 / 7.80	n.s.
<b>Geschlecht</b> m / w	19 / 21	26 / 15	n.s.
<b>Schulbildung</b> (in Jahren)	9.90 / 1.57	8.93 / 1.35	n.s.
davon Schulabschluss: N (%)			
6. Klasse	0	1 (2)	
Volksschule	13 (33)	23 (56)	
mittlere Reife	16 (40)	14 (34)	
Abitur	11 (28)	3 (7)	
<b>Berufsbildung: N (%)</b>			.007
ungelernter Arbeiter	0	1 (2)	
gelernte Handwerker / Facharbeiter, Büro-, Verkaufspersonal	16 (40)	28 (68)	
mittlere Beamte (Angestellte, Akademiker)	23 (58)	10 (24)	
höhere Beamtenlaufbahn / leitende Position	1 (3)	2 (5)	
<b>Berufsstatus: N (%)</b>			n.s.
berufstätig	7 (18)	7 (17)	
arbeitslos	4 (10)	2 (5)	
berentet	26 (65)	24 (59)	
krankgeschrieben	0	2 (5)	
Vorruhestand	1 (3)	2 (5)	
AU / EU-Rente	2 (5)	4 (10)	

Legende: N: Stichprobenumfang, Werte in Klammern geben den prozentualen Anteil an

Tabelle 4-5 können demographische Angaben nach Patienten-Untergruppen aufgeschlüsselt entnommen werden. Es lagen keine Unterschiede hinsichtlich der Altersverteilung vor (Kruskal-Wallis-H-Test:  $\chi^2_{(4)}=1.7$ ;  $p=.782$ ). Der Alters-Range der PD-dn- und der SND-Gruppe war größer als der der PD- und PSP-Gruppe. Bei den PSP-Patienten war das Alter diskret niedriger, als es bei epidemiologischen Daten über das Erstmanifestationsalter angegeben wird (vergleiche Tabelle 3-2). Bei den übrigen Patientengruppen lagen keine Abweichungen von den Angaben aus der Literatur vor. Es lag kein signifikanter Unterschied in der Schulbildung vor (Kruskal-Wallis-H-Test:  $\chi^2_{(4)}=9.3$ ;  $p=.055$ ); es fiel jedoch auf, dass die PSP-Patienten insgesamt einen niedrigeren Schulabschluss erreicht hatten als die übrigen Patientengruppen. Hinsichtlich der Berufsbildung (Exakter Test nach Fisher: Kennwert 16.5;  $p=.128$ ) und des aktuellen Berufsstatus (Exakter Test nach Fisher: Kennwert 21.6;  $p=.194$ ) ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Es lag kein Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen vor (Exakter Test nach Fisher: Kennwert 5.9;  $p=.207$ ). Das Verhältnis Frauen zu Männern lag in der PD-dn-Gruppe

bei 0.6 : 1, bei der PD-Gruppe bei 0.7 : 1 und bei der SND-Gruppe bei 1.5 : 1. Die PSP-Gruppe bestand ausschließlich aus Männern (0 : 1). Die Geschlechterverteilungen spiegeln nicht uneingeschränkt die epidemiologischen Angaben wider (vergleiche Tabelle 3-2), aus denen hervorgeht, dass bei PD Frauen und Männer gleich häufig betroffen sind. Die eigene PD-Stichprobe (inkl. PD-dn) bestand demgegenüber aus mehr Männern als Frauen. Aufgrund der kleinen Stichprobengrößen von SND und PSP können die Geschlechterverteilungen nicht weiter interpretiert werden.

Die Händigkeitverteilungen in den Patientengruppen unterschieden sich nicht (Exakter Test nach Fisher: Kennwert 7.7;  $p=0.558$ ): In der PD-dn-Gruppe waren 14 Rechtshänder (88%) und 2 Linkshänder (13%). In der PD-Gruppe waren 13 Rechtshänder (87%), ein Patient wurde als ambidext eingestuft (7%) und ein Patient konnte aufgrund eines steifen rechten Arms seit der Kindheit nicht zugeordnet werden. Die Patienten der SND- und PSP-Gruppe waren ausschließlich rechtshändig.

Tabelle 4-5: Charakterisierung der Stichproben – demographische Beschreibung der Kontrollen und Patientenstichproben nach einzelnen Syndromgruppen getrennt

	KG	PD-dn	PD	SND	PSP	p
<b>N</b>	40	16	15	5	5	
<b>Alter</b> in Jahren M / SD (Range)	62.28 / 8.46 (43-80)	64.18 / 8.48 (48-75)	65.48 / 6.39 (57-78)	63.20 / 11.78 (51-79)	61.25 / 6.17 (52-68)	n.s.
<b>Geschlecht</b> m / w	19 / 21	10 / 6	9 / 6	2 / 3	5 / 0	n.s.
<b>Schulbildung</b> (in Jahren)	9.90 / 1.57	9.13 / 1.63	8.80 / 1.26	9.20 / 1.10	8.4 / 0.89	n.s.
davon Schulabschluss: N (%)						
6. Klasse	0	1 (6)	0	0	0	
Volksschule	13 (33)	7 (44)	10 (67)	2 (40)	4 (80)	
mittlere Reife	16 (40)	6 (38)	4 (27)	3 (60)	1 (20)	
Abitur	11 (28)	2 (13)	1 (7)	0	0	
<b>Berufsbildung: N (%)</b>						n.s.
ungelernter Arbeiter	0	0	1 (7)	0	0	
gelernte Handwerker / Facharbeiter, Büro-, Ver- kaufspersonal	16 (40)	10 (63)	10 (67)	4 (80)	4 (80)	
mittlere Beamte (Angestell- te, Akademiker)	23 (58)	5 (31)	3 (20)	1 (20)	1 (20)	
höhere Beamtenlaufbahn / leitende Position	1 (3)	1 (6)	1 (7)	0	0	
<b>Berufsstatus: N (%)</b>						n.s.
berufstätig	7 (18)	4 (25)	3 (20)	0	0	
arbeitslos	4 (10)	2 (13)	0	0	0	
berentet	26 (65)	10 (63)	8 (53)	3 (60)	3 (60)	
krankgeschrieben	0	0	0	1 (20)	1 (20)	
Vorruhestand	1 (3)	0	2 (13)	0	0	
AU / EU-Rente	2 (5)	0	2 (13)	1 (20)	1 (20)	

Legende: N: Stichprobenumfang; PD-dn: „de novo“-Parkinson-Patienten; PD: Parkinson-Patienten; SND: Patienten mit striatonigraler Degeneration; PSP: Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese; Werte in Klammern geben den prozentualen Anteil an

#### 4.3.1.2. Klinische Merkmale

Die klinischen Merkmale der vier Patientengruppen können Tabelle 4-6 entnommen werden. Die Patientenkollektive unterschieden sich signifikant hinsichtlich des Hoehn-und-Yahr-Stadiums sowie der Krankheitsdauer voneinander, was bei einem Vergleich zwischen „de novo“-Parkinson-Patienten und Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen bzw. schon länger bestehendem idiopathischem Parkinsonsyndrom zu erwarten war. Der Kruskal-Wallis-H-Test beim Hoehn-und-Yahr-Stadium ergab eine Signifikanz von  $p < .001$  ( $\chi^2_{(3)} = 19.5$ ). Bei Einzelvergleichen mittels impliziter  $\alpha$ -Fehlerprotektion (siehe Abschnitt 4.2.6) ergaben sich signifikante Kontraste zwischen der PD-dn- und der SND-Gruppe ( $D_{\bar{T}(\text{crit})} = 17.16$ ;  $D_{\bar{T}(\text{emp})} = 17.58$ ) und zwischen der PD-dn- und PSP-Gruppe ( $D_{\bar{T}(\text{crit})} = 17.16$ ;  $D_{\bar{T}(\text{emp})} = 22.08$ ), d.h. die PD-dn-Patienten wiesen im Durchschnitt eine geringere klinische Symptomatik auf als die SND- und die PSP-Patienten. In der SND-Gruppe befanden sich die am stärksten beeinträchtigten Patienten. Bei der Krankheitsdauer fiel der Kruskal-Wallis-H-Test mit  $p < .001$  ( $\chi^2_{(3)} = 17.3$ ) signifikant aus. Nur der Kontrast zwischen PD-dn und PD war signifikant ( $D_{\bar{T}(\text{crit})} = 12.03$ ;  $D_{\bar{T}(\text{emp})} = 17.68$ ), d.h. PD-Patienten hatten eine längere Erkrankungsdauer als die PD-dn-Patienten.

In der Gesamtbewertung der Mini-Mental-State-Examination (MMSE) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen (Kruskal-Wallis-H-Test:  $\chi^2_{(3)} = 5.6$ ;  $p = .135$ ). Nicht in der Tabelle enthalten sind die Angaben zu der Kontrollstichprobe und dem gesamten Patientenkollektiv (MMSE: KG:  $M = 28.58$ ;  $SD = 1.08$ ; Range 26-30, Patienten Gesamt:  $M = 27.71$ ;  $SD = 2.17$ ; Range 19-30). Ein signifikanter Unterschied lag nicht vor (Kolmogorov-Smirnov-Test:  $Z = 1.2$ ;  $p = .117$ ). Die PSP-Patienten hatten mit einem Range von 19-28 die niedrigsten MMSE-Ergebnisse. Eine sorgfältige Profilanalyse ergab, dass keiner der Patienten die klinischen Diagnosekriterien einer Demenz nach DSM-IV (American Psychiatric Association, 2001; siehe Anhang A: Tab. A-1 und A-2) erfüllte. Im Falle einer Gedächtnisstörung wurde untersucht, ob diese materialunspezifisch (bei verbalem und nonverbalem Material) auftrat. Wenn eine funktionelle Asymmetrie in den mnestischen Funktionen vorlag, wurde keine grundsätzliche Gedächtnisstörung angenommen. Bei keinem der Patienten lag eine grundsätzliche Gedächtnisstörung vor.

Die Patientengruppen unterschieden sich hinsichtlich der Ausprägung einer depressiven Symptomatik signifikant voneinander (Kruskal-Wallis-H-Test:  $\chi^2_{(4)} = 17.3$ ;  $p = .002$ ). Dies war auf die stärker ausgeprägte depressive Symptomatik der PSP-Patienten im Vergleich zu den PD-dn- und den PD-Patienten zurückzuführen (Einzelvergleiche: PD-dn – PSP:  $D_{\bar{T}(\text{crit})} = 17.16$ ;  $D_{\bar{T}(\text{emp})} = 19.99$ ; PD – PSP:  $D_{\bar{T}(\text{crit})} = 17.30$ ;  $D_{\bar{T}(\text{emp})} = 18.07$ ). Nicht in der Tabelle enthalten sind die Angaben zum Depressivitätsgrad der Gesamt-Patientengruppe und der Kontrollstichprobe (Patienten: BDI:  $M = 11.80$ ;  $SD = 8.47$ ; Range 0-33; KG: BDI:  $M = 7.95$ ;  $SD = 5.99$ ; Range 0-24). Im Vergleich zur Kontrollstichprobe zeigte die Gesamtpatienten-Stichprobe ein signifikant

höheres Ausmaß einer selbstberichteten depressiven Symptomatik (Kolmogorov-Smirnov-Test:  $Z=1.4$ ;  $p=.039$ ). Aufgrund der relativ hoch ausgeprägten Depressionsskalenwerte in der PSP-Gruppe wurde eine genaue Evaluation der neuropsychologischen Testprofile dieser Patienten durchgeführt (Darstellung in Abschnitt 4.3.3.1). Die DSM-IV-Diagnosekriterien für das Vorliegen einer Major Depression oder Dysthymen Störung wurden von keinem der Patienten erfüllt (siehe Anhang A: Tabelle A-3 und A-4). Die anamnestisch geschilderte depressive Symptomatik wurde von den Patienten überwiegend als reaktiv auf die erlebten Einschränkungen beschrieben. Die relativ hohen Punktzahlen im BDI reflektierten zum Großteil somatische Beschwerden oder erlebte Veränderungen in kognitiven Funktionsbereichen. Bei Dichotomisierung des BDI-Skalenwertes in „hohe“ versus „niedrige“ Ausprägung einer depressiven Symptomatik anhand des Cut-off-Wertes von 19 Punkten wurden bei 5% der Kontrollprobanden, 6% der PD-dn-Patienten, je 20% der PD- und SND-Patienten und 80% der PSP-Patienten eine hohe Ausprägung depressiver Symptome festgestellt.

Elf der PD-Patienten erhielten eine Medikation mit L-Dopa, sechs davon wurden zusätzlich mit Dopamin-Agonisten therapiert, einer von diesen Patienten erhielt zudem einen COMT-Hemmer. Bei vier PD-Patienten mit L-Dopa wurde die Behandlung zusätzlich mit einem Anticholinergikum und / oder einem Glutamat-Antagonisten ergänzt. Drei PD-Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus einem Dopamin-Agonisten und einem MAO-B-Hemmer. Ein Patient erhielt zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Untersuchung keine Antiparkinson-Medikation; da bei diesem Patienten jedoch bereits eine Woche vor der Untersuchung ein diagnostischer L-Dopa-Test durchgeführt worden war, wurde er nicht als „de novo“ klassifiziert. Von den SND-Patienten erhielt je ein Patient eine L-Dopa-Medikation, einen Glutamat-Antagonisten oder einen Dopamin-Agonisten. Zwei Patienten erhielten keine Antiparkinson-Medikation. Bei den PSP-Patienten erhielten ebenfalls drei Patienten eine Antiparkinson-Medikation: zwei wurden mit L-Dopa behandelt, einer erhielt zusätzlich zu L-Dopa einen Dopamin-Agonisten, einen Glutamat-Antagonisten und einen COMT-Hemmer.

Drei PD-Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Anticholinergika behandelt wurden, unterschieden sich in den neuropsychologischen Variablen nicht von den anderen PD-Patienten und wurden daraufhin in die Auswertung der PD-Patienten mit einbezogen.

Tabelle 4-6: Charakterisierung der klinischen Merkmale der vier Patientenstichproben

	<b>PD-dn</b> n=16	<b>PD</b> n=15	<b>SND</b> n=5	<b>PSP</b> n=5	<b>p</b>
<b>Hoehn-&amp;-Yahr-Stadium</b> M / SD (Range)	1.31 / 0.48 (1-2)	2.13 / 0.90 (1-4)	2.90 / 1.24 (2-5)	2.90 / 0.22 (2.5-3)	<.001
<b>Krankheitsdauer Jahre</b> M / SD (Range)	1.14 / 1.04 (0.3-3)	5.60 / 4.03 (1-16)	2.20 / 2.14 (1-6)	3.35 / 4.53 (0.3-11)	<.001
<b>MMSE</b> M / SD (Range)	28.44 / 1.21 (27-30)	27.60 / 1.88 (24-30)	28.40 / 1.34 (26-29)	25.00 / 3.94 (19-28)	n.s.
<b>BDI</b> M / SD (Range)	8.38 / 6.10 (0-23)	9.87 / 8.15 (0-27)	16.00 / 3.39 (12-21)	24.40 / 7.23 (14-33)	.002
<b>Parkinsonmedikamente:</b> N	keine				
L-Dopa	---	10	1	3	
Dopamin-Agonisten	---	8	1	1	
MAO-B-Hemmer	---	3	0	0	
Glutamat / NMDA-Antagonisten	---	2	1	1	
Anticholinergika	---	3	0	0	
COMT-Hemmer	---	1	0	1	

Legende: BDI: Beck-Depressions-Inventar; MMSE: Mini-Mental-State-Examination

Für medizinische Zusatzinformationen wird auf die Tabelle 4-7 verwiesen. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Einnahme weiterer zentralnervös wirksamer Medikamente (Exakter Test nach Fisher: Kennwert 1.44;  $p=0.887$ ). Bei den häufigsten Begleiterkrankungen wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede deutlich (Exakte Tests nach Fisher: Hypertonie: Kennwert 0.44;  $p>0.999$ ; Herzerkrankungen: Kennwert 1.68;  $p=0.764$ ; Diabetes: Kennwert 3.98;  $p=0.255$ ; Schilddrüsenerkrankungen: Kennwert 4.05;  $p=0.308$ ; Prostatahyperplasie: Kennwert 3.46;  $p=0.459$ ; Schmerzsyndrom: Kennwert 1.96;  $p=0.854$ ). Weitere Begleiterkrankungen bestanden lediglich aus Einzelfällen (metabolisches Syndrom, Hyperbilirubinämie, Hyperlipoproteinämie, Hypercholesterinämie, Glaukom und Gicht).

Tabelle 4-7: Medizinische Zusatzinformationen über Kontroll- und Patientenstichproben

	<b>KG</b> n=40	<b>PD-dn</b> n=16	<b>PD</b> n=15	<b>SND</b> n=5	<b>PSP</b> n=5	<b>p</b>
<b>Anzahl der Personen mit zentralnervös wirksamen Medikamenten<sup>o</sup>:</b> N (%)	18 (45)	6 (38)	8 (53)	2 (40)	3 (60)	n.s.
<b>Häufigste Begleiterkrankungen:</b> N (%)						
Hypertonie	15 (38)	6 (38)	5 (33)	2 (40)	2 (40)	n.s.
♥-Erkrankungen (KHK, ♥-Insuffizienz, ♥-Rhythmusstörung)	4 (10)	4 (25)	2 (13)	0	0	n.s.
Diabetes	1 (3)	1 (6)	1 (7)	1 (20)	0	n.s.
Schilddrüsenerkrankungen	4 (10)	0	1 (7)	1 (20)	1 (20)	n.s.
Prostatahyperplasie	2 (5)	1 (6)	0	0	1 (20)	n.s.
Schmerzsyndrom	2 (5)	0	1 (7)	0	0	n.s.

<sup>o</sup> Antihypertonika, Muskelrelaxanzien, Psychopharmaka, Gichtmittel, Diuretika, Betablocker  
Werte in Klammern geben den prozentualen Anteil an

### **4.3.2. Neuropsychologische Profilvergleiche**

Für einen Überblick wird zunächst ein Vergleich der Rohwerte zwischen der Kontrollstichprobe und dem gesamten Kollektiv der Patienten dargestellt; anschließend werden die einzelnen Patientengruppen differenziert ausgewertet und die Ergebnisse in den neuropsychologischen Domänen dargestellt. Eine Differenzierung der neuropsychologischen Leistungen zwischen den idiopathischen und den atypischen Parkinsonsyndromen (SND und PSP zusammen genommen) ist für den interessierten Leser im Anhang C dargestellt (Tabelle C-1 bis C-3). Da dies nicht das Ziel der Fragestellung war, werden die Ergebnisse nicht weiter diskutiert.

#### **4.3.2.1. Vergleiche zwischen Kontrollstichprobe und Patienten**

Die Ergebnisse in Tabelle 4-8 zeigen, dass die Patienten signifikant schlechtere Leistungen in den motorischen Reaktionszeiten und in kognitiven Einfachreaktionszeiten bzw. im psychomotorischen Verarbeitungstempo (FWT Lesen), beim Wortlistenlernen, in den visuell-räumlichen und –konstruktiven Variablen sowie in einigen Bereichen der Exekutivfunktionen (logisches Denken und verbales Problemlösen, Wortflüssigkeitsleistungen, qualitative Leistung im MCST) erbrachten. Im Bereich der Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisleistungen waren die verbalen Arbeitsgedächtnisleistungen (Zahlenspanne rückwärts) und die Wortmerkspanne (Wortliste 1. Durchgang) in der Patientenstichprobe signifikant reduziert. Die großen Leistungsschwankungen der Patientengruppe im Bereich der Aufmerksamkeitsleistungen wiesen auf eine deutlich stärker ausgeprägte Variabilität der Leistungen innerhalb der Patientengruppe hin.

Im Bereich der Aufmerksamkeitsleistungen lag kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Fehleranzahl bei Wahlreaktionen vor. In mnestischen Funktionen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den einfachen Merkspannen, in den visuellen Arbeitsgedächtnisleistungen (BADs Rule Shift Cards) und in figuralen Abrufleistungen (CFT). Bei den Exekutivfunktionen waren die qualitativen Merkmale wie Perseverationen, Regelbrüche und Intrusionen nicht signifikant unterschiedlich. Die Patientengruppe wies keine erhöhte Interferenzanfälligkeit auf (FWT: III-II und Fehler), wenn auch die Streuung innerhalb der Patientengruppe bei der Bearbeitungszeit deutlich größer war; die Anzahl der korrekt sortierten Konzepte im MCST war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich.

Die Defizite in der Patientenstichprobe waren nicht auf einen Ermüdungseffekt im Verlauf der Untersuchung zurückzuführen, da Beeinträchtigungen sowohl bei Tests zu Beginn der Untersuchung als auch bei Tests im hinteren Teil der Testbatterie auftraten.

Tabelle 4-8: Vergleich der Leistungen in den neuropsychologischen Variablen der Kontrollgruppe und der Patienten

Neuropsychologische Domänen & Testvariablen		KG n=40 M ± SD		Patienten n=41 M ± SD		U	p	
<b>Aufmerksamkeit:</b>								
<i>Einfachreaktionszeiten (re + li)</i>								
	kognitiv	MD	279.34	38.99	353.46	86.03	346.00	<.001
		SD	34.17	13.28	53.76	32.68	489.00	.002
	motorisch	MD	155.54	43.56	226.26	83.67	367.50	<.001
		SD	18.97	7.05	30.07	18.36	457.50	<.001
<i>Wahlreaktionszeiten (re + li)</i>								
	kognitiv	MD	529.83	69.30	603.39	134.17	515.50	.006
		SD	95.75	36.69	117.49	83.72	671.00	.214
	motorisch	MD	176.72	46.55	252.58	92.70	392.00	<.001
		SD	20.27	8.61	33.26	21.02	421.00	<.001
Gesamt-Fehler			2.38	1.88	3.65	3.24	620.00	.079
FWT: Lesen (sec)			12.45	1.65	15.90	4.65	326.50	<.001
<b>Kurzzeit- / Arbeitsgedächtnis:</b>								
WMS-R: Zahlenspanne vorwärts			7.20	1.80	6.27	1.50	563.00	.014
Zahlenspanne rückwärts			6.25	1.30	5.00	1.22	365.50	<.001
Blockspanne vorwärts			5.03	0.58	4.88	0.71	734.00	.349
Wortliste: 1. Durchgang			5.58	1.34	4.56	1.27	511.00	.003
<i>BADS Rule Shift Cards</i>								
Bearbeitungszeit Teil 2-Teil 1 (sec)			11.50	8.65	13.46	14.74	613.00	.891
Fehler in Teil 2			1.43	1.38	2.56	2.50	805.50	.045
<b>Lernen &amp; Neugedächtnis:</b>								
Wortliste: Gesamtlernleistung			29.75	4.47	25.41	4.96	393.00	<.001
Spätabruf			6.95	1.87	5.15	2.22	432.00	<.001
Rekognitionsleistung (R+)			9.65	0.86	9.00	1.32	571.00	.005
Diskriminabilitätsindex			9.25	1.24	8.41	1.76	582.50	.016
Vergessensrate			-1.70	1.60	-2.46	1.40	545.50	.008
CFT: Spätabruf			14.98	4.83	12.06	6.27	582.00	.052
% -Abruf			47.64	14.33	44.59	19.81	742.00	.709
<b>Visuell-räumlich / -konstruktiv:</b>								
CFT: Kopie			31.32	2.59	26.79	6.23	429.50	<.001
LPS-7 (Mentale Rotation)			17.42	6.09	13.95	4.83	505.50	.003
LPS-9 (Räumliche Vorstellungsfähigkeit)			24.37	4.67	19.22	7.87	514.50	.004
<b>Exekutivfunktionen:</b>								
LPS-3 Logisches Denken			22.23	4.49	17.41	5.10	378.00	<.001
LPS-5 Verbales Problemlösen			27.43	8.43	17.78	10.03	365.00	<.001
<i>Wortflüssigkeit</i>								
formallexikalisch			37.38	8.61	27.80	11.23	404.00	<.001
semantisch			25.75	6.54	19.51	6.55	378.00	<.001
Gesamt Perseverationen			1.70	1.88	2.05	1.79	687.00	.196
Gesamt Regelbrüche			1.05	1.45	1.12	1.29	752.50	.495
Wortliste: Perseverationen			2.00	1.92	1.37	1.87	601.50	.033
Intrusionen			0.58	0.84	1.41	2.12	695.00	.189

Fortsetzung Tabelle 4-8: Vergleich der Leistungen in den neuropsychologischen Variablen der Kontrollgruppe und der Patienten

Neuropsychologische Domänen & Testvariablen	KG		Patienten		U	p
	n=40		n=41			
	M ± SD		M ± SD			
<i>FWT</i> : III-II Differenz (sec)	19.40	6.11	26.39	16.08	661.50	.134
Interferenz-Fehler	0.45	0.85	2.17	3.54	569.00	.008
<i>MCST</i>						
Konzepte	5.25	0.90	4.46	1.37	493.00	.008
Fehler	6.78	3.53	10.19	4.20	397.50	<b>&lt;.001</b>
Perseverationsfehler	1.80	2.16	4.11	3.81	435.00	<b>.002</b>

Anmerkung: re / li: Reaktionszeiten über rechte und linke Hand gemittelt; %-Abruf: prozentuale Spätabrufleistung bezogen auf Kopie; Diskriminabilitätsindex: R+ minus Falsch Positive; BADS: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome; CFT: Complex-Figure-Test; FWT: Farb-Wort-Test; LPS: Leistungsprüfsystem; R+: Richtig Positive; MCST: Modified Card Sorting Test; Vergessensrate: Spätabrufleistung minus Abruf im 4. Durchgang; WMS-R: Wechsler-Memory-Scale Revised  
Signifikanzprüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test; fettgedruckte p-Werte sind auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau bei zweiseitiger Testung nach  $\alpha$ -Korrektur mit der Holm-Methode (für jede neuropsychologische Domäne getrennt) signifikant

#### 4.3.2.2. Vergleiche zwischen den einzelnen Patientengruppen

An dieser Stelle werden Vergleiche zwischen den vier Patientengruppen als z-Wert-Vergleiche dargestellt. Die Ergebnisse werden innerhalb der neuropsychologischen Domänen einzeln erörtert.

##### 4.3.2.2.1. Domäne: Aufmerksamkeit

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen traten bei den kognitiven Reaktionszeiten der Wahlreaktionen (Kruskal-Wallis-H-Test: MD:  $\chi^2_{(3)}=8.39$ ;  $p=.039$ ; SD:  $\chi^2_{(3)}=7.97$ ;  $p=.016$ ) auf und waren auf die Differenz zwischen der PD-dn- und der PSP-Gruppe zurückzuführen (MD:  $D_{T(crit)}^- = 16.75$ ;  $D_{T(emp)}^- = 17.11$ ; SD:  $D_{T(crit)}^- = 16.75$ ;  $D_{T(emp)}^- = 19.04$ ). Die PSP-Gruppe zeigte hierbei deutlich verlangsamte Entscheidungszeiten und höhere Leistungsschwankungen als die übrigen Gruppen (siehe Tabelle 4-9 und Abbildung 4-2). Die weit unterdurchschnittlichen Ergebnisse der SND- und PSP-Gruppen beim Farb-Wort-Test „Lesen“ waren nicht signifikant unterschiedlich von den übrigen Gruppen, was am ehesten mit den hohen Leistungsschwankungen in Zusammenhang steht. Bei der SND-Gruppe konfundierte diese Leistung mit der Dysarthrie, die bei den Patienten teilweise zu ausgeprägten Artikulationsschwierigkeiten führte.

Tabelle 4-9: Leistungsverteilung in den untersuchten Aufmerksamkeitsfunktionen für die vier Patientengruppen in Form von z-Werten

Testvariable	PD-dn n=16 M ± SD		PD n=15 <sup>a</sup> M ± SD		SND n=5 M ± SD		PSP n=5 <sup>b</sup> M ± SD		p
<b>computergestützt:</b>									
<b>Einfachreaktionszeiten (re + li)</b>									
kognitiv MD	-1.11	1.32	-1.80	1.97	-2.77	3.85	-3.88	2.34	.119
SD	-0.69	1.78	-1.60	2.30	-1.41	1.57	-3.67	4.38	.341
motorisch MD	-1.10	1.20	-2.17	1.72	-3.15	2.93	-0.13	2.16	.113
SD	-0.36	1.22	-2.43	3.36	-2.08	2.59	-2.39	2.51	.158
<b>Wahlreaktionszeiten (re + li)</b>									
kognitiv MD	-0.46	1.34	-0.91	1.63	-0.61	2.08	-3.87	2.29	<b>.039</b>
SD	0.12	0.89	-0.38	0.92	-0.10	0.72	-3.96	5.28	<b>.016</b>
motorisch MD	-1.39	1.55	-1.82	1.75	-2.73	3.40	-0.55	2.34	.579
SD	-0.75	1.56	-1.39	2.60	-2.90	1.85	-3.19	4.38	.106
Gesamt-Fehler	-0.50	1.10	-0.64	2.03	-0.33	1.50	-2.57	2.21	.174
<b>nicht computergestützt:</b>									
FWT Lesen (Zeit)	-1.13	1.62	-1.59	1.75	-4.94	4.63	-3.85	4.32	.167

Anmerkung: re / li: Reaktionszeiten über rechte und linke Hand gemittelt; FWT: Farb-Wort-Test

<sup>a</sup>: bei Einfachreaktionen mit rechter Hand und Wahlreaktionen liegen Daten von 14 PD-Patienten vor

<sup>b</sup>: bei Wahlreaktionen liegen für motorische Reaktionszeiten Daten von 4 PSP-Patienten vor (Programm-Auswertungsfehler)

Signifikanzprüfung mit dem Kruskal-Wallis-H-Test; fettgedruckte p-Werte sind auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau bei zweiseitiger Testung signifikant; mittlere Rangdaten sind im Anhang D: Tabelle D-1 verzeichnet

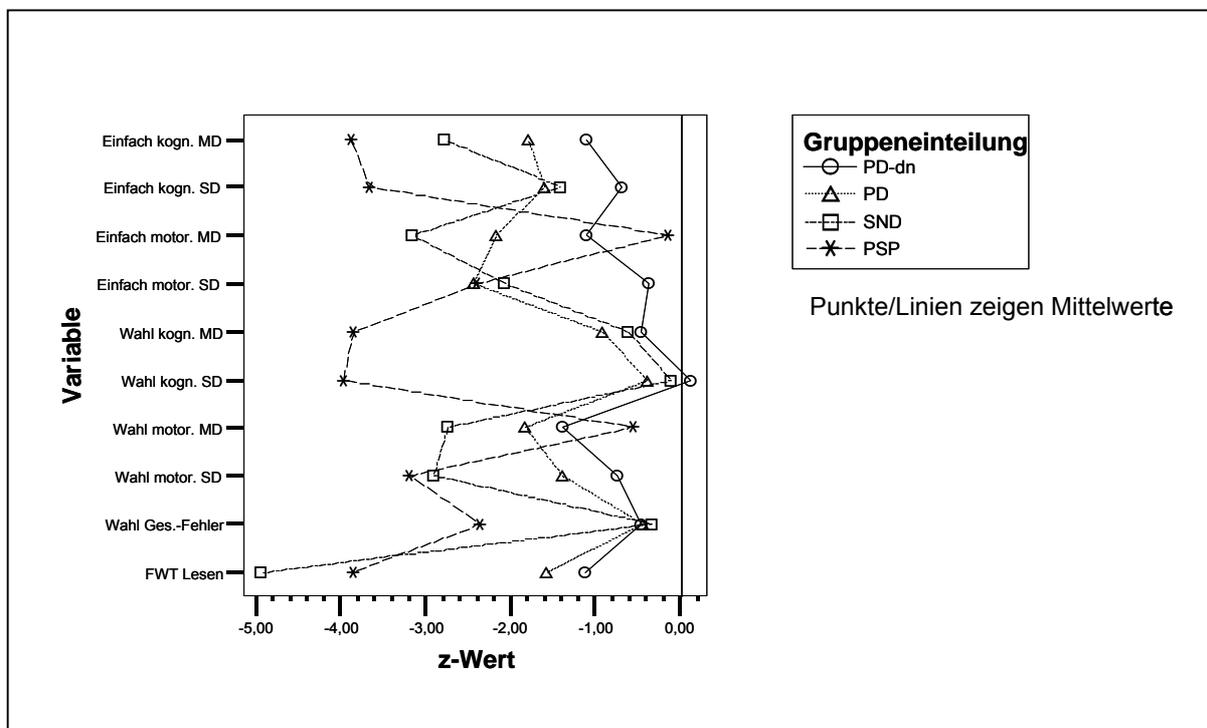


Abbildung 4-2: Verteilung der Aufmerksamkeitsleistungen in den vier Patientengruppen (FWT: Farb-Wort-Test; MD: Median; SD: Standardabweichung)

Vergleiche der Reaktionszeiten der z-Wert-Daten innerhalb der Patientengruppen ergaben, dass bei den motorischen Reaktionszeiten keine signifikanten Unterschiede zwischen Einfach- und Wahlreaktionen innerhalb der Gruppen vorlagen (Wilcoxon-Tests: PD-dn:  $Z=-1.40$ ;  $p=.163$ ; PD:  $Z=-0.41$ ;  $p=.683$ ; SND:  $Z=-1.48$ ;  $p=.138$ ; PSP:  $Z=-0.37$ ;  $p=.715$ ). Bei den kognitiven Reaktionszeiten waren die Unterschiede zwischen den Einfach- und Wahlreaktionen innerhalb der z-transformierten Daten der Patientengruppen bei den PSP-Patienten ebenfalls nicht signifikant (Wilcoxon-Test:  $Z=-0.41$ ;  $p=.686$ ); bei den anderen Patientengruppen waren die Skalenwertunterschiede signifikant (Wilcoxon-Tests: PD-dn:  $Z=-2.02$ ;  $p=.044$ ; PD:  $Z=-2.04$ ;  $p=.041$ ; SND:  $Z=-2.02$ ;  $p=.043$ ), d.h. bei diesen Patienten waren die kognitiven Reaktionszeiten unter Wahlreaktionsbedingung im Skalenwertvergleich deutlich besser ausgeprägt.

Eine grafische Darstellung der Reaktionszeitverläufe unter den beiden Bedingungen (Einfach- und Wahlreaktionen) ist Abbildung 4-3 zu entnehmen. Zur Veranschaulichung wurden Rohwerte und die zusätzliche Darstellung der Kontrollstichprobe gewählt. Es fällt auf, dass die kognitiven Reaktionszeiten unter Wahlreaktionsbedingung deutlich zunahmten, wohingegen in motorischen Reaktionszeiten keine Veränderung deutlich wurde (siehe zu Differenzberechnungen Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5). In allen vier Variablen unterschieden sich die Gruppen signifikant voneinander (Einfachreaktionen kognitiv:  $\chi^2_{(4)}=23.35$ ;  $p<.001$ ; Einfachreaktionen motorisch:  $\chi^2_{(4)}=24.47$ ;  $p<.001$ ; Wahlreaktionen kognitiv:  $\chi^2_{(4)}=14.85$ ;  $p=.005$ ; Wahlreaktionen motorisch:  $\chi^2_{(4)}=16.42$ ;  $p=.003$ ). In den kognitiven Reaktionszeiten sowohl bei dem Einfach- als auch dem Wahlreaktionsexperiment waren die PSP-Patienten signifikant langsamer als die Kontrollpersonen (Einfachreaktionen:  $D_{\bar{T}(\text{crit})} = 34.40$ ;  $D_{\bar{T}(\text{emp})} = 40.45$ ; Wahlreaktionen:  $D_{\bar{T}(\text{crit})} = 33.96$ ;  $D_{\bar{T}(\text{emp})} = 38.41$ ). Bei dieser Patientengruppe waren die motorischen Reaktionszeiten zumindest deskriptiv schneller als bei den anderen Patientengruppen. Motorische Reaktionszeiten bei beiden Experimenten waren hingegen nur bei den PD-Patienten signifikant langsamer im Vergleich zur Kontrollgruppe (Einfachreaktionen:  $D_{\bar{T}(\text{crit})} = 21.94$ ;  $D_{\bar{T}(\text{emp})} = 30.88$ ; Wahlreaktionen:  $D_{\bar{T}(\text{crit})} = 21.90$ ;  $D_{\bar{T}(\text{emp})} = 24.02$ ).

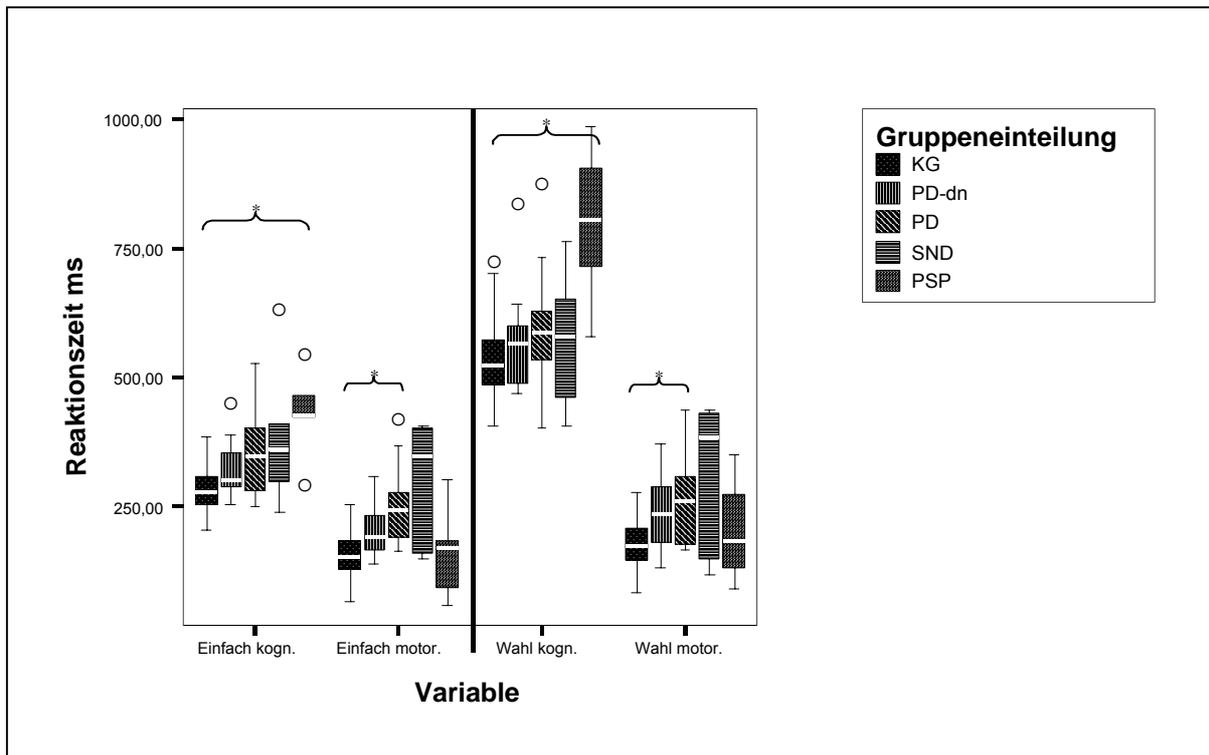


Abbildung 4-3: Reaktionszeitmediane der Kontroll- und Patientengruppen bei Einfach- und Wahlreaktionsversuchen gemittelt über Reaktionen der rechten und linken Hand (mittlere Rangdaten in Anhang D: Tabelle D-1a und D-1b)

(Erklärung: Boxplot: Box: 25. bis 75. Perzentil mit Median-Strich; ○: Fälle, deren Werte zwischen 1.5 und 3 Boxlängen von einem Ende der Box entfernt sind)

Signifikanzprüfung mit Kruskal-Wallis-H-Test, Einzelvergleiche mit  $D_{T(crit)}$ ; \*: signifikant auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau)

Um abzuschätzen, inwiefern sich motorische und kognitive Reaktionszeiten durch höhere kognitive Anforderungen verändern, wurden Differenzen zwischen den Rohwerten der Mediane der Einfach- und Wahlreaktionen gebildet (siehe Abbildung 4-4). Bei der PSP-Gruppe kann eine deutliche Verlangsamung der kognitiven Reaktionszeiten festgestellt werden. Dies war im Vergleich zur SND-Gruppe signifikant (Kruskal-Wallis-H-Test:  $\chi^2_{(4)}=12.28$ ;  $p=.015$ ; Einzelvergleich SND – PSP:  $D_{T(crit)}=45.28$ ;  $D_{T(emp)}=51.00$ ). Die SND-Gruppe zeigte eine tendenziell geringere Rohwertdifferenz in den kognitiven Reaktionszeiten im Vergleich zur Kontrollstichprobe. In den Differenzwerten der motorischen Reaktionszeiten traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

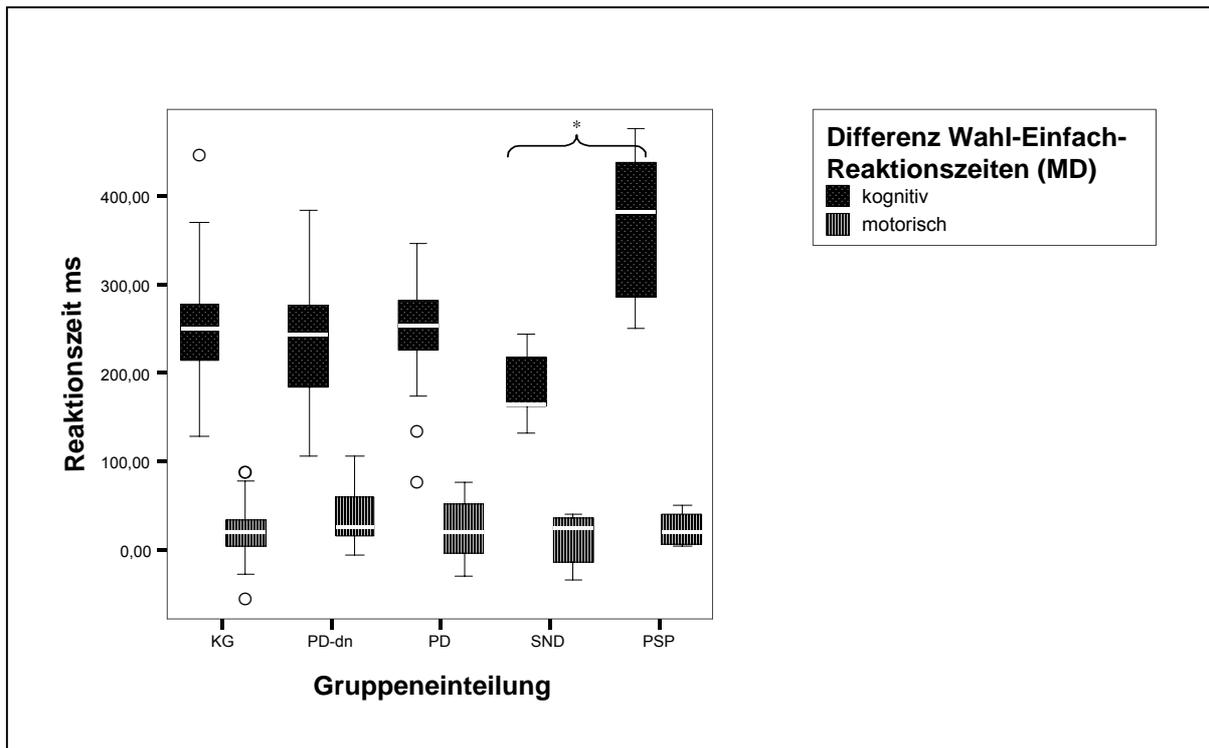


Abbildung 4-4: Rohwertdifferenzen der Reaktionszeitmediane zwischen Wahl- und Einfachreaktionen der Kontroll- und Patientengruppen

(Erklärung: Boxplot: Box: 25. bis 75. Perzentil mit Median-Strich; ○: Fälle, deren Werte zwischen 1.5 und 3 Boxlängen von einem Ende der Box entfernt sind;

Signifikanzprüfung mit Kruskal-Wallis-H-Test, Einzelvergleiche mit  $D_{T(crit)}$ ; \*: signifikant auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau)

Eine Darstellung der z-Wert-Differenzen der Reaktionszeitmediane zwischen Wahl- und Einfachreaktionen ist Abbildung 4-5 zu entnehmen. Auch hier war nur der Einzelvergleich zwischen der SND- und der PSP-Gruppe signifikant (Kruskal-Wallis-H-Test:  $\chi^2_{(3)}=10.77$ ;  $p=.013$ ; Einzelvergleich SND – PSP:  $D_{T(crit)}=6.54$ ;  $D_{T(emp)}=24.00$ ). Bei der SND-Gruppe konnte insbesondere eine relative Verbesserung der kognitiven Reaktionszeiten unter höheren Anforderungen festgestellt werden. Die Ergebnisse der PSP-Gruppe zeigten eine deutliche Reaktionszeitverlangsamung unter höheren kognitiven Anforderungen. Während bei der PD-Gruppe kaum Abweichungen zu der Kontrollstichprobe insbesondere bei kognitiven Reaktionszeiten festzustellen waren (z-Werte um 0), fiel bei der PD-dn-Gruppe eine Verlangsamung der motorischen Reaktionszeiten, nicht jedoch der kognitiven Reaktionszeiten auf.

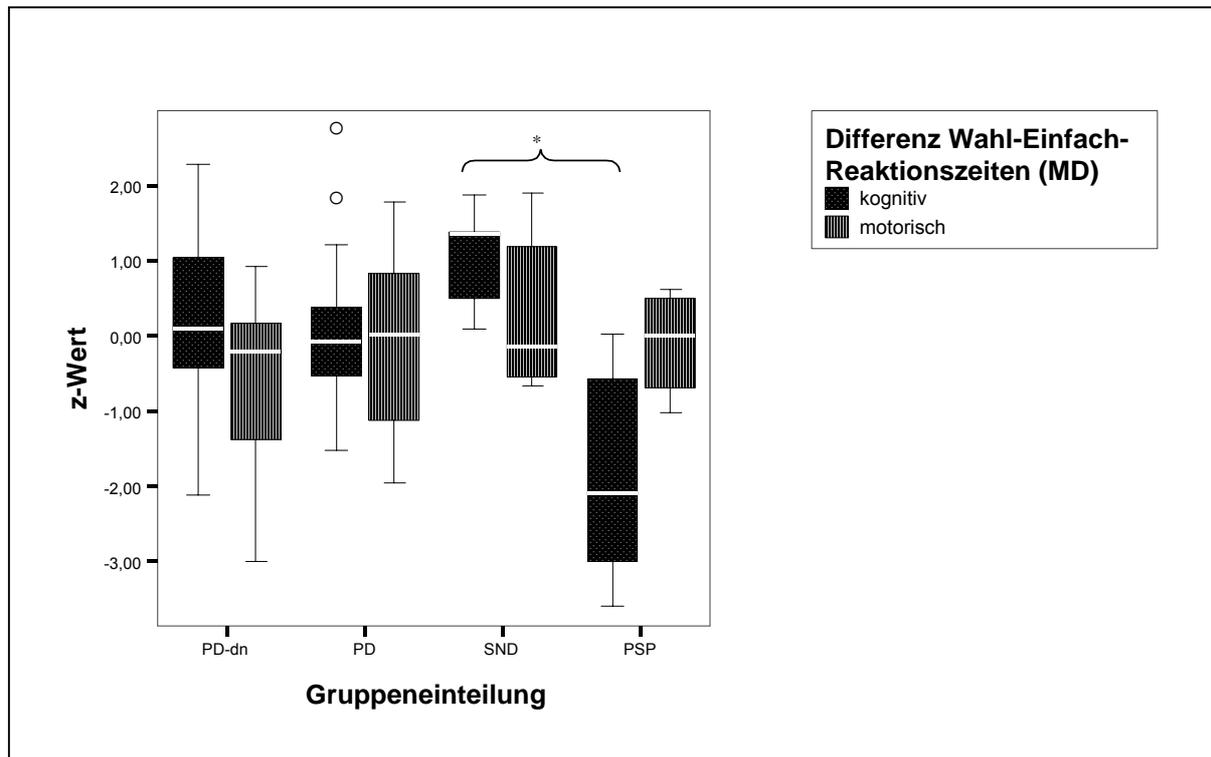


Abbildung 4-5: z-Wert-Differenzen der Reaktionszeitmediane zwischen Wahl- und Einfachreaktionen der vier Patientengruppen

(Erklärung: Boxplot: Box: 25. bis 75. Perzentil mit Median-Strich; ○: Fälle, deren Werte zwischen 1.5 und 3 Boxlängen von einem Ende der Box entfernt sind;

Signifikanzprüfung mit Kruskal-Wallis-H-Test, Einzelvergleiche mit  $D_{T(crit)}$ ; \*: signifikant auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau)

#### 4.3.2.2.2. Domäne: Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisfunktionen

Der Tabelle 4-10 und der Abbildung 4-6 ist die Auswertung der Variablen der Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisfunktionen zu entnehmen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die PSP-Gruppe schnitt mit Ausnahme einer Variable (BADS: Fehler in Teil 2) in dieser Domäne deskriptiv am schlechtesten ab.

Tabelle 4-10: Leistungsverteilung in den untersuchten Kurzzeit- / Arbeitsgedächtnisfunktionen für die vier Patientengruppen in Form von z-Werten

Testvariable	PD-dn		PD		SND		PSP		p
	n=16		n=15		n=5		n=5		
	M ± SD		M ± SD		M ± SD		M ± SD		
<b>WMS-R</b>									
Zahlenspanne vorwärts	-0.49	0.63	-0.37	0.94	-0.44	1.28	-1.11	0.46	.285
Zahlenspanne rückwärts	-0.86	0.68	-1.22	0.95	-0.04	1.48	-1.42	0.42	.146
Blockspanne vorwärts	-0.05	1.26	0.06	1.02	-1.09	1.54	-1.09	0.94	.139
Wortliste 1. Durchgang	-0.48	0.79	-0.83	0.89	-0.73	1.45	-1.48	0.85	.250
<b>BADS Rule Shift Cards</b>									
Bearbeitungszeit Teil 2-Teil 1	-0.34	2.39	-0.04	1.36	-0.08	0.50	-0.57	0.76	.343
Fehler in Teil 2	-0.41	1.79	-1.38	1.99	-0.27	1.07	-0.99	1.88	.322

Anmerkung: BADS: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome; WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised  
 Signifikanzprüfung mit dem Kruskal-Wallis-H-Test (zweiseitige Testung)  
 mittlere Rangdaten sind im Anhang D: Tabelle D-2 verzeichnet

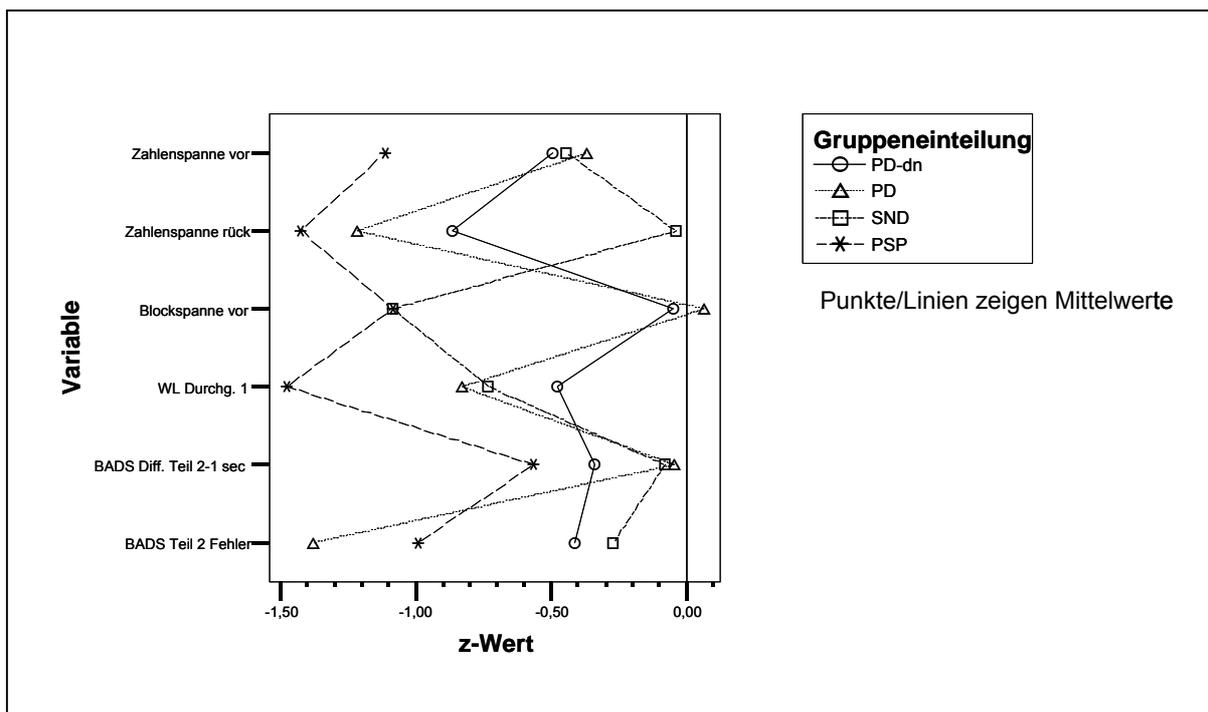


Abbildung 4-6: Verteilung der Kurz- und Arbeitsgedächtnisleistungen in den vier Patientengruppen (Anmerkung: WL: Wortliste; Durchg.: Durchgang)

#### 4.3.2.2.3. Domäne: Lern- und Neugeächtnisfunktionen

In den Lern- und Neugeächtnisfunktionen (siehe Tabelle 4-11) unterschieden sich die Gruppen nur hinsichtlich der Gesamtlernleistung beim Wortlistenlernen signifikant voneinander (Kruskal-Wallis-H-Test:  $\chi^2_{(3)}=9.13$ ;  $p=.028$ ). Dabei waren PSP- im Vergleich zu PD-dn-

Patienten deutlich beeinträchtigt ( $D_{T(crit)} = 17.16$ ;  $D_{T(emp)} = 17.99$ ). Nicht signifikant wurde der Unterschied in der Spätabrufleistung; hier waren jedoch die PSP-Patienten deskriptiv am deutlichsten beeinträchtigt. Bei einer SND-Patientin wurde die Kopie der Rey-Osterrieth-Figur aufgrund deutlicher Schwierigkeiten vorzeitig abgebrochen; auf den Spätabruf musste daraufhin verzichtet werden, weshalb nur vier SND-Patienten in die Auswertung aufgenommen werden konnten. Die geringsten Auffälligkeiten in den Lern- und Neugedächtnisfunktionen zeigten die SND- und PD-dn-Patienten.

Tabelle 4-11: Leistungsverteilung in den untersuchten Lern- und Neugedächtnisfunktionen für die vier Patientengruppen in Form von z-Werten

Testvariable	PD-dn		PD		SND		PSP		p
	n=16		n=15 <sup>a</sup>		n=5 <sup>b</sup>		n=5		
	M ± SD		M ± SD		M ± SD		M ± SD		
<b>Wortliste</b>									
Gesamtlernleistung	-0.62	0.85	-0.88	0.85	-0.88	1.58	-2.45	1.13	<b>.028</b>
Spätabruf	-0.81	1.05	-0.83	0.99	-0.51	1.73	-2.33	0.89	.073
Rekognitionsleistung (R+)	-0.32	1.03	-1.22	1.69	0.17	0.52	-1.69	2.38	.179
Diskriminabilitätsindex	-0.56	1.35	-0.74	1.21	-0.20	1.81	-1.34	2.03	.480
Vergessensrate	-0.50	0.94	-0.48	0.88	-0.06	1.11	-0.81	0.00	.426
<b>CFT</b>									
Spätabruf	-0.42	1.26	-0.84	1.32	-0.44	1.31	-0.66	1.64	.873
%-Abruf	-0.19	1.30	-0.41	1.43	-0.16	0.98	0.24	2.01	.823

Anmerkung: %-Abruf: prozentuale Spätabrufleistung bezogen auf Kopie; Diskriminabilitätsindex: R+ minus Falsch Positive; CFT: Complex-Figure-Test; R+: Richtig Positive; Vergessensrate: Spätabrufleistung minus Abruf im 4. Durchgang

<sup>a</sup>: beim CFT liegen Daten von 14 PD-Pat. vor

<sup>b</sup>: beim CFT liegen Daten von 4 SND- Pat. vor

Signifikanzprüfung mit dem Kruskal-Wallis-H-Test; fettgedruckte p-Werte sind auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau bei zweiseitiger Testung signifikant; mittlere Rangdaten sind im Anhang D: Tabelle D-3 verzeichnet

Die grafische Darstellung der z-Wert-Verteilungen der vier Patientengruppen (siehe Abbildung 4-7) zeigt, dass die PSP-Patienten beim Wortlistenlernen insgesamt schlechter abschnitten. Bei figuralen Neugedächtnisleistungen (CFT) unterschieden sich die PSP-Patienten hingegen nicht von den anderen Gruppen. Die relativ gute prozentuale Abrufleistung (CFT %-Abruf) erklärt sich durch die bei den PSP-Patienten deutlich schlechtere visuo-konstruktive Leistung beim Abzeichnen der Figur (siehe Tabelle 4-12).

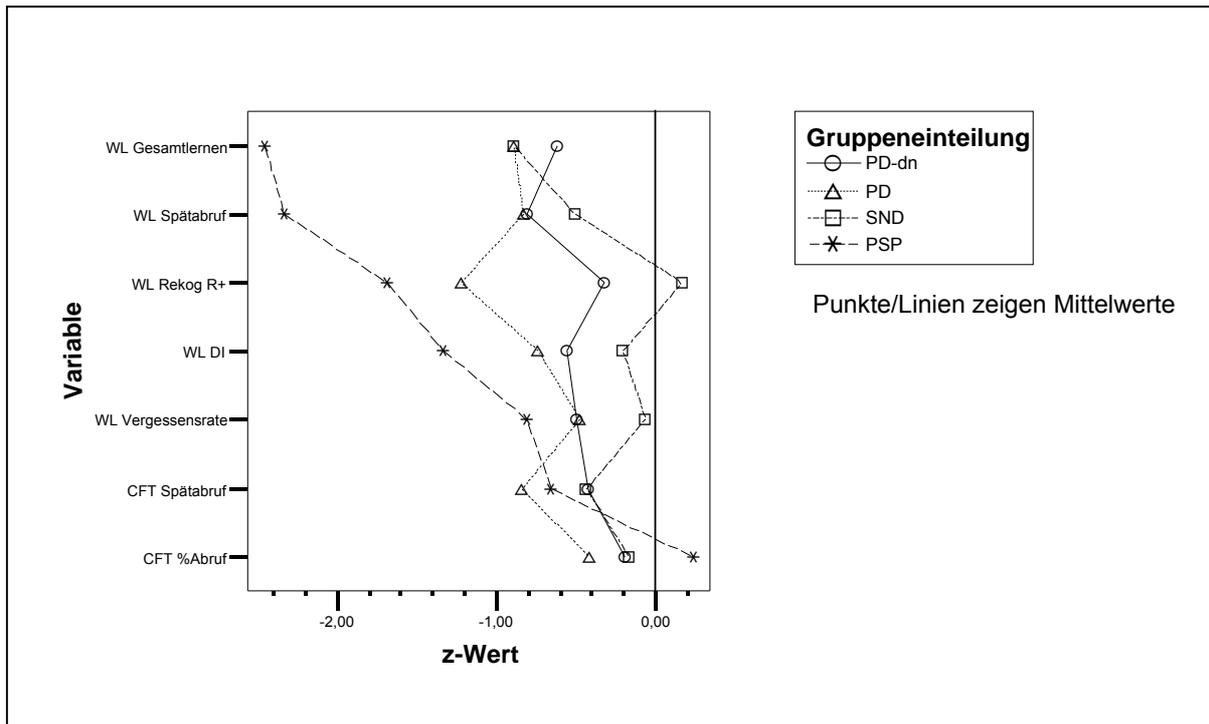


Abbildung 4-7: Verteilung der Lern- und Neugedächtnisleistungen in den vier Patientengruppen (Anmerkung: WL: Wortliste; R+: richtig Positive; DI: Diskriminabilitätsindex)

#### 4.3.2.2.4. Domäne: Visuell-räumliche und –konstruktive Funktionen

In der Domäne der visuell-räumlichen und –konstruktiven Funktionen unterschieden sich die Ergebnisse der Patientengruppen bei der mentalen Rotation (LPS-7) signifikant voneinander (Kruskal-Wallis-H-Test:  $\chi^2_{(3)}=8.94$ ;  $p=.030$ ); die PSP-Patienten waren am stärksten beeinträchtigt. Bei impliziter  $\alpha$ -Fehlerprotektion war jedoch keiner der Einzelvergleiche signifikant. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-12 dargestellt.

Bei der Kopie der Rey-Osterrieth-Figur schnitten PD- und PSP-Patienten deskriptiv am schlechtesten ab. Im räumlichen Vorstellungsvermögen (LPS-9) war die PSP-Gruppe deskriptiv am stärksten beeinträchtigt. Eine SND-Patientin konnte die Kopie der Rey-Osterrieth-Figur aufgrund starker visuo-konstruktiver Defizite nicht beenden.

Tabelle 4-12: Leistungsverteilung in den untersuchten visuell-räumlichen / -konstruktiven Funktionen für die vier Patientengruppen in Form von z-Werten

Testvariable	PD-dn		PD		SND		PSP		p
	n=16		n=15 <sup>a</sup>		n=5 <sup>b</sup>		n=5		
	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD		
CFT: Kopie	-0.96	2.18	-2.09	2.23	-1.33	3.53	-3.68	1.97	.054
LPS-7	-0.41	0.88	-0.69	0.51	0.00	1.06	-1.29	0.38	<b>.030</b>
LPS-9	-0.54	1.70	-1.32	1.76	-1.15	1.86	-2.22	0.55	.175

Anmerkung: CFT: Complex-Figure-Test; LPS: Leistungsprüfsystem

<sup>a</sup>: beim CFT liegen Daten von 14 PD-Pat. vor

<sup>b</sup>: beim CFT liegen Daten von 4 SND- Pat. vor

Signifikanzprüfung mit dem Kruskal-Wallis-H-Test; fett- und schräggedruckter p-Wert ist auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau bei zweiseitiger Testung signifikant, bei impliziter  $\alpha$ -Fehlerprotektion mit  $D_{T(crit)}$  ist kein Einzelvergleich signifikant; mittlere Rangdaten sind im

Anhang D: Tabelle D-4 verzeichnet

Die grafische z-Wert-Verteilung (siehe Abbildung 4-8) zeigt, dass die PSP-Patienten bei den visuell-räumlichen und -konstruktiven Leistungen deskriptiv insgesamt am schlechtesten abschnitten. Die Gruppe der PD-dn-Patienten war vergleichsweise am geringsten beeinträchtigt.

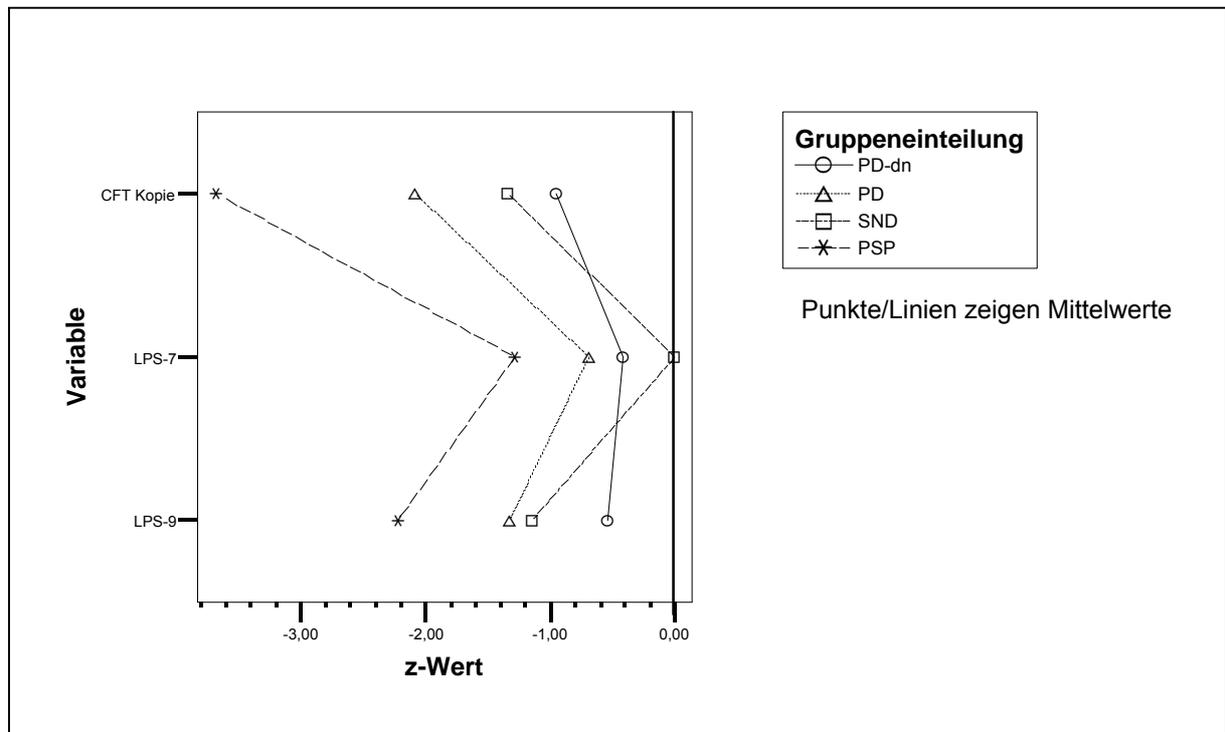


Abbildung 4-8: Verteilung der visuell-räumlichen und -konstruktiven Leistungen in den vier Patientengruppen

#### 4.3.2.2.5. Domäne: Exekutivfunktionen

Bei den Exekutivfunktionen ergab sich bei zwei Variablen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 4-13): Beim verbalen Problemlösen (LPS-5) schnitten die PSP-Patienten signifikant schlechter als die SND-Patienten ab (Kruskal-Wallis-H-Test:  $\chi^2_{(3)}=11.33$ ;  $p=.010$ ; Einzelvergleich SND – PSP:  $D_{T(crit)}=18.48$ ;  $D_{T(emp)}=20.47$ ). In formallexikalischen Wortflüssigkeitsleistungen waren die PSP-Patienten signifikant schlechter als die PD-dn- und die PD-Patienten (Kruskal-Wallis-H-Test:  $\chi^2_{(3)}=11.41$ ;  $p=.010$ ; PD-dn – PSP:  $D_{T(crit)}=17.16$ ;  $D_{T(emp)}=19.21$ ; PD – PSP:  $D_{T(crit)}=17.30$ ;  $D_{T(emp)}=18.70$ ).

In formallexikalischen Wortflüssigkeitsleistungen schnitten SND-Patienten tendenziell schlechter als die PD- und PD-dn-Patienten ab. Innerhalb der Leistungen der SND-Patienten waren die Ergebnisse deskriptiv bei semantischem Abrufkriterium besser (Wilcoxon-Test:  $Z=-1.76$ ;  $p=.125$  für exakte zweiseitige Signifikanz). Bei den PSP-Patienten war der Unterschied zwischen semantischen und formallexikalischen Wortflüssigkeitsleistungen ebenfalls nicht signifikant (Wilcoxon-Test:  $Z=-1.21$ ;  $p=.313$ ).

Tabelle 4-13: Leistungsverteilung in den untersuchten Exekutivfunktionen für die vier Patientengruppen in Form von z-Werten

Testvariable	PD-dn n=16		PD n=15 <sup>a</sup>		SND n=5 <sup>b</sup>		PSP n=5 <sup>c</sup>		p
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	
LPS-3	-0.68	1.12	-1.42	1.04	-0.50	1.20	-1.88	0.79	.069
LPS-5	-0.73	1.14	-1.69	0.95	-0.05	1.01	-2.13	0.85	<b>.010</b>
<b>Wortflüssigkeit</b>									
formallexikalisch	-0.74	1.13	-0.81	1.45	-1.60	0.61	-2.72	0.37	<b>.010</b>
semantisch	-0.65	0.95	-0.86	0.93	-1.03	0.60	-2.13	1.07	.085
Perseverationen Gesamt	-0.16	0.61	-0.41	1.35	-0.05	0.24	0.27	0.87	.476
Regelbrüche Gesamt	0.08	0.81	0.03	0.82	-0.10	0.90	-0.66	1.29	.561
<b>Wortliste</b>									
Perseverationen Gesamt	0.33	1.20	0.38	0.75	0.10	1.30	0.42	0.57	.905
Intrusionen Gesamt	-0.72	2.62	-1.29	2.80	-0.74	2.58	-1.21	1.81	.671
<b>FWT</b>									
III-II Differenz	-0.48	2.64	-1.54	2.92	-0.26	1.07	-2.98	2.14	.065
Interferenzfehler	-1.01	3.15	-2.61	4.51	-0.65	2.63	-4.88	6.37	.087
<b>MCST</b>									
Konzepte	-0.76	1.81	-0.91	1.49	-1.11	1.06	-1.02	0.64	.810
Fehler	-0.77	1.12	-1.04	1.37	-1.27	1.32	-1.29	0.82	.817
Perseverationsfehler	-1.16	2.37	-1.05	1.14	-1.60	0.88	0.06	1.34	.301

Anmerkung: FWT: Farb-Wort-Test; LPS: Leistungsprüfsystem; MCST: Modified Card Sorting Test

<sup>a</sup>: beim MCST liegen Daten von 14 PD-Patienten vor

<sup>b</sup>: beim MCST liegen Daten von 4 SND-Patienten vor

<sup>c</sup>: beim LPS-5 liegen Daten von 4 PSP-Patienten vor; beim MCST liegen Daten von 3 PSP-Patienten vor

Signifikanzprüfung mit dem Kruskal-Wallis-H-Test; fettgedruckte p-Werte sind auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau bei zweiseitiger Testung signifikant; mittlere Rangdaten sind im Anhang D: Tabelle D-5 verzeichnet

In der grafischen Darstellung der z-Wert-Verteilungen (siehe Abbildung 4-9) wird deutlich, dass bei den PSP-Patienten deskriptiv im Mittel eine erhöhte Interferenzanfälligkeit vorlag (FWT: Diff III-II sec, III Fehler); hier liegen allerdings hohe Datenstreuungen vor: Ein signifikanter Unterschied besteht nicht. Bei der Interpretation der Ergebnisse beim MCST muss berücksichtigt werden, dass nur Daten von drei PSP-Patienten vorlagen. Bei den anderen beiden Patienten musste die Bearbeitung aufgrund massiv erhöhter Perseverations- und Fehlerraten vorzeitig abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3.2.2.7, Tabelle 4-19 für ausführliche Beschreibung der Missings). Bei den in die Auswertung eingegangenen PSP-Patienten war beim MCST durchgängig die Fehlerzahl erhöht; bei einem Patienten war die Anzahl der Perseverationsfehler erhöht. Bei einer SND-Patientin wurde der MCST aufgrund ihrer eingeschränkten zeitlichen Belastbarkeit (Test am Ende der Untersuchung) nicht durchgeführt.

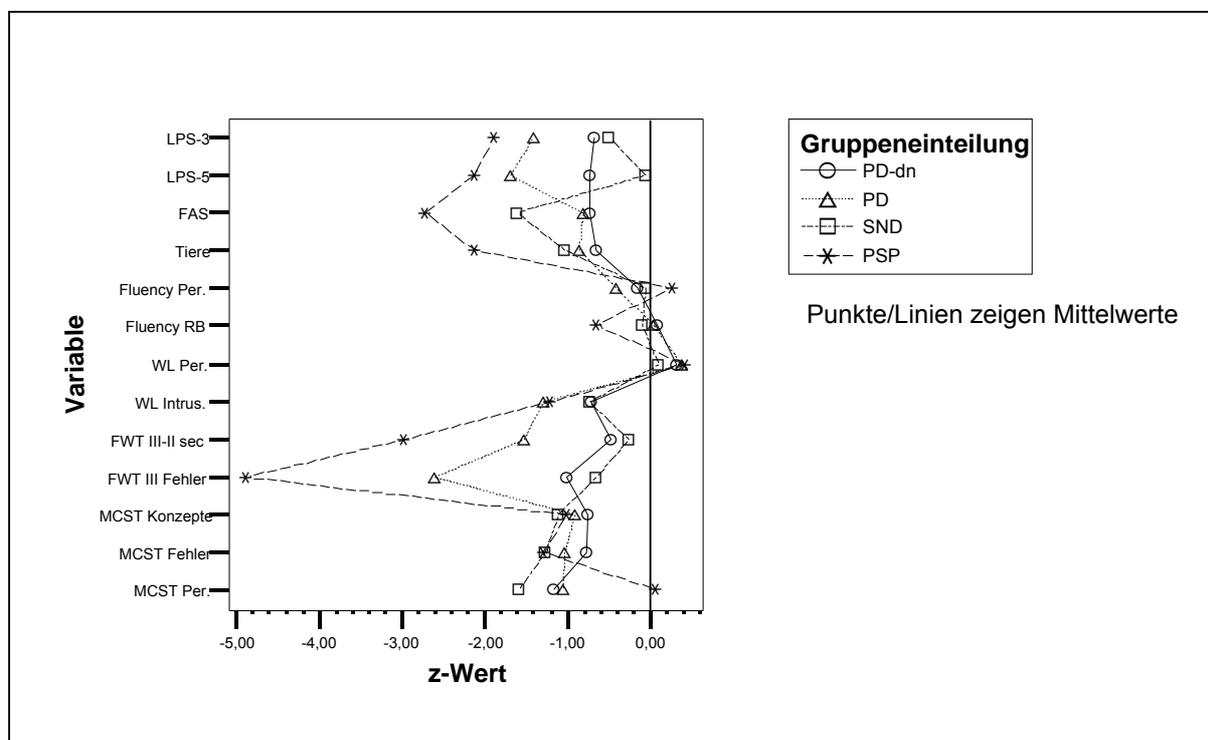


Abbildung 4-9: Verteilung der Exekutivleistungen in den vier Patientengruppen

(Anmerkung: FAS, Tiere: Gesamtleistungen formallexikalische und semantische Fluency; Per.: Perseverationen; RB: Regelbrüche; Intrus.: Intrusionen; WL: Wortliste)

Der Verlauf der formallexikalischen Wortflüssigkeitsleistungen auf Einzelbuchstabenebene für die Patientenstichproben und die Kontrollprobanden kann Anhang E entnommen werden.

#### 4.3.2.2.6. Klinische Relevanz der Beeinträchtigungen in den einzelnen neuropsychologischen Domänen

Anhand einer Daten-Dichotomisierung in „unbeeinträchtigte“ und „beeinträchtigte“ Patienten mittels des gewählten z-Wert Cut-offs von  $-1.5$  wurden die Leistungen in den neuropsychologischen Domänen auf Variablenebene erneut ausgewertet, um abzuschätzen, inwiefern die neuropsychologischen Störungsprofile eine klinische Relevanz widerspiegeln. Bei diesem Vorgehen muss darauf hingewiesen werden, dass die kleinen Stichprobengrößen der SND- und PSP-Gruppen nur eine eingeschränkte Interpretierung zulassen. Auf eine  $\alpha$ -Adjustierung wurde bei diesen Tests verzichtet, um auch klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen den einzelnen neuropsychologischen Variablen einer Domäne aufdecken zu können.

Tabelle 4-14 stellt das Pendant zu Tabelle 4-9 auf Häufigkeitsebene bzgl. der beeinträchtigten Patienten dar. Wie bei den z-Wert-Vergleichen bestanden signifikante Unterschiede der Häufigkeit einer klinisch relevanten Beeinträchtigung in den kognitiven Wahlreaktionszeiten (MD und SD). PSP-Patienten wiesen in diesem Bereich signifikant häufiger deutliche Beeinträchtigungen auf (Exakte Tests nach Fisher: Kennwert für MD: 8.31;  $p=.025$ ; Kennwert für SD: 9.05;  $p=.020$ ).

Tabelle 4-14: Aufmerksamkeitsfunktionen: Anzahl an Patienten der vier Patientengruppen mit klinisch relevanten Leistungsbeeinträchtigungen

Testvariable		PD-dn n=16 N (%)	PD n=15 <sup>a</sup> N (%)	SND n=5 N (%)	PSP n=5 <sup>b</sup> N (%)	Kennwert	p	
<b>computergestützt:</b>								
<b>Einfachreaktionszeiten (re / li)</b>								
	kognitiv	MD	5 (31)	8 (53)	3 (60)	4 (80)	4.17	.238
		SD	4 (25)	7 (47)	2 (40)	3 (60)	2.76	.436
	motorisch	MD	5 (31)	9 (60)	3 (60)	1 (20)	4.14	.260
		SD	2 (13)	5 (33)	3 (60)	3 (60)	6.48	.066
<b>Wahlreaktionszeiten (re / li)</b>								
	kognitiv	MD	2 (13)	3 (21)	2 (40)	4 (80)	8.31	<b>.025</b>
		SD	2 (13)	3 (21)	0	4 (80)	9.05	<b>.020</b>
	motorisch	MD	7 (44)	9 (64)	3 (60)	1 (25)	2.55	.482
		SD	5 (31)	4 (29)	4 (80)	2 (50)	4.58	.204
Gesamt-Fehler			3 (19)	2 (14)	1 (20)	2 (40)	1.86	.682
<b>nicht computergestützt:</b>								
FWT Lesen (Zeit)			6 (38)	7 (46)	4 (80)	3 (60)	2.96	.431

Anmerkung: als klinisch relevante Leistungsbeeinträchtigung gilt eine Leistung unter einem z-Wert von  $-1.5$ ; re / li: Reaktionszeiten über rechte und linke Hand gemittelt; FWT: Farb-Wort-Test; MD: Median; SD: Standardabweichung

<sup>a</sup>: bei Wahlreaktionen liegen Daten von 14 PD-Patienten vor

<sup>b</sup>: bei Wahlreaktionen liegen für motorische Reaktionszeiten Daten von 4 PSP-Patienten vor

Signifikanzprüfung mit dem Exakten Test nach Fisher; fettgedruckte p-Werte sind auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau bei zweiseitiger Testung signifikant

In der Domäne „Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisfunktionen“ ergaben sich auch bei Auswertung der Häufigkeitsdaten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen (siehe Tabelle 4-15). Dies war übereinstimmend mit den z-Wert-Vergleichen (siehe Tabelle 4-10).

Tabelle 4-15: Kurzzeit- / Arbeitsgedächtnisfunktionen: Anzahl an Patienten der vier Patientengruppen mit klinisch relevanten Leistungsbeeinträchtigungen

Testvariable	PD-dn n=16 N (%)	PD n=15 N (%)	SND n=5 N (%)	PSP n=5 N (%)	Kennwert	p
<b>WMS-R</b>						
Zahlenspanne vorwärts	1 (6)	3 (20)	1 (20)	1 (20)	2.16	.532
Zahlenspanne rückwärts	4 (25)	6 (40)	1 (20)	3 (60)	2.67	.477
Blockspanne vorwärts	4 (25)	2 (13)	2 (40)	3 (60)	4.60	.168
Wortliste 1. Durchgang	1 (6)	5 (33)	2 (40)	2 (40)	5.48	.102
<b>BADS Rule Shift Cards</b>						
Bearbeitungszeit Teil 2-Teil 1	2 (13)	2 (13)	0	1 (20)	1.16	>.999
Fehler in Teil 2	4 (25)	5 (33)	1 (20)	1 (20)	0.67	.953

Anmerkung: als klinisch relevante Leistungsbeeinträchtigung gilt eine Leistung unter einem z-Wert von  $-1.5$ ; BADS: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome; WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised  
Signifikanzprüfung mit dem Exakten Test nach Fisher (zweiseitige Testung)

Der Tabelle 4-16 kann entnommen werden, dass die Häufigkeitsverteilungen der beeinträchtigten Patienten zwischen den Patientengruppen beim Spätabruf der Wortliste signifikant unterschiedlich waren (Exakter Test nach Fisher: Kennwert 10.47;  $p=.010$ ). Der Vergleich mit den z-Wert-Verteilungen (siehe Tabelle 4-11) zeigt, dass die Häufigkeitsverteilung der Gesamtlernleistung nicht signifikant unterschiedlich war. Beim Spätabruf der Wortliste lagen alle PSP-Patienten unter einem z-Wert von  $-1.5$ , was als klinisch beeinträchtigt interpretiert werden kann. Im Vergleich zu den Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom waren in der SND-Gruppe ebenfalls mehr Patienten mit Abrufschwierigkeiten in der Wortliste.

Aus Tabelle 4-17 geht hervor, dass sich die Verteilungen der Patientengruppen in der Kopie der Rey-Osterrieth-Figur und im visuell-räumlichen Vorstellungsvermögen (LPS-9) signifikant unterschieden (Exakte Tests nach Fisher: CFT-Kopie: Kennwert 9.46;  $p=.016$ ; LPS-9: Kennwert 8.58;  $p=.029$ ). Bei diesen Variablen zeigte sich, dass alle PSP-Patienten relevante Beeinträchtigungen aufwiesen. Bei den PD-Patienten fielen zudem häufiger Probleme bei der Kopie der Rey-Osterrieth-Figur auf. Die z-Wert-Vergleiche (siehe Tabelle 4-12) unterschieden die Gruppen bei diesen beiden Variablen nicht signifikant voneinander.

Tabelle 4-16: Lern- und Neugedächtnisfunktionen: Anzahl an Patienten der vier Patientengruppen mit klinisch relevanten Leistungsbeeinträchtigungen

Testvariable	PD-dn n=16 N (%)	PD n=15 <sup>a</sup> N (%)	SND n=5 <sup>b</sup> N (%)	PSP n=5 N (%)	Kennwert	p
<b>Wortliste</b>						
Gesamtlernleistung	4 (25)	4 (27)	1 (20)	4 (80)	5.39	.145
Spätabruf	4 (25)	4 (27)	3 (60)	5 (100)	10.47	<b>.010</b>
Rekognitionsleistung (R+)	2 (13)	7 (47)	0	2 (40)	6.41	.079
Diskriminabilitätsindex	4 (25)	3 (19)	1 (20)	2 (40)	1.17	.863
Vergessensrate	2 (13)	1 (7)	0	0	1.13	>.999
<b>CFT</b>						
Spätabruf	4 (25)	6 (43)	1 (25)	2 (40)	1.49	.723
%-Abruf	4 (25)	5 (36)	0	2 (40)	2.19	.601

Anmerkung: als klinisch relevante Leistungsbeeinträchtigung gilt eine Leistung unter einem z-Wert von -1.5; %-Abruf: prozentuale Spätabrufleistung bezogen auf Kopie; Diskriminabilitätsindex: R+ minus Falsch Positive; CFT: Complex-Figure-Test; R+: Richtig Positive; Vergessensrate: Spätabrufleistung minus Abruf im 4. Durchgang

<sup>a</sup>: beim CFT liegen Daten von 14 PD-Pat. vor

<sup>b</sup>: beim CFT liegen Daten von 4 SND- Pat. vor

Signifikanzprüfung mit dem Exakten Test nach Fisher; der fettgedruckte p-Werte ist auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau bei zweiseitiger Testung signifikant

Tabelle 4-17: Visuell-räumliche / -konstruktive Funktionen: Anzahl an Patienten der vier Patientengruppen mit klinisch relevanten Leistungsbeeinträchtigungen

Testvariable	PD-dn n=16 N (%)	PD n=15 N (%)	SND n=5 N (%)	PSP n=5 N (%)	Kennwert	p
<b>CFT: Kopie</b>	4 (25)	9 (60)	2 (40)	5 (100)	9.64	<b>.016</b>
LPS-7	1 (6)	2 (13)	0	2 (40)	3.80	.242
LPS-9	4 (25)	6 (40)	2 (40)	5 (100)	8.58	<b>.029</b>

Anmerkung: als klinisch relevante Leistungsbeeinträchtigung gilt eine Leistung unter einem z-Wert von -1.5; CFT: Complex-Figure-Test; LPS: Leistungsprüfsystem

Signifikanzprüfung mit dem Exakten Test nach Fisher; fettgedruckte p-Werte sind auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau bei zweiseitiger Testung signifikant

Bei den Exekutivfunktionen unterschieden sich die Häufigkeitsverteilungen der beeinträchtigten Patienten beim logisch-schlussfolgernden Denken (LPS-3: Exakter Test nach Fisher: Kennwert 7.89;  $p=.040$ ), beim verbalen Problemlösen (LPS-5: Exakter Test nach Fisher: Kennwert 10.54;  $p=.008$ ) und in formallexikalischen (Exakter Test nach Fisher: Kennwert 9.57;  $p=.015$ ) sowie in semantischen Wortflüssigkeitsleistungen (Exakter Test nach Fisher: Kennwert 9.11;  $p=.018$ ) signifikant voneinander (siehe Tabelle 4-18). Beim LPS-3 wiesen deutlich mehr PSP-Patienten, in formallexikalischen Wortflüssigkeitsleistungen sogar alle PSP-Patienten Defizite auf. Beim LPS-5 fiel auf, dass keiner der SND-Patienten als beeinträchtigt klassifiziert wurde. Dies galt ebenfalls für die semantischen Wortflüssigkeitsleistungen. Eine tendenziell erhöhte Anzahl von Perseverationen bei Wortflüssigkeitsleistungen trat ausschließlich in der PD-Gruppe auf. Beim Abgleich mit den z-Wert-Vergleichen (siehe Tabelle 4-13) fällt auf, dass sich bei den Häufigkeitsverteilungen klinisch relevanter Beein-

trächtigungen nun auch bei den semantischen Wortflüssigkeitsleistungen und dem logischen Denken (LPS-3) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten.

Tabelle 4-18: Exekutivfunktionen: Anzahl an Patienten der vier Patientengruppen mit klinisch relevanten Leistungsbeeinträchtigungen

Testvariable	PD-dn n=16 N (%)	PD n=15 N (%)	SND n=5 <sup>a</sup> N (%)	PSP n=5 <sup>b</sup> N (%)	Kennwert	p
LPS-3	3 (19)	8 (53)	1 (20)	4 (80)	7.89	<b>.040</b>
LPS-5	4 (25)	10 (67)	0	3 (75)	10.54	<b>.008</b>
<b>Wortflüssigkeit</b>						
formallexikalisch	4 (25)	4 (27)	2 (40)	5 (100)	9.57	<b>.015</b>
semantisch	2 (13)	3 (20)	0	4 (80)	9.11	<b>.018</b>
Perseverationen Gesamt	0	4 (27)	0	0	5.40	.097
Regelbrüche Gesamt	1 (6)	0	0	1 (20)	3.67	.433
<b>Wortliste</b>						
Perseverationen Gesamt	4 (25)	6 (40)	1 (20)	2 (40)	3.33	.448
Intrusionen Gesamt	2 (13)	0	1 (20)	0	1.40	.734
<b>FWT</b>						
III-II Differenz	3 (19)	5 (33)	1 (20)	3 (60)	3.31	.364
Interferenzfehler	3 (19)	7 (47)	1 (20)	3 (60)	4.53	.214
<b>MCST</b>						
Konzepte	5 (31)	4 (27)	1 (25)	2 (40)	0.69	.953
Fehler	4 (25)	5 (33)	2 (50)	4 (80)	5.06	.148
Perseverationsfehler	4 (25)	7 (47)	1 (25)	2 (40)	1.95	.638

Anmerkung: als klinisch relevante Leistungsbeeinträchtigung gilt eine Leistung unter einem z-Wert von  $-1.5$ ; FWT: Farb-Wort-Test; LPS: Leistungsprüfsystem; MCST: Modified Card Sorting Test

<sup>a</sup>: beim MCST liegen Daten von 4 SND-Patienten vor

<sup>b</sup>: beim LPS-5 liegen Daten von 4 PSP-Patienten vor

Signifikanzprüfung mit dem Exakten Test nach Fisher; fettgedruckte p-Werte sind auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau bei zweiseitiger Testung signifikant

#### 4.3.2.2.7. Übersicht über Patientengruppen-Leistungsprofile

In Tabelle 4-19 ist dargestellt, wie viele Patienten insgesamt und getrennt nach Gruppen in den fünf neuropsychologischen Domänen als beeinträchtigt gelten. Als Grundlage der Dichotomisierung in „beeinträchtigt / unbeeinträchtigt“ wurde ein z-Wert von  $-1.5$  gewählt; die Kontrollstichprobe diente bei der Dichotomisierung als Normierung (siehe Abschnitt 4.2.5). Für eine ausführliche Aufschlüsselung auf Ebene der Einzelvariablen jeder neuropsychologischen Domäne wird auf den Anhang F verwiesen. Der letzten Spalte der Tabelle 4-19 kann entnommen werden, dass die Patienten am häufigsten (54%) im Bereich der Aufmerksamkeit klinisch beeinträchtigt waren. Am seltensten traten Störungen in Kurzzeit-/ Arbeitsgedächtnis- und Neugedächtnisfunktionen auf (17%).

Tabelle 4-19: Anzahl der Variablen mit Beeinträchtigungen (z-Wert&lt;-1.5) bei den vier Patientengruppen (PD-dn, PD, SND, PSP) und der Kontrollgruppe (KG) in den fünf neuropsychologischen Domänen

Domäne	Anzahl der Variablen mit z<-1.5	KG	PD-dn	PD	SND	PSP	Σ
		n=40 N (%)	n=16 N (%)	n=15 N (%)	n=5 N (%)	n=5 N (%)	Patienten N (%)
Aufmerksamkeit	0-5	38 (95)	9 (56)	7 (47)	2 (40)	1 (20)	19 (46)
	6-21	2 (5)	7 (44)	8 (53)	3 (60)	4 (80)	22 (54)
Kurzzeit-/ Arbeitsgedächtnis	0-2	39 (98)	15 (94)	11 (73)	4 (80)	4 (80)	34 (83)
	3-5	1 (3)	1 (6)	4 (27)	1 (20)	1 (20)	7 (17)
Lernen & Neugedächtnis	0-3	38 (95)	15 (94)	11 (73)	5 (100)	3 (60)	34 (83)
	4-6	2 (5)	1 (6)	4 (27)	0	2 (40)	7 (17)
visuell-räumlich /-konstruktiv	0-1	38 (95)	15 (94)	10 (67)	4 (80)	0	29 (71)
	2-3	2 (5)	1 (6)	5 (33)	1 (20)	5 (100)	12 (29)
Exekutivfunktionen	0-4	39 (98)	12 (75)	11 (73)	4 (80)	1 (20)	28 (68)
	5-9	1 (3)	4 (25)	4 (27)	1 (20)	4 (80)	13 (32)

Anmerkung: grau unterlegt sind die Patienten, die in mehr Variablen als 95% der KG als beeinträchtigt klassifiziert sind  
 Aufmerksamkeit: Missing: PD: 1 Pat.: 17 Variablen – steifer rechter Arm seit der Kindheit; PSP: 1 Pat.: 4 Variablen wegen Programm-Auswertungsfehler

Lernen + Neugedächtnis: Missing: PD: 1 Pat.: 2 Variablen (CFT) wegen Abbruchs der Kopie (zu starker Tremor); SND: 1 Pat.: 2 Variablen (CFT) wegen Abbruchs der Kopie (deutlich defizitär (nur 3 Striche))

visuell-räumlich / -konstruktiv: Bemerkung: 1 PD-Pat. mit vorzeitigem Abbruch der CFT-Kopie wegen starken Tremors, aber räumliche Zuordnungsfehler, klassifiziert als beeinträchtigt; 1 SND-Pat. mit vorzeitigem Abbruch der CFT-Kopie, Leistung deutlich defizitär, nicht bewertbar nach Kriterien, klassifiziert als beeinträchtigt

Exekutivfunktionen: Missings: PSP: 1 Pat.: 1 Variable (LPS-5) wegen Sehproblemen (verschommen); SND: 1 Pat.: 3 Variablen (MCST) wegen eingeschränkter zeitlicher Belastbarkeit nicht durchgeführt; Bemerkung: PSP: 2 Pat.: MCST: deutliche Perseverationstendenzen und Fehler, Abbruch, klassifiziert als beeinträchtigt; PD: 1 Pat.: MCST: deutliche Perseverationstendenzen und Fehler, Abbruch, klassifiziert als beeinträchtigt

Ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung der vier Patientengruppen trat in der visuell-räumlichen und -konstruktiven Domäne auf (siehe Tabelle 4-20). Hier wurden im Gegensatz zu den übrigen Patientengruppen alle PSP-Patienten als beeinträchtigt eingeschätzt (Exakter Test nach Fisher: Kennwert 15.03;  $p < .001$ ). Keiner der SND-Patienten wies Beeinträchtigungen beim „Lernen und Neugedächtnis“ auf. Eine grafische Darstellung der Verteilungen von Beeinträchtigungen über die neuropsychologischen Domänen und die Patientengruppen hinweg kann Abbildung 4-10 entnommen werden. Bei den PSP-Patienten waren prozentual die meisten Patienten, die Beeinträchtigungen in den Bereichen Aufmerksamkeit, Neugedächtnis, visuo-konstruktive Funktionen und Exekutivfunktionen aufwiesen. In der Domäne der Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisfunktionen waren die PD-Patienten prozentual am häufigsten mit Beeinträchtigungen vertreten.

Tabelle 4-20: Anzahl der Patienten mit Beeinträchtigungen (z-Wert <-1.5) in den einzelnen neuropsychologischen Domänen

Neuropsychologische Domäne	PD-dn	PD	SND	PSP	p
	n=16 N (%)	n=15 N (%)	n=5 N (%)	n=5 N (%)	
Aufmerksamkeitsfunktionen	7 (44)	8 (53)	3 (60)	4 (80)	.613
Kurzzeit- / Arbeitsgedächtnisfunktionen	1 (6)	4 (27)	1 (20)	1 (20)	.393
Lernen & Neugedächtnis	1 (6)	4 (27)	0	2 (40)	.139
visuell- räumliche / -konstruktive Funktionen	1 (6)	5 (33)	1 (20)	5 (100)	<b>&lt;.001</b>
Exekutivfunktionen	4 (25)	4 (27)	1 (20)	4 (80)	.145

Anmerkung: Signifikanzprüfung mit dem Exakten Test nach Fisher; fettgedruckter p-Wert ist auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau bei zweiseitiger Testung signifikant

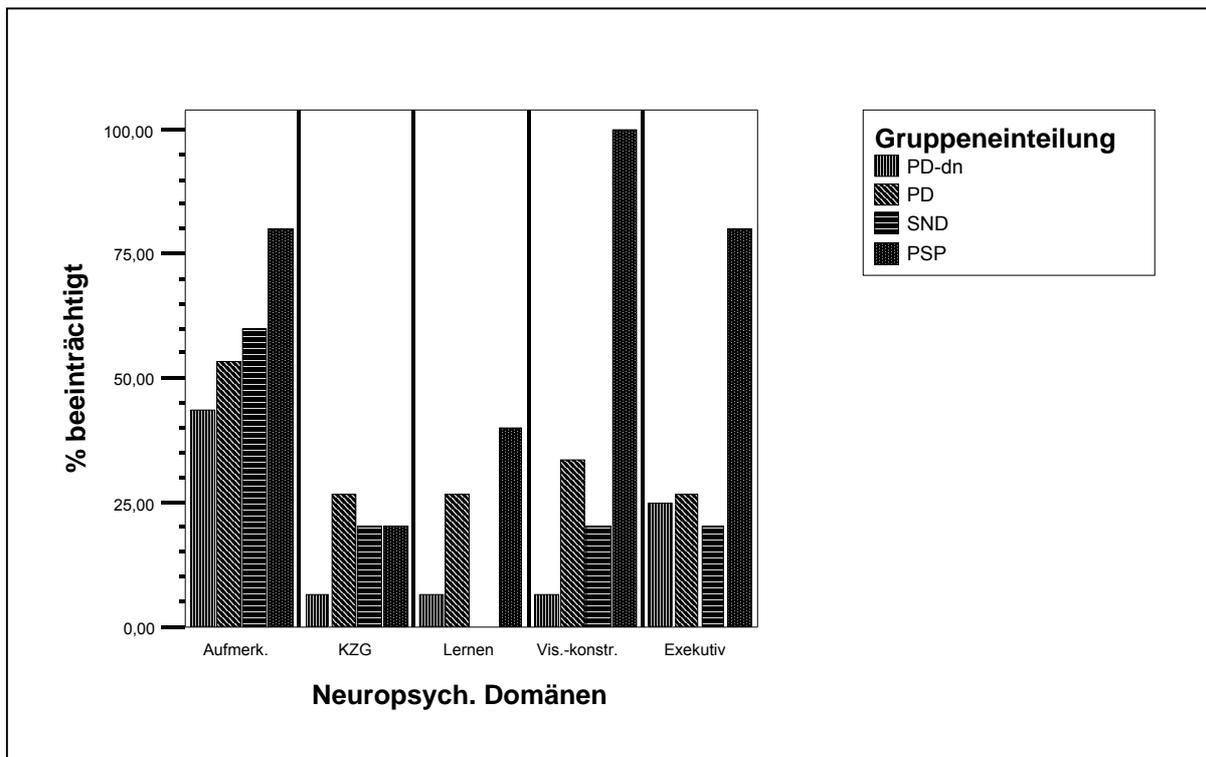


Abbildung 4-10: Darstellung der beeinträchtigten Patienten je Patientengruppe in den fünf neuropsychologischen Domänen (KZG: Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis)

Zur Identifikation bestimmter Verteilungsmuster von Beeinträchtigungen zwischen den Patientengruppen wurde eine Mehrstichproben-Konfigurationsfrequenzanalyse (-KFA, Krauth, 1993) mit exakten Tests nach Fisher auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau berechnet. Hierzu wurden die Häufigkeiten der als beeinträchtigt und unbeeinträchtigt klassifizierten Patienten auf Domänen-Ebene ausgewertet. Die KFA (siehe Anhang G) ergab zwei signifikante Konfigurationen:

- PD-dn: in allen neuropsychologischen Domänen unbeeinträchtigt ( $p=.024$ )
- PSP: in den Domänen Aufmerksamkeit, visuell-räumliche / –konstruktive, Exekutivfunktionen beeinträchtigt ( $p=.035$ )

Keine signifikanten Konfigurationen traten bei den PD- und SND-Patienten auf.

#### **4.3.2.2.8. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Patientengruppen-Vergleiche**

Im Bereich von Aufmerksamkeitsfunktionen waren PSP-Patienten am deutlichsten beeinträchtigt mit massiv verlangsamten kognitiven Wahlreaktionszeiten. Deskriptiv wiesen SND-Patienten die stärkste und PSP-Patienten die geringste motorische Verlangsamung auf. Unter höheren kognitiven Anforderungen zeigte sich bei PSP-Patienten eine deutliche Zunahme in kognitiven Reaktionszeiten, was insbesondere im Vergleich zu SND-Patienten auffällig wurde, die keinen zusätzlichen Reaktionszeitanstieg zeigten. Im Informationsverarbeitungstempo waren PSP- und SND-Patienten deskriptiv am deutlichsten verlangsamt; bei SND-Patienten konfundierte diese Leistung jedoch mit Dysarthrie-bedingten ausgeprägten Artikulationsschwierigkeiten. PD-dn-Patienten wiesen die geringsten Beeinträchtigungen in kognitiven Reaktionszeiten und im Informationsverarbeitungstempo auf.

Im Bereich von Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisleistungen unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander. Die meisten klinisch bedeutsamen Beeinträchtigungen traten hier bei PSP-Patienten in der visuell-räumlichen Merkspanne und in verbalen Arbeitsgedächtnisleistungen auf; Gruppenvergleiche waren jedoch nicht signifikant.

In Lern- und Neugedächtnisfunktionen wiesen PSP-Patienten die geringste Gesamtlernleistung in der Wortliste auf. Bei allen PSP-Patienten lagen klinisch bedeutsame verbale Spätabrufstörungen vor.

Deskriptiv waren PSP-Patienten in visuell-räumlichen und –konstruktiven Funktionen am deutlichsten beeinträchtigt. Klinisch relevante Störungen lagen bei allen PSP-Patienten bei der Kopie der Rey-Osterrieth-Figur und im räumlichen Vorstellungsvermögen vor.

Im Bereich der Exekutivfunktionen unterschieden sich die Patientengruppen hinsichtlich der Leistung im verbalen Problemlösen, wobei PSP-Patienten im Vergleich zu SND-Patienten beeinträchtigt waren. In Wortflüssigkeitsleistungen waren PSP-Patienten im Vergleich zu PD- und PD-dn-Patienten beeinträchtigt. Klinisch bedeutsame Störungen lagen bei wesentlich mehr PSP-Patienten beim logisch-schlussfolgernden Denken und in semantischen Wortflüssigkeitsleistungen vor als bei den übrigen Patientengruppen.

Konfigurationsfrequenzanalytisch wurde bei PSP-Patienten das Muster aus Defiziten in Aufmerksamkeit, visuell-räumlichen / -konstruktiven und Exekutivfunktionen signifikant. PD-dn-Patienten waren am häufigsten in keiner neuropsychologischen Domäne beeinträchtigt.

#### **4.3.2.3. „de novo“-Parkinson-Patienten prä und post L-Dopa**

Für die Fragestellung, inwiefern L-Dopa bei Parkinson-Patienten im Frühstadium einen Einfluss auf kognitive Funktionen hat, konnte ein Teil der „de novo“-Parkinson-Patienten nach 4-wöchiger Einnahme von L-Dopa mit einer Parallelversion der Untersuchungsverfahren nachuntersucht werden. Die Ergebnisse der beiden Untersuchungen (prä und post L-Dopa) sind in Tabelle 4-21 dargestellt.

Signifikante Unterschiede im absoluten und relativen Spätabruf der komplexen Figuren (Wilcoxon-Tests: CFT-Spätabruf:  $Z=-2.12$ ;  $p=.034$ ) mit besseren Leistungen post L-Dopa traten nur beim direkten Vergleich der beiden komplexen Figuren (Rey-Osterrieth- und Taylor-Figur) auf. Nach Korrektur der Taylor-Abrufleistungen mittels Regressionsgleichung (siehe Abschnitt 4.2.3.3) lag kein Unterschied in den Abrufleistungen zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten vor. Auf die Berechnung der prozentualen Abrufleistung wurde aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit verzichtet. In semantischen Wortflüssigkeitsleistungen wurde zum Ausgleich der mangelnden Parallelität der beiden semantischen Wortfelder „Tiere“ und „Supermarktartikel“ eine Korrektur der Rohwerte beim zweiten Messzeitpunkt vorgenommen (siehe Abschnitt 4.2.3.3); der Vergleich der beiden Gruppen war nicht signifikant. Es zeigte sich eine Verbesserung der depressiven Symptomatik; gemessen als Gesamtwert im Beck-Depressions-Inventars war die Ausprägung unter L-Dopa-Medikation signifikant niedriger.

Trends zeigten sich unter L-Dopa-Medikation mit diskret verbesserten Leistungen beim logisch-schlussfolgernden Denken (LPS-3) und diskret verschlechterten Leistungen beim Lesen des Farb-Wort-Tests sowie in der Anzahl der Perseverationen beim Wortlistenlernen.

Tabelle 4-21: Leistungen der „de novo“-Parkinson-Patienten ohne Medikation (T1) und vier Wochen nach L-Dopa-Gabe (T2), N=7

Neuropsychologische Domänen & Testvariablen		T1 prä		T2 post		Z	p
		M ± SD		M ± SD			
<b>Demenz-Screening:</b>							
Mini-Mental-State-Examination		28.29	1.25	28.29	1.38	-0.18	.861
<b>Aufmerksamkeit:</b>							
<i>Einfachreaktionszeiten (re + li)</i>							
kognitiv	MD	323.93	51.33	312.79	42.58	-1.18	.237
	SD	40.35	18.01	38.19	15.71	-0.85	.398
motorisch	MD	208.32	54.79	205.07	43.65	-0.17	.866
	SD	21.82	5.53	21.88	7.47	-0.17	.866
<i>Wahlreaktionszeiten (re + li)</i>							
kognitiv	MD	545.75	68.75	555.86	57.09	-0.51	.612
	SD	92.35	29.81	91.85	15.96	-0.51	.612
motorisch	MD	243.07	67.13	234.61	68.77	-0.68	.499
	SD	26.56	12.40	22.03	7.98	-1.35	.176
Gesamt-Fehler		4.57	2.07	3.43	2.88	-1.38	.167
FWT: Lesen		13.14	1.68	14.86	2.48	-1.84	.066
<b>Kurzzeit- / Arbeitsgedächtnis:</b>							
WMS-R: Zahlenspanne vorwärts		6.29	1.25	6.71	1.11	-1.73	.083
Zahlenspanne rückwärts		5.29	0.95	5.86	0.38	-1.41	.157
Blockspanne vorwärts		4.86	0.69	5.14	1.22	-0.71	.480
Wortliste: 1. Durchgang		4.71	1.11	5.29	1.38	-0.85	.395
<i>BADS Rule Shift Cards</i>							
Bearbeitungszeit Teil 2-Teil 1		12.57	10.20	10.57	6.73	-0.09	.932
Fehler in Teil 2		1.86	1.68	1.14	0.38	-0.96	.336
<b>Lernen &amp; Neugedächtnis:</b>							
Wortliste: Gesamtlernleistung		26.86	4.30	29.14	4.45	-1.02	.310
Spätabruf		5.14	2.61	5.71	1.89	-0.85	.398
Rekognitionsleistung (R+)		9.43	0.79	9.00	1.00	-0.71	.480
Diskriminabilitätsindex		7.86	2.12	8.57	1.27	-0.74	.461
Vergessensrate		-3.00	2.16	-2.71	1.80	-0.97	.332
CFT: Spätabruf		13.79	5.69	18.79	3.16	-2.12	<b>.034</b>
(korrigierte Abrufleistung)				(13.41)	(3.88)	(-0.34)	.735*
<b>Visuell-räumlich / -konstruktiv:</b>							
CFT: Kopie		29.00	7.18	30.93	2.91	-1.10	.270
LPS-7 (Mentale Rotation)		14.00	4.32	17.43	7.46	-1.63	.104
LPS-9 (Räumliche Vorstellungsfähigkeit)		20.14	10.14	19.86	11.01	-0.54	.589

Legende: am Ende der Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 4-21: Leistungen der „de novo“-Parkinson-Patienten ohne Medikation (T1) und vier Wochen nach L-Dopa-Gabe (T2), N=7

Neuropsychologische Domänen & Testvariablen	T1 prä		T2 post		Z	p
	M ± SD		M ± SD			
<b>Exekutivfunktionen:</b>						
LPS-3 (Logisches Denken)	20.00	4.32	23.29	6.82	-1.95	.051
LPS-5 (Verbales Problemlösen)	19.71	8.69	19.71	9.48	-0.26	.798
<i>Wortflüssigkeit</i>						
formalexikalisch	34.29	11.94	33.57	11.01	-0.32	.752
semantisch (korrigierte Rohwerte)	23.29	6.97	25.43 (23.43)	6.16	-2.00 (-0.14)	<b>.046</b> .892*
Gesamt Perseverationen	1.57	1.27	1.86	2.27	-0.32	.752
Gesamt Regelbrüche	0.43	0.79	0.57	0.53	-0.38	.705
<i>Wortliste:</i> Perseverationen	0.43	0.53	1.57	1.81	-1.84	.066
Intrusionen	1.71	2.98	1.57	1.81	-0.17	.865
<i>FWT:</i> III-II Differenz	24.71	23.10	21.00	17.36	-1.15	.249
Interferenz-Fehler	1.43	2.94	1.57	2.23	-0.27	.785
<b>Depression:</b>						
BDI	11.86	6.07	7.43	3.87	-2.02	<b>.043</b>

Anmerkung: re / li: Reaktionszeiten über rechte und linke Hand gemittelt; %-Abruf: prozentuale Spätabrufleistung bezogen auf Kopie; Diskriminabilitätsindex: R+ minus Falsch Positive; BADS: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome; BDI: Beck-Depressions-Inventar; CFT: Complex-Figure-Test; FWT: Farb-Wort-Test; LPS: Leistungsprüfsystem; R+: Richtig Positive; MCST: Modified Card Sorting Test; Vergessensrate: Spätabrufleistung minus Abruf im 4. Durchgang; WMS-R: Wechsler-Memory-Scale Revised

\*: T2: Mittelwert beruht auf korrigierten Rohwerten

Signifikanzprüfung mit dem Wilcoxon-Test; fettgedruckte p-Werte sind auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau bei zweiseitiger Testung signifikant

Abbildung 4-11 sind die Reaktionszeitverläufe bei Einfach- und Wahlreaktionen aller Stichproben getrennt nach Entscheidungs- und Bewegungszeiten zu entnehmen. Die Auswertung der „de novo“-PD-Patientengruppe (N=7) mit und ohne L-Dopa zeigt, dass bzgl. der Entscheidungszeiten keine Veränderungen durch L-Dopa zu beobachten waren. Bei den motorischen Reaktionszeiten (Bewegungszeiten) konnte unter Wahlreaktionsbedingungen eine diskrete, wenn auch nicht signifikante Abnahme der Reaktionszeiten gemessen werden (Wilcoxon-Test:  $Z=-0.68$ ;  $p=.499$ ). Bei den Entscheidungszeiten (linke Hälfte der Abbildung) unterschieden sich Einfach- und Wahlreaktionen signifikant bei allen Patientengruppen (Wilcoxon-Tests: alle  $p<.05$ ). Bei den Bewegungszeiten wurden Wilcoxon-Tests für die Kontrollstichprobe ( $Z=-4.03$ ;  $p<.001$ ), die PD-dn-Patienten (ohne L-Dopa:  $Z=-2.20$ ;  $p=.028$ ) und die PD-Patienten ( $Z=-2.10$ ;  $p=.035$ ) signifikant, d.h. der Reaktionszeitunterschied zwischen Einfach- und Wahlreaktionen war bzgl. der motorischen Komponente signifikant. PSP-, SND- und PD-dn-Patienten post L-Dopa unterschieden sich nicht signifikant innerhalb ihrer motorischen Einfach- und Wahlreaktionen.

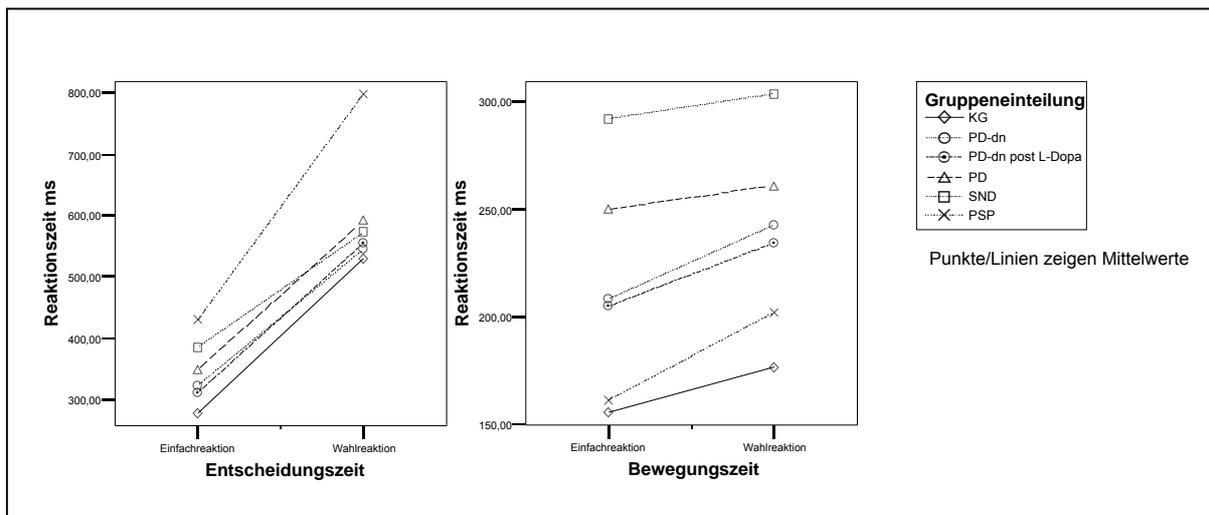


Abbildung 4-11: Zusammenfassende Darstellung der Reaktionszeitverläufe bei Einfach- und Wahreaktionen getrennt nach Entscheidungs- und Bewegungszeiten für alle Stichproben (über rechte und linke Hand gemittelt); PD-dn-Patienten entsprechen den Individuen der PD-dn post L-Dopa-Gruppe (N=7)

#### 4.3.3. Untersuchung von Einflussfaktoren

Im Folgenden werden die Untersuchungen zu verschiedenen Einflussfaktoren auf die neuropsychologischen Testwerte dargestellt. Es werden für die Variablen Zusammenhänge zu neuropsychologischen Testleistungen berechnet, die einen signifikanten Unterschied in demographischen und klinischen Variablen ausmachten. Zudem werden ausgewählte Parameter untersucht, die einen Einfluss auf die Interpretation der neuropsychologischen Leistungsprofile haben können.

##### 4.3.3.1. Einfluss demographischer und klinischer Variablen auf neuropsychologische Testwerte

###### Einfluss der Berufsbildung

Da in der Kontrollstichprobe mehr Personen mit einer mittleren Beamtenlaufbahn (inklusive Angestellte und Akademiker) und in der Patientengruppe mehr gelernte Handwerker bzw. Facharbeiter waren, unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant voneinander. Korrelationen gerechnet über alle Kontrollprobanden und Patienten ergaben bei einem Bonferoni-korrigierten  $\alpha$ -Niveau von  $\alpha' = \alpha/39$  signifikante Ergebnisse für das räumliche Vorstellungsvermögen (LPS-9:  $r = .43$ ;  $p < .001$ ), das logisch-schlussfolgernde Denken (LPS-3:  $r = .49$ ;  $p < .001$ ), das verbale Problemlösen (LPS-5:  $r = .42$ ;  $p < .001$ ) und für semantische Wortflüssigkeitsleistungen ( $r = .36$ ;  $p < .001$ ). Bei diesen Variablen war eine höhere Berufsbildung

mit besseren Leistungen assoziiert. Ferner unterliefen Probanden mit höherem beruflichen Bildungsniveau weniger Fehler im Modified Card Sorting Test ( $r=-.40$ ;  $p<.001$ ). Die Varianzaufklärung der dargestellten Korrelationskoeffizienten mit Werten bis  $.50$  ist allerdings als gering einzustufen (Bühl & Zöfel, 2000). Bei der getrennten Auswertung von Kontrollprobanden und Patienten ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Berufsbildung und neuropsychologischen Variablen.

Die Variablen, die signifikante Korrelationen mit der Berufsbildung aufwiesen, wurden erneut analysiert. Diesmal wurden die z-Werte der Patientenvariablen so gebildet, dass sie auf Mittelwerten und Standardabweichungen der Probanden der Kontrollstichprobe basierten, die nicht einen höheren oder mittleren Beamtenstatus gehabt hatten. Da sich nunmehr kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Berufsbildung zeigte (Exakter Test nach Fisher: Kennwert=6.42;  $p=.058$ ), wurden die Patientendaten anhand der neu gebildeten z-Werte ausgewertet. Mit der im z-Wert-Vergleich zwischen den Patientengruppen signifikant unterschiedlichen Variable (LPS-5: verbales Problemlösen) wurde erneut ein Kruskal-Wallis-H-Test gerechnet. Dieser Vergleich blieb weiterhin signifikant (Kruskal-Wallis-H-Test:  $\chi^2_{(3)}=11.33$ ;  $p=.010$ ). Es wurde jedoch kein Einzelvergleich signifikant. Bei der Dichotomisierung der Variablen der Patienten in beeinträchtigt / nicht beeinträchtigt anhand des z-Wert Cut-offs von  $-1.5$  unterschieden sich die Patientengruppen signifikant im LPS-5 (Exakter Test nach Fisher: Kennwert=14.53;  $p<.001$ ) und in der semantischen Wortflüssigkeit (Exakter Test nach Fisher: Kennwert=11.52;  $p=.002$ ). Unter Korrektur des Berufsbildungsniveaus waren die beiden Variablen LPS-9 (räumliches Vorstellungsvermögen) und LPS-3 (logisch-schlussfolgerndes Denken) beim Vergleich der dichotomisierten z-Werte nicht mehr signifikant.

Zusammenfassend ergaben sich fünf Variablen, bei denen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Bildungsniveau und Leistung bestand. Bei erneuter Auswertung der Patientendaten mit der Bildungsniveau-angepassten Kontrollstichprobe zeigte sich, dass die Patientengruppenunterschiede in z-Wert-Vergleichen weiterhin für verbale Problemlöseleistungen signifikant waren. Bei den dichotomisierten Häufigkeitsdaten (z-Werte  $<-1.5$ ) waren jedoch nach Bildungskorrektur im räumlichen Vorstellungsvermögen und im logisch-schlussfolgernden Denken keine Unterschiede mehr nachweisbar. In den Variablen „verbales Problemlösen“ und „semantische Wortflüssigkeitsleistungen“ waren die Häufigkeitsverteilungen der als beeinträchtigt klassifizierten Patienten auch nach Bildungskorrektur weiterhin signifikant.

### **Einfluss der Depressivität**

Da sich die Kontrollstichprobe signifikant von der Gesamt-Patientengruppe hinsichtlich des Ausmaßes einer depressiven Symptomatik unterschied, da mehr Patienten eine depressive Symptomatik schilderten, wurden Korrelationen zu den neuropsychologischen Variablen gerechnet.

Für das Gesamtkollektiv der Patienten ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Median der kognitiven Einfachreaktionszeit und dem Ausmaß einer depressiven Symptomatik ( $r=.48$ ;  $p<.001$  für ein Bonferoni-korrigiertes  $\alpha'=.001$ ). Diese Korrelation ist jedoch mit großer Vorsicht zu interpretieren, da die PSP-Patienten sowohl die stärkste psychomotorische Verlangsamung (insbesondere bei kognitiven Reaktionszeiten) als auch die am stärksten ausgeprägte depressive Symptomatik aufwiesen. Vier der fünf PSP-Patienten hatten BDI-Werte  $>19$ . Bei drei der fünf PSP-Patienten traten deutlich verlangsamte kognitive Einfachreaktionszeiten (z-Werte  $<-3.6$ ) zusammen mit hohen BDI-Werten auf. Eine Auswertung des Zusammenhangs zwischen motorischer (Hoehn-und-Yahr-Stadium) und depressiver Symptomatik zeigte eine signifikante Korrelation ( $r=.65$ ;  $p<.001$ ).

### **Einfluss des Schweregrades der motorischen Symptomatik**

Die Patientengruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich des Schweregrades der motorischen Symptomatik gemessen mit der Hoehn-und-Yahr-Skala. Dieser Unterschied war auf die Gruppenvergleiche zwischen PD-dn- und SND-Patienten sowie zwischen PD-dn- und PSP-Patienten zurückzuführen, wobei SND- und PSP-Patienten am schwersten beeinträchtigt waren. Um abzuschätzen, inwiefern die signifikant unterschiedlich ausgeprägten motorischen Beeinträchtigungen der verschiedenen Patientengruppen einen Einfluss auf die neuropsychologischen Variablen hatten, wurden Korrelationen berechnet. Der Zusammenhang zwischen motorischer Beeinträchtigung und der Kopie der Rey-Osterrieth-Figur war signifikant ( $r=-.49$ ;  $p<.001$ ). Das heißt eine zunehmende Schwere der motorischen Symptomatik (Hoehn-und-Yahr-Stadium) war mit geringerer Leistung im Abzeichnen verbunden. Mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-.49$  war dieser Zusammenhang jedoch eher gering ausgeprägt.

Ein Vergleich der neuropsychologischen Leistungsprofile der PD-Patienten entsprechend der Dominanztypen nach Kardinalsymptomen war nicht möglich, da nur bei zwei Patienten eine Tremor-dominante Symptomatik vorlag. Zehn Patienten entsprachen dem akinetisch-rigiden Typ, 11 Patienten hatten eine Tremor-Rigor-Symptomatik oder stellten den Äquivalenz-Typ dar.

### **Einfluss der Krankheitsdauer**

Einen signifikanten Gruppenunterschied gab es bzgl. der Krankheitsdauer mit einer kurzen Erkrankungsdauer bei den PD-dn-Patienten und der längsten Erkrankungsdauer bei den PD-Patienten. Korrelationsberechnungen zwischen Erkrankungsdauer und neuropsychologischen Testvariablen ergaben keine signifikanten Zusammenhänge (alle  $p>.001$ ).

#### **4.3.3.2. Geschlechtsspezifische neuropsychologische Leistungsprofile**

Eine Analyse hinsichtlich Geschlechtsunterschieden in den neuropsychologischen Profilen wurde vorgenommen, um einen eventuellen Effekt aufdecken zu können, da die Gruppe der PSP-Patienten ausschließlich aus Männern bestand. Die Analyse wurde mittels multipler t-Tests vorgenommen. Zeigte sich im Levene-Test eine Varianzeninhomogenität der zu vergleichenden Stichproben, wurden Mann-Whitney-U-Tests bei der entsprechenden Variable durchgeführt, da die Stichprobenumfänge zudem ungleich waren.

Diese Analyse mittels Auswertung der Kontrollstichprobe ergab folgende signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 4-22): Der t-Test (zweiseitige Testung) der motorischen Wahlreaktionen (MD) zeigte, dass Männer signifikant schneller reagierten als Frauen. Beim Wortlistenlernen schnitten Männer in der Trefferquote bei der Rekognition und in der absoluten Rekognitionsleistung signifikant schlechter als Frauen ab. Die Anzahl der Perseverationen im Modified Card Sorting Test war bei Männern signifikant höher als bei Frauen. Eine  $\alpha$ -Adjustierung wurde nicht vorgenommen, da es nicht um die Überprüfung einer Gesamthypothese, sondern vielmehr um Unterschiede auf Einzelvariablenebene ging.

Beim Vergleich der reinen Männergruppe der PSP-Patienten mit der gemischten Kontrollstichprobe fällt demnach die Bewertung der motorischen Wahlreaktionszeit zugunsten der PSP-Patienten aus. Die beiden Variablen der Rekognitionsleistung beim Wortlistenlernen und das Maß für die Perseverationsneigung beim MCST müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da hier der Frauenanteil der Kontrollstichprobe die bessere Leistung erbrachte. Bezüglich der Perseverationsneigung beim MCST muss jedoch angemerkt werden, dass die Leistung der PSP-Patienten hierbei dichotomisiert war: Entweder musste der Test aufgrund deutlich erhöhter Perseverationstendenzen abgebrochen werden oder die Patienten machten so gut wie keine Perseverationsfehler.

Werden die Rohwerte in der Rekognitionsleistung der PSP-Patienten nur mit den Werten der Männer-Kontrollstichprobe in z-Werte umgerechnet, verbessern sich diese diskret (Rekognitionsleistung (R+)  $M=-0.97$ ;  $SD=1.77$ ; Diskriminabilitätsindex:  $M=-0.73$ ;  $SD=1.61$ ; vergleiche Tabelle 4-11). Der gewählte Cut-off von  $z=-1.5$  führt weiterhin bei 2 PSP-Patienten dazu, dass diese als klinisch beeinträchtigt klassifiziert werden. Somit hat der Geschlechtsunterschied in den verbalen Rekognitionsleistungen der Kontrollstichprobe nicht zu einer Verfälschung der Beeinträchtigungen der PSP-Patienten geführt.

Tabelle 4-22: Vergleich der Leistungen in den neuropsychologischen Variablen der Kontrollgruppe zwischen Männern und Frauen

Neuropsychologische Domänen & Testvariablen		Männer n=19 M ± SD		Frauen n=21 M ± SD		T	p	
<b>Aufmerksamkeit:</b>								
<i>Einfachreaktionszeiten (re + li)</i>								
	kognitiv	MD	280.28	43.51	278.49	35.48	0.14	.887
		SD	35.48	35.48	32.99	13.47	0.59	.560
	motorisch	MD	144.03	42.93	165.96	42.43	-1.62	.113
		SD	17.62	6.56	20.19	7.41	-1.16	.255
<i>Wahlreaktionszeiten (re + li)</i>								
	kognitiv	MD	527.29	62.53	532.13	76.38	-0.22	.829
		SD	87.01	20.72	103.67	45.84	-1.46	.154
	motorisch	MD	161.13	50.35	190.82	38.79	-2.10	<b>.042</b>
		SD	18.55	10.19	21.82	6.78	-1.21	.235
Gesamt-Fehler			1.89	1.10	2.81	2.32	[U=156.5]	.232*
FWT: Lesen (sec)			12.16	1.17	12.71	1.98	[U=160.5]	.272*
<b>Kurzzeit- / Arbeitsgedächtnis:</b>								
WMS-R: Zahlenspanne vorwärts			7.42	1.98	7.00	1.64	0.73	.467
Zahlenspanne rückwärts			6.21	1.18	6.29	1.42	-0.18	.857
Blockspanne vorwärts			5.11	0.57	4.95	0.59	0.83	.410
Wortliste: 1. Durchgang			5.37	1.42	5.76	1.26	-0.93	.360
<i>BADS Rule Shift Cards</i>								
Bearbeitungszeit Teil 2-Teil 1 (sec)			9.84	7.33	13.00	9.62	-1.16	.254
Fehler in Teil 2			1.47	1.58	1.38	1.20	0.21	.835
<b>Lernen &amp; Neugedächtnis:</b>								
Wortliste: Gesamtlernleistung			28.42	5.16	30.95	3.44	-1.84	.073
Spätabruf			6.68	2.24	7.19	1.47	[U=179]	.572*
Rekognitionsleistung (R+)			9.32	1.16	9.95	0.22	[U=134]	<b>.011*</b>
Diskriminabilitätsindex			8.74	1.56	9.71	0.56	[U=129.5]	<b>.028*</b>
Vergessensrate			-1.68	1.83	-1.71	1.42	0.06	.954
CFT: Spätabruf			14.68	4.96	15.24	4.81	-0.36	.722
% -Abruf			45.95	14.40	49.17	14.45	-0.71	.484
<b>Visuell-räumlich / -konstruktiv:</b>								
CFT: Kopie			31.82	2.10	30.88	2.94	1.15	.259
LPS-7 (Mentale Rotation)			17.16	7.09	17.67	5.19	-0.26	.796
LPS-9 (Räumliche Vorstellungsfähigkeit)			24.63	4.62	24.41	4.81	0.33	.746

Legende: am Ende der Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 4-22: Vergleich der Leistungen in den neuropsychologischen Variablen der Kontrollgruppe zwischen Männern und Frauen

Neuropsychologische Domänen & Testvariablen	Männer n=19 M ± SD		Frauen n=21 M ± SD		T	p
<b>Exekutivfunktionen:</b>						
LPS-3 Logisches Denken	22.16	4.60	22.29	4.50	-0.09	.930
LPS-5 Verbales Problemlösen	26.26	9.99	28.48	6.81	-0.83	.141
<i>Wortflüssigkeit</i>						
formalexikalisch	35.74	9.55	38.86	7.58	-1.15	.257
semantisch	25.58	7.30	25.90	5.96	-0.16	.877
Gesamt Perseverationen	1.89	2.35	1.52	1.36	[U=164]	.320*
Gesamt Regelbrüche	0.95	1.31	1.14	1.59	-0.42	.676
<i>Wortliste: Perseverationen</i>						
Intrusionen	0.74	0.99	0.43	0.68	1.16	.254
<i>FWT: III-II Differenz (sec)</i>						
Interferenz-Fehler	18.63	4.13	20.10	7.52	[U=187]	.734*
	0.47	0.70	0.43	0.98	0.17	.869
<i>MCST</i>						
Konzepte	5.00	1.05	5.48	0.68	-1.72	.095
Fehler	7.68	3.83	5.95	3.09	1.58	.122
Perseverationsfehler	2.53	2.34	1.14	1.80	2.11	<b>.042</b>

Anmerkung: re / li: Reaktionszeiten über rechte und linke Hand gemittelt; %-Abruf: prozentuale Spätabrufleistung bezogen auf Kopie; Diskriminabilitätsindex: R+ minus Falsch Positive; BADS: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome; CFT: Complex-Figure-Test; FWT: Farb-Wort-Test; LPS: Leistungsprüfsystem; R+: Richtig Positive; MCST: Modified Card Sorting Test; Vergessensrate: Spätabrufleistung minus Abruf im 4. Durchgang; WMS-R: Wechsler-Memory-Scale Revised  
Signifikanzprüfung mit t-Tests und Mann-Whitney-U-Tests (mit \* gekennzeichnet); fettgedruckte p-Werte sind auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau bei zweiseitiger Testung signifikant

#### 4.3.3.3. Differenzierung der Hemiparkinson-Patienten

Um zu prüfen, ob spezifische Testprofilunterschiede insbesondere in Hinblick auf verbale und nonverbale Funktionen bestanden, wurde eine Analyse von zehn Hemiparkinson-Patienten (HP) durchgeführt, je fünf rechts betonte HP-Patienten (R-HP) und links betonte HP-Patienten (L-HP) (siehe Tabelle 4-23). Die Krankheitsdauer der L-HP-Patienten war signifikant länger (Kolmogorov-Smirnov-Test:  $Z=1.58$ ;  $p=.013$ ), wenn auch alle Patienten ein Hoehn-und-Yahr-Stadium von 1 aufwiesen. Es zeigte sich, dass die L-HP-Patienten insgesamt schlechtere Leistungen aufwiesen, auch bzw. insbesondere bei den verbalen Anforderungen. Beim ersten Durchgang des Wortlistenlernens schnitten die L-HP-Patienten signifikant schlechter als die R-HP-Patienten ab (Mann-Whitney-U-Test:  $U=0.00$ ;  $p=.006$ ). Ebenfalls signifikant schlechtere Leistungen fielen hierbei in der Gesamtlernleistung ( $U=0.00$ ;  $p=.009$ ) und im Spätabruf auf ( $U=2.00$ ;  $p=.026$ ). Im räumlichen Vorstellungsvermögen (LPS-9) erbrachten ebenfalls die L-HP-Patienten signifikant schlechtere Leistungen ( $U=2.50$ ;  $p=.036$ ). Die R-HP-Patienten waren in allen verbalen Tests mit z-Werten  $>-1$  unbeeinträchtigt. Eine  $\alpha$ -Adjustierung wurde nicht vorgenommen, da es um die Unterscheidung der beiden Hemiparkinson-Gruppen auf Einzelvariablenebene ging.

Tabelle 4-23: Vergleich von je fünf Parkinson-Patienten mit Hemisymptomatik (2 PD, 8 PD-dn; Hoehn- und-Yahr-Stadium: 1); Testwertvergleiche basieren auf z-Werten (M, SD)

	R-HP n=5	L-HP n=5	Statistischer Kennwert	p
Alter	65.46 ± 9.88	64.46 ± 4.48	U=12.00	.917
Geschlecht	F: 3; M: 2	F: 2; M: 3	---	---
Schulbildung (Jahre)	8.80 ± 1.10	8.40 ± 0.89	U=10.00	.513
Krankheits-Dauer (Jahre)	0.40 ± 0.14	2.20 ± 1.10	Z=1.58	<b>.013*</b>
BDI	8.60 ± 8.68	6.40 ± 4.22	U=10.50	.674
<b>Verbale Tests</b>				
<i>WMS-R: Zahlenspanne:</i>				
vorwärts	-0.56 ± 0.99	0.00 ± 0.61	U=8.50	.395
rückwärts	-0.81 ± 0.34	-0.81 ± 1.00	U=11.50	.822
LPS 5	-0.93 ± 1.10	-1.88 ± 0.67	U=6.00	.169
<i>Wortliste:</i>				
Durchgang 1	-0.28 ± 0.33	-1.63 ± 0.41	U=0.00	<b>.006</b>
Gesamtlernleistung	0.11 ± 0.56	-1.69 ± 0.29	U=0.00	<b>.009</b>
Spätabruf	-0.80 ± 0.70	-1.79 ± 0.97	U=2.00	<b>.026</b>
Rekognition R+	0.41 ± 0.00	-0.52 ± 0.97	U=5.00	.053
FAS Gesamt	-0.30 ± 1.12	-1.09 ± 1.08	U=7.50	.293
Tiere Gesamt	-0.60 ± 0.96	-1.15 ± 0.25	U=9.00	.458
<b>Nonverbale Tests</b>				
Blockspanne vorwärts	-0.40 ± 1.44	-0.05 ± 1.22	U=10.50	.650
<i>CFT:</i>				
Kopie	0.37 ± 0.40	-2.06 ± 3.02	U=4.00	.075
Abruf	-0.47 ± 1.31	-0.93 ± 1.04	U=11.00	.754
%-Abruf	-0.59 ± 1.36	-0.34 ± 1.34	U=12.00	.917
LPS 3	-0.23 ± 1.61	-1.21 ± 0.87	U=6.00	.172
LPS 7	-0.30 ± 1.25	-0.63 ± 0.93	U=10.00	.599
LPS 9	0.56 ± 0.80	-1.92 ± 1.78	U=2.50	<b>.036</b>
MCST: Konzepte	-0.28 ± 0.79	-2.22 ± 2.10	U=4.50	.167

Anmerkung: %-Abruf: prozentuale Spätabrufleistung bezogen auf Kopie CFT: Complex-Figure-Test; L-HP: links betont; LPS: Leistungsprüfungssystem; R+: Richtig Positive; R-HP: rechts betont; MCST: Modified Card Sorting Test; WMS-R: Wechsler-Memory-Scale Revised

\*: Kolmogorov-Smirnov-Test; alle anderen Signifikanzprüfungen mit Mann-Whitney-U-Tests; fettgedruckte p-Werte sind auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau bei zweiseitiger Testung signifikant

Um abzuschätzen, inwiefern eine Seitenbetonung der motorischen Symptomatik bei idiopathischem Parkinsonsyndrom einen Einfluss auf die Reaktionszeiten hat, wurde mit den eindeutig zuzuordnenden Patienten mit klinischer Hemisymptomatik eine gesonderte Auswertung der Einfachreaktionsdaten vorgenommen (siehe Tabelle 4-24). Kein Einfluss der Seitensymptomatik zeigte sich bei der kognitiven Reaktionszeit (Wilcoxon-Test: R-HP: Z=-0.73; p=.281; L-HP: Z=-1.35; p=.109). Bei den motorischen Reaktionszeiten fielen die Ergebnisse jedoch jeweils zuungunsten der stärker betroffenen Körperseite auf. Bei R-HP-Patienten waren motorische Reaktionen der rechten Hand signifikant langsamer als die der linken (Wilcoxon-Test: Z=-2.20; p=.016); bei den L-HP-Patienten waren die motorischen Re-

aktionen der linken Hand signifikant langsamer als die der rechten (Wilcoxon-Test:  $Z=-2.10$ ;  $p=.016$ ).

Tabelle 4-24: Einfachreaktionszeiten der HP-Patienten (PD und PD-dn)

betonte Körperseite		kognitiv				p	motorisch				p
		rechts		links			rechts		links		
		M	SD	M	SD		M	SD	M	SD	
R-HP	(N=6)	304.75	33.43	313.08	59.52	.281	212.91	25.33	167.83	32.64	<b>.016</b>
L-HP	(N=8)	318.56	43.98	356.56	97.23	.109	204.94	63.88	233.13	65.21	<b>.016</b>

Anmerkung: HP: Hemiparkinson; Signifikanzprüfung mit dem Wilcoxon-Test auf dem Bonferoni-korrigierten  $\alpha$ -Niveau  $\alpha'=\alpha/m$  bei  $m=2$ ; fettgedruckte p-Werte sind bei  $\alpha'=.025$  bei einseitiger Testung signifikant

Abbildung 4-12 ist die grafische Darstellung der Einfachreaktionszeiten zu entnehmen. Zwischen den beiden HP-Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Reaktionszeiten (Mann-Whitney-U-Tests: alle  $p>.05$ ). Einer gemeinsamen Auswertung war demnach nichts entgegen zu setzen.

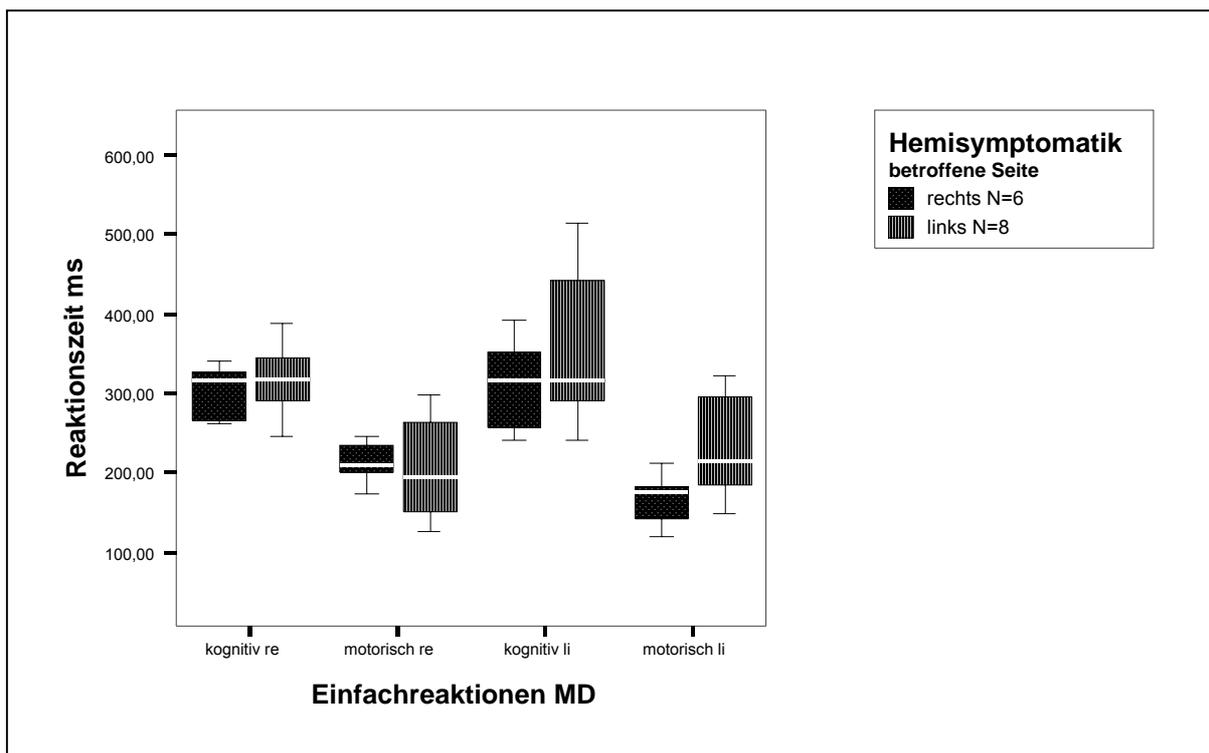


Abbildung 4-12: Reaktionszeitmediane bei Einfachreaktionen der HP-Patienten

(Erklärung: Boxplot: Box: 25. bis 75. Perzentil mit Median-Strich; Signifikanzprüfung mit Mann-Whitney-U-Tests; alle  $p>.05$ )

#### **4.3.4. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse**

Im Folgenden werden, wenn nicht anders erwähnt, die signifikanten Ergebnisse der Studie dargestellt. In der vorliegenden Studie wurden 41 Patienten mit akinetisch-rigider Parkinsonsymptomatik sowie 40 Kontrollprobanden hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit in den fünf neuropsychologischen Domänen Aufmerksamkeit (Einfach- und Wahlreaktionen, Unterscheidung in kognitive und motorische Komponente der Reaktion, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit), Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisfunktionen, Lernen und Neuge-dächtnisfunktionen, visuell-räumliche und –konstruktive Funktionen sowie Exekutivfunktionen (Konzeptbildung, schlussfolgerndes Denken, spontane Flexibilitätsleistungen, Interferenzkontrolle, Umstellungsfähigkeit) untersucht.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt so, dass zunächst Vergleiche zwischen Kontrollstichprobe und Gesamt-Patientenkollektiv in demographischen Variablen und in den einzelnen neuropsychologischen Domänen und anschließend die Patientenvergleiche dargestellt werden, hier erst in klinischen Variablen und einzelnen neuropsychologischen Domänen, dann in Form von Domänenprofilen.

#### **Vergleiche zwischen Kontrollstichprobe und Patienten**

Kontroll- und Patientenstichprobe waren bezüglich des Alters, der Geschlechterverteilung und Händigkeit nicht verschieden. Die Altersmittelwerte lagen bei 62 Jahren für die Kontrollstichprobe und bei 64 Jahren für die Patienten. Die Gruppen unterschieden sich nicht im Schulbildungsniveau, wobei mit einem Anteil von 40% der Kontrollprobanden ein Großteil die mittlere Reife und bei den Patienten der größte Anteil mit 56% einen Volksschulabschluss erreicht hatte. Im aktuellen Berufsstatus ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen; in der Kontrollstichprobe waren mit anteilig 65% die meisten Personen bereits berentet. 59% der Patienten waren berentet, ca. 10% erhielten aufgrund ihrer Parkinsonerkrankung eine Erwerbs- bzw. Arbeitsunfähigkeitsrente, zwei Patienten waren krank geschrieben. Die beiden Gruppen unterschieden sich jedoch im Grad der Berufsbildung signifikant voneinander: In der Kontrollstichprobe waren mehr Personen aus dem mittleren Angestelltenbereich (58%), bei den Patienten waren 68% Handwerker oder Facharbeiter.

Die Patienten schilderten eine signifikant stärker ausgeprägte depressive Symptomatik als die Kontrollprobanden (22% versus 5% mit erhöhten Werten hinsichtlich depressionsrelevanter Symptome). Bei einem Demenz-Screening bestanden keine Unterschiede zwischen Kontrollprobanden und Patienten.

In der neuropsychologischen Domäne „Aufmerksamkeit“ erbrachten die Kontrollprobanden erwartungsgemäß schnellere und stabilere Reaktionszeiten bei Einfach- und Wahlreaktionen

als das Gesamtkollektiv der Patienten. Dieser Gruppenunterschied betraf sowohl kognitive als auch motorische Reaktionszeiten. Die Patienten waren zudem im Farb-Wort-Test beim Lesen, was als „Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit“ interpretiert werden kann, langsamer als die Kontrollprobanden. Kein Unterschied lag in der Sorgfaltsleistung bei Wahlreaktionen vor. In der Domäne „Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisfunktionen“ zeigten Patienten schlechtere verbale Arbeitsgedächtnisleistungen und eine geringere Wortmerkspanne (1. Durchgang beim Wortlistenlernen) als die Kontrollstichprobe. Beim „Lernen und Neugeächtnis“ waren die Patienten in allen Variablen des Wortlistenlernens (Gesamtlern- und Rekognitionsleistungen, Spätabruf) schlechter als die Kontrollprobanden. In figuralen Abrufleistungen (absolut und relativ) lag kein Unterschied vor. In der Domäne „visuell-räumliche / -konstruktive Funktionen“ waren die Patienten in allen Variablen – also beim Abzeichnen einer komplexen Figur, in mentaler Rotation und im räumlichen Vorstellungsvermögen – schlechter als die Kontrollprobanden. In den Exekutivfunktionen schnitten Patienten signifikant schlechter als Kontrollprobanden beim logisch-schlussfolgernden Denken, in verbaler Problemlösung und in den Wortflüssigkeitsleistungen sowie beim Modified Card Sorting Test in der Anzahl der Fehler und Perseverationen ab.

Patienten wurden in einer neuropsychologischen Domäne als klinisch beeinträchtigt klassifiziert, wenn sie in mehr Variablen z-Werte  $< -1.5$  aufwiesen als 95% der Kontrollprobanden. In den Domänen „Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisfunktionen“ und in den Exekutivfunktionen war nur jeweils ein Kontrollproband als beeinträchtigt klassifiziert worden, so dass hier das Kriterium bei 98% lag. In Aufmerksamkeitsfunktionen wurden mit 54% die meisten Patienten als beeinträchtigt klassifiziert. In Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis- sowie Neugeächtnisfunktionen waren die wenigsten Beeinträchtigungen aufgetreten (17%).

### **Vergleiche zwischen den einzelnen Patientenstichproben**

Die Patienten wurden anhand ihrer klinischen Diagnosen in vier Einzelgruppen geteilt: 15 bereits medikamentös behandelte PD-Patienten, 16 „de novo“ PD-Patienten und je fünf PSP- und SND-Patienten. Die vier Gruppen unterschieden sich nicht in Alter, Geschlechterverteilung, Händigkeit, Schulbildung, Berufsbildung oder aktuellem Berufsstatus. Bei einem Demenz-Screening unterschieden sich die Patientengruppen nicht voneinander, die PSP-Patienten erreichten jedoch die niedrigsten Skalenwerte. Keiner der Patienten erfüllte die DSM-IV-Diagnosekriterien für Demenz. Innerhalb der Patientengruppen berichteten die PSP-Patienten die meisten bzw. stärksten depressionsrelevanten Symptome (80% im Bereich einer klinisch relevanten depressiven Symptomatik), PD-dn- und PD-Patienten schilderten die geringsten Symptome. Keiner der Patienten erfüllte die DSM-IV-Diagnosekriterien für eine Major Depression oder eine Dysthyme Störung.

Gruppenunterschiede ergaben sich erwartungsgemäß in der Krankheitsdauer mit einer deutlich längeren Krankheitsdauer bei den PD-Patienten im Vergleich zu den PD-dn-Patienten

und im Grad der motorischen Beeinträchtigung, gemessen am Hoehn-und-Yahr-Stadium, mit den stärksten Beeinträchtigungen bei den PSP- und SND-Patienten im Vergleich zu den PD-dn-Patienten.

In der Domäne „Aufmerksamkeitsfunktionen“ waren PSP-Patienten in kognitiven Wahlreaktionszeiten signifikant verlangsamt, was auch mit z-Werten von weniger als -1.5 ein klinisch relevantes Ergebnis widerspiegelte. Im Gegensatz dazu zeigten sie bei Wahlreaktionen zumindest tendenziell die schnellsten motorischen Reaktionszeiten. Bei den PD-Patienten fiel eine Verlangsamung der motorischen Reaktionszeiten unter Einfach- und Wahlreaktionsbedingung im Vergleich zur Kontrollstichprobe auf. Die Differenz zwischen den Reaktionszeiten bei Einfach- und Wahlreaktionen zeigte, dass bei PSP-Patienten eine deutliche Zunahme der kognitiven Reaktionszeiten unter höheren kognitiven Anforderungen auftrat; dies war im Vergleich zu den SND-Patienten signifikant, bei denen keine Verlangsamung der Reaktionszeiten auftrat. Allgemein zeigte sich bei allen Gruppen (KG und Patienten) eine Reaktionszeitzunahme bei der kognitiven Komponente der Reaktionszeit bei Wahlreaktionen im Vergleich zu den kognitiven Einfachreaktionen; diese Verlangsamung fiel jedoch besonders bei den PSP-Patienten auf. Bei den motorischen Reaktionszeiten war lediglich eine geringe Verlangsamung des Reaktionstempos unter der Wahlreaktionsbedingung bei den Gruppen (KG und Patienten) zu verzeichnen; bei den PSP- und SND-Patienten war dieser Unterschied nicht signifikant. Beim Vergleich der z-transformierten Daten fiel auf, dass die kognitiven Reaktionszeiten der Patientengruppen PD-dn, PD und SND wesentlich stärker unter Einfachreaktions- als unter Wahlreaktionsbedingungen beeinträchtigt waren; bei Wahlreaktionen konnten weitestgehend normgerechte Leistungen beobachtet werden. Im Gegensatz dazu profitierten die PSP-Patienten hinsichtlich des kognitiven Reaktionstempos nicht von der Wahlreaktionsbedingung.

Bei den Parkinson-Patienten mit Hemisymptomatik waren motorische Einfachreaktionszeiten der betroffenen Hand langsamer als die der anderen Hand. In kognitiven Reaktionszeiten waren diese Differenzen nicht nachweisbar.

In der Domäne „Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisfunktionen“ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei jedoch die PSP-Patienten mit mittleren z-Werten um -1.5 am schlechtesten abschnitten. Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich klinisch bedeutsamer Beeinträchtigungen lagen nicht vor.

In der Domäne „Lernen und Neugedächtnis“ schnitten PSP-Patienten schlechter in der Gesamtlernleistung der Wortliste ab als die PD-dn-Patienten. Der Unterschied beim Spätabruf der Wortliste ergab hinsichtlich der klinischen Relevanz ein signifikantes Ergebnis; hier waren die PSP-Patienten am häufigsten beeinträchtigt. Keine bedeutsamen Unterschiede ergaben sich in den figuralen Gedächtnisleistungen. Insgesamt schnitten die PSP-Patienten in verbalen Neugedächtnisleistungen im Vergleich zu den anderen Patientengruppen am schlechtesten ab.

In visuell-räumlichen / –konstruktiven Funktionen war der Vergleich der Patientengruppen in mentaler Rotation signifikant; hierbei waren PSP-Patienten tendenziell am stärksten beeinträchtigt, bedeutsame Gruppenunterschiede fanden sich jedoch nicht. Klinisch relevante Beeinträchtigungen traten in der Kopie der Rey-Osterrieth-Figur bei PSP und PD-Patienten am häufigsten auf. Im räumlichen Vorstellungsvermögen schnitten PSP-Patienten zwar am schlechtesten ab; diese Leistung schien jedoch mit der niedrigeren Bildung der Patienten zusammenzuhängen. Bei der Kopie der Rey-Osterrieth-Figur lag ein Zusammenhang mit dem Hoehn-und-Yahr-Stadium vor, insofern als eine stärkere motorische Beeinträchtigung mit einer geringeren Abzeichenleistung einherging. Die PD-dn-Patienten waren bei der Kopie der Figur am wenigsten beeinträchtigt.

Die Domäne der Exekutivfunktionen wies bei den PSP-Patienten die meisten und stärksten Beeinträchtigungen auf: Im verbalen Problemlösen waren sie insbesondere im Vergleich zu den SND-Patienten beeinträchtigt, in formallexikalischen Wortflüssigkeitsleistungen waren ihre Leistungen im Vergleich zu den PD-dn- und PD-Patienten reduziert. Unterschiede in der Anzahl klinisch bedeutsamer Beeinträchtigungen lagen in den Wortflüssigkeitsleistungen vor, in denen PSP-Patienten am häufigsten beeinträchtigt waren und im verbalen Problemlösen, in dem PSP- und PD-Patienten am häufigsten als beeinträchtigt klassifiziert wurden. Der festgestellte Unterschied beim logisch-schlussfolgernden Denken mit beeinträchtigten PSP-Patienten erklärt sich jedoch mit dem niedrigeren Bildungsniveau der PSP-Patienten. Insgesamt fiel bei den PD-Patienten eine erhöhte Perseverationsneigung auf, die sich in Wortflüssigkeitsleistungen und beim Wortlistenlernen zeigte. Im Gegensatz dazu zeigte keiner der SND-Patienten eine erhöhte Perseverationsneigung. Im Modified Card Sorting Test unterliefen den PSP-Patienten die meisten Fehler, PD-Patienten machten eher Perseverationsfehler. Im Vergleich aller Variablen der Exekutivfunktionen wiesen PD-dn- und SND-Patienten die geringsten Beeinträchtigungen auf, bei SND-Patienten fiel beim Inter-Gruppen-Vergleich eine beeinträchtigte formallexikalische Wortflüssigkeitsleistung auf. PD-Patienten zeigten wesentlich mehr exekutive Dysfunktionen, PSP-Patienten wiesen eindeutig die meisten Probleme auf.

Eine Auswertung der Hemiparkinson-Patienten zeigte, dass bei einer links betonten Symptomatik Leistungen mehr beeinträchtigte Leistungen vorlagen als bei einer rechts betonten Symptomatik. Signifikante Unterschiede traten beim Wortlistenlernen und im räumlichen Vorstellungsvermögen auf. Verbale Gedächtnisleistungen waren bei Patienten mit rechts betonter Hemisymptomatik unbeeinträchtigt.

### **Ergebnisse der PD-dn-Patienten post L-Dopa**

Ein Vergleich der PD-dn-Patienten, die nach 4-wöchiger L-Dopa-Gabe nachuntersucht werden konnten, ergab lediglich Trends signifikanter Ergebnisse: Beim Farb-Wort-Test Lesen erzielten die Patienten unter L-Dopa ein diskret langsames Lesetempo, die Perseverati-

onsneigung beim Wortlistenlernen war unter L-Dopa ebenfalls diskret erhöht. Eine geringgradige Verbesserung zeigte sich unter L-Dopa beim logisch-schlussfolgernden Denken. Motorische Wahlreaktionszeiten waren unter L-Dopa diskret schneller. Der einzige signifikante Unterschied lag in einer Abnahme depressiver Symptome nach 4-wöchiger L-Dopa-Gabe.

### **Neuropsychologische Defizitprofile**

Alle PSP-Patienten waren in der Domäne „visuell-räumliche / –konstruktive Funktionen“ als beeinträchtigt klassifiziert worden, d.h. alle Patienten erreichten in mind. zwei der drei Variablen z-Werte  $< -1.5$ . Die Häufigkeitsverteilung war in diesem Bereich unterschiedlich. Kein SND-Patient wies Beeinträchtigungen in der Domäne „Lernen und Neugedächtnis“ auf, dieser Vergleich war jedoch nicht signifikant. Im Folgenden werden die häufigsten Beeinträchtigungen der Patientengruppen dargestellt: 44% der PD-dn-Patienten wiesen Beeinträchtigungen in Aufmerksamkeitsfunktionen und 25% der Patienten in Exekutivfunktionen auf. Bei den PD-Patienten lagen die Beeinträchtigungen bei 53% der Patienten im Bereich der Aufmerksamkeit, 33% wiesen visuell-räumliche / –konstruktive Störungen auf und je 27% hatten Schwierigkeiten in Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisleistungen, in Lern- und Neugedächtnisfunktionen und in Exekutivfunktionen. Bei den PSP-Patienten ergaben sich zusätzlich zu den visuell-räumlichen / –konstruktiven Beeinträchtigungen Defizite in Exekutiv- und Aufmerksamkeitsfunktionen (je 80%), in Lern- und Neugedächtnisleistungen (40%) und in Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisleistungen (20%). SND-Patienten waren mit 60% der Patienten am häufigsten in Aufmerksamkeitsleistungen beeinträchtigt, je 20% zeigten Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis-, visuell-räumliche / –konstruktive Störungen und exekutive Dysfunktionen.

Signifikante Muster von Beeinträchtigungen ergaben sich mittels einer Konfigurationsfrequenzanalyse bei zwei Patientengruppen: Bei den PSP-Patienten war die Konfiguration bestehend aus Beeinträchtigungen in Aufmerksamkeit, visuell-räumlichen / –konstruktiven Funktionen und Exekutivfunktionen signifikant. Die PD-dn-Patienten waren signifikant am häufigsten in keiner neuropsychologischen Domäne beeinträchtigt.

## 5. DISKUSSION

### 5.1. Methodische und inhaltliche Einschränkungen

Die untersuchten Patienten entstammten dem Patientenstamm der Klinik für Neurologie und Klinik für Neurologie II der Universitätsklinik Magdeburg des Zeitraums Mai 2000 bis November 2002. Dadurch sind die kleinen Stichprobengrößen insbesondere bei den seltenen Erkrankungen PSP und SND zu erklären, wodurch die Interpretierbarkeit und Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist. Wie bei vergleichbaren neuropsychologischen Studien lag bei allen untersuchten Patienten darüber hinaus ein Selektionseffekt insofern vor, als dass sie den Anforderungen der neuropsychologischen Testbatterie gewachsen waren.

Problematisch bei klinischen Untersuchungen von Parkinson-Patienten ist zudem, dass die Diagnose erst post mortem gesichert werden kann. Demnach sind Fehldiagnosen nicht auszuschließen. Die Gruppe der PSP-Patienten setzte sich aus Patienten mit den typischen Symptomen zusammen, u.a. lag auch das Symptom der vertikalen Blickparese bei allen Patienten vor. Die Diagnose der SND-Patienten beruhte zumeist auf einem Parkinson-untypischen SPECT-Befund (mit vermindertem postsynaptischen Dopamin-D2-Rezeptor-Status). Somit lag bei der Selektion der PSP- und SND-Patienten nur ein geringes Risiko für Fehldiagnosen vor. Bei den PD- und PD-dn-Patienten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass in diesen Gruppen Patienten sind, bei denen sich im weiteren Verlauf der Erkrankung herausstellt, dass es sich bei dem Parkinsonsyndrom um PSP oder SND handelt. Insbesondere kann eine Verwechslung mit SND nicht ausgeschlossen werden. Mit dem tautologischen Diagnostikproblem – anhand klinischer Diagnosen klinische Unterscheidungsmerkmale zu differenzieren, um die klinische Diagnose zu verbessern – sehen sich jedoch alle neuropsychologischen Studien konfrontiert. Die Verwendung aktueller Diagnosekriterien dient letztlich der Verbesserung der klinischen Diagnosen und es wird auch bei der vorliegenden Studie davon ausgegangen, dass dem Anspruch der Diagnosestellung somit genüge getan wurde.

Die Differenzierung der Parkinson-Patienten mit Hemisymptomatik war leider nur aufgrund der klinischen Symptomatik möglich, da nur bei acht PD-dn-Patienten und einem PD-Patienten mit Hemisymptomatik ein  $\beta$ -CIT-SPECT zur Darstellung der präsynaptischen Dopamin-Rezeptor-Belegung durchgeführt worden war. Auffällig war, dass bei drei der vier rechtsbetonten Hemiparkinson-Patienten im SPECT eine bilaterale präsynaptische Dopamin-Transporterminderung festgestellt wurde; nur bei einem der R-HP-Patienten lag eine linksseitige Minderung vor. Bei den fünf L-HP-Patienten war die Dopamin-Transporterminderung rechtsseitig nachweisbar. Auch wenn in allen zitierten Studien über Lateralisierungseffekte die klinische Symptomatik als unabhängige Variable herangezogen wurde, stellt sich aufgrund der uneindeutigen SPECT-Befunde bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung die Frage, ob dies tatsächlich die subkortikale Symptomatik widerspiegelt.

Der Anspruch auf Parallelität der neuropsychologischen Verfahren, die bei den PD-dn-Patienten nach 4-wöchiger L-Dopa-Gabe eingesetzt wurden, wurde bei nachweislich mangelnder Parallelität durch die Einführung nachvollziehbarer, rechnerischer Korrekturen erfüllt. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um eventuell signifikante Ergebnisse nicht aufgrund überwiegend einfacherer Verfahren beim zweiten Messzeitpunkt ungerechtfertigterweise mit der Wirkung des L-Dopa zu erklären. Die hier verwendeten klinischen Verfahren konnten nach 4-wöchiger L-Dopa-Gabe keine Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit aufdecken.

Die Tests zur Erfassung visuell-räumlicher Leistungen aus dem Leistungsprüfsystem (LPS-7 und LPS-9, siehe Abschnitt 4.2.3.2 für genaue Testbeschreibungen) wurden ausgewählt, um die Konfundierung mit motorischen Einschränkungen möglichst gering zu halten. Diese Verfahren erfordern ein relativ hohes Maß an Abstraktionsfähigkeit und Flexibilität, so dass Beeinträchtigungen nicht uneingeschränkt auf visuell-räumliche Defizite zurückgeführt werden können. Zudem unterliegen die Aufgaben einem Zeitlimit, so dass die Leistung zusätzlich durch das psychomotorische Verarbeitungstempo beeinflusst wird. Insbesondere bei den PSP- und SND-Patienten ist daher aufgrund ihrer starken psychomotorischen Verlangsamung eine differenzielle Betrachtung der Resultate in den Untertests des Leistungsprüfsystems indiziert. Bei der Kopie der Rey-Osterrieth-Figur, die zur Erfassung visuo-konstruktiver Funktionen eingesetzt wurde, spielen aufgrund ihrer komplexen Organisationsstruktur Planungsfunktionen und visuell-analytische Fähigkeiten eine Rolle. Insbesondere exekutive Dysfunktionen können das Ergebnis deutlich negativ beeinflussen.

Insbesondere bei der Interpretation der Ergebnisse der PSP-Patienten müssen unterschiedliche Einflussfaktoren beachtet werden:

- Verschiedene Untersuchungen haben Hinweise darauf ergeben, dass PSP-Patienten Defizite bei Aufgaben aufweisen, die Anforderungen an effiziente visuelle Scanning-Leistungen stellen (Fisk, Goodale, Burkhart & Barnett, 1982; Kimura, Barnett & Burkhart, 1981). Die Probleme der PSP-Patienten bei den Untertests des Leistungsprüfsystems können somit nicht nur auf die zeitliche Limitierung der Aufgabenbearbeitung und das verlangsamte psychomotorische Tempo der Patienten zurückgeführt werden, sondern spiegeln wahrscheinlich auch beeinträchtigte Scanning-Strategien dar. Ein Patient brach die Aufgabenbearbeitung aufgrund von zunehmenden Visusproblemen beim Fixieren der Stimuli ab.
- Auch wenn bei der Mini-Mental-State-Examination (MMSE) in der Literatur üblicherweise 24 als Cut-off-Wert gilt, um zwischen nicht-dementen und dementen Patienten zu unterscheiden (Lezak, 1995), wurde dieses Vorgehen hier abgelehnt. Vielmehr wurden die neuropsychologischen Leistungen der Patienten mit Gesamt-MMSE-Werten <24 sorgfältig analysiert, um einzuschätzen, ob tatsächlich eine Demenz vorlag. MMSE-Werte in diesem Bereich traten ausschließlich bei PSP-Patienten auf. Letztlich erfüllte keiner dieser Patienten die klinischen Diagnosekriterien einer Demenz nach DSM-IV (American Psychiatric Association, 2001; siehe Anhang A: Tab. A-1 und A-2). Dennoch weist das

neuropsychologische Defizitprofil darauf hin, dass diese Patientengruppe insgesamt am schwersten beeinträchtigt war.

- Ebenfalls bedurften die hohen Depressionswerte der PSP-Patienten einer besonderen Beachtung. Bei diesen Patienten kann eine Konfundierung der Befunde mit der Psychopathologie nicht ausgeschlossen werden, auch wenn die depressive Symptomatik überwiegend mit somatischen Beschwerden in Zusammenhang stand. Die bei einer Depression zu erwartenden kognitiven Auffälligkeiten betreffen überwiegend Exekutiv- und Aufmerksamkeitsfunktionen (Beblo & Herrmann, 2000; Elliott, 1998); dennoch gingen Ausmaß und Profil der neuropsychologischen Beeinträchtigungen der PSP-Patienten über die mit einer Depression assoziierten kognitiven Defizite deutlich hinaus.

Bei den medizierten PD-Patienten kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Rekognitions- und die diskreten Abrufschwierigkeiten bei den Gedächtnistests durch fluktuierende Dopamin-Spiegel während der Akquisitionsphase im Sinne eines „state-dependent learning“ entstanden sind (Huber, Shulman, Paulson & Shuttleworth, 1987; Huber, Shulman, Paulson & Shuttleworth, 1989b).

Bei den PD-Patienten ergeben sich zudem weitere methodische Einschränkungen: In einer Studie von Dujardin, Defebvre, Grunberg, Becquet und Destée (2001) wurden Unterschiede zwischen Patienten mit familiärem und sporadischem idiopathischem Parkinsonsyndrom untersucht. Während die Patienten beider Gruppen exekutive Dysfunktionen aufwiesen, fielen lediglich bei Patienten mit der sporadischen Variante Abrufprobleme auf. In der vorliegenden Studie wurde das Auftretensmuster nicht ausdrücklich kontrolliert, so dass die Varianzen in den Gedächtnistests bei den PD-dn und den PD-Patienten auch Ausdruck der Heterogenität der Patientengruppen sein können.

## **5.2. Neuropsychologisches Störungsprofil von Patienten mit akinetisch-rigiden Parkinsonsyndromen**

Im Gesamtkollektiv der Patienten mit akinetisch-rigiden Basalganglien-Erkrankungen war der Bereich der Aufmerksamkeit mit mehr als der Hälfte aller Patienten am häufigsten von klinisch relevanten Defiziten betroffen, was überwiegend die motorische Symptomatik mit psychomotorischer Verlangsamung widerspiegelte. Kognitive Reaktionszeiten waren nur bei den Einfachreaktionen der Patienten ebenfalls verlangsamt. Diese Ergebnisse werden differenziert in Abschnitt 5.3 diskutiert. Die Reaktionszeitdaten sind vergleichbar mit den Daten aus der Dissertation von Fimm (1995); in der vorliegenden Studie waren die Reaktionszeiten der gesunden Kontrollprobanden und der Patienten zwar etwas, jedoch insgesamt nur unwesentlich schneller.

Die in der Literatur am häufigsten bei Patienten mit Parkinsonsyndromen als beeinträchtigt klassifizierte neuropsychologische Domäne der Exekutivfunktionen (Lange et al., 2003; Pillon et al., 1995; Pillon et al., 1996) wies bei einem Drittel aller Patienten klinisch relevante Beein-

trächtigungen auf. Hierbei waren insbesondere Wortflüssigkeitsleistungen und nonverbale Konzeptbildungsleistungen deutlich reduziert, letztere auch aufgrund einer erhöhten Perseverationsneigung beeinträchtigt. Die Leistungen im logischen Denken und verbalen Problemlösen wiesen ebenfalls Beeinträchtigungen auf. Bei diesen Leistungsbereichen wie auch bei den Wortflüssigkeitsleistungen kann ein Zusammenhang zu einer psychomotorischen Verlangsamung und daraus folgender geringerer Gesamtleistung bei Zeitlimitierung nicht ausgeschlossen werden.

In der Domäne „visuell-räumliche und –konstruktive Funktionen“ waren knapp ein Drittel der Patienten als beeinträchtigt klassifiziert worden; bei diesen Variablen kann eine Konfundierung mit exekutiven Dysfunktionen (Flexibilität, Planungsfunktionen, Strategiebildung) nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der komplexen organisatorischen Struktur der Rey-Osterrieth-Figur hängt die Leistung bei der Kopie neben rein konstruktiven Funktionen auch von strategiegeleitetem Vorgehen und Planungsfunktionen ab. Eine wenig strategiegeleitete und unorganisierte Herangehensweise kann zu einer detailzentrierten oder fragmentierten Darstellung, einer ungünstigen Platzierung der Figur auf dem Blatt oder der einzelnen Elemente innerhalb der Figur, einer mangelnden Integrität der Figur sowie einer zufälligen Reihenfolge der Darstellung der Elemente führen (Somerville, Tremont & Stern, 2000). Von Stern et al. (1994) wurde ein Bewertungssystem der Rey-Osterrieth-Figur entwickelt (Boston Qualitative Scoring System, BQSS), um neben visuo-konstruktiven Leistungen wie Genauigkeit, Platzierung, Rotation oder Asymmetrie einen organisatorischen Index anhand der Kategorien Fragmentierung, Planung, Ordentlichkeit und Perseveration zu erstellen. Anhand des BQSS konnten Somerville et al. (2000) einen signifikanten Zusammenhang zu Leistungen bei traditionellen neuropsychologischen Tests für Exekutivfunktionen (z.B. WCST, Trail Making Test Teil B, Untertest Gemeinsamkeiten Finden des HAWIE-R) darstellen. Der organisatorische Index wird von ihnen als sinnvolles Maß für exekutive Dysfunktionen vorgeschlagen. Bei den visuell-räumlichen Untertests des Leistungsprüfsystems kann wie bei den exekutiven Untertests zudem ein Zusammenhang zur psychomotorischen Verlangsamung nicht ausgeschlossen werden.

Der geringste Anteil der Patienten wies in Lern- und Neugedächtnisfunktionen sowie in Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisfunktionen Defizite auf (je 17%). Signifikante Unterschiede lagen in verbalen Arbeitsgedächtnisleistungen, in der Wortmerkspanne sowie bei verbalen Lern-, Abruf- und Rekognitionsleistungen vor, in denen die Patienten beeinträchtigt waren. Diese scheinen typische neuropsychologische Beeinträchtigungen bei Patienten mit Parkinsonsyndromen darzustellen (Beatty et al., 2003; Brown & Marsden, 1987; Brown & Marsden, 1990; Dubois & Pillon, 1998; Taylor et al., 1986; Taylor et al., 1990), wobei Abruf- stärker als Rekognitionsleistungen beeinträchtigt sind – entsprechend der Annahme, dass „passive“ (Flowers et al., 1984) oder auch „automatische“ (Weingartner et al., 1984) Gedächtnisleistungen eher unbeeinträchtigt sind – und semantisch unstrukturiertes Material (wie Wortlisten, im Fall der vorliegenden Studie mit semantisch unrelationierten Wörtern) schlechter als strukturiertes Material abgerufen wird (Dubois & Pillon, 1995). Dies erklärt auch die Diskrepanz der Abrufleistungen mit relativ unbeeinträchtigten figuralen Abrufleistungen, da beim

Complex-Figure-Test eine inzidentelle, prozedural vermittelte Gedächtnisleistung geprüft wird, die nicht so stark von aktiven Abrufstrategien abhängig zu sein scheint.

Das Gesamtkollektiv der Patienten mit Parkinsonsyndromen spiegelt somit die typischen Beeinträchtigungen in den neuropsychologischen Bereichen wider, die in der Literatur beschrieben werden. Die Patienten beschrieben zudem einen signifikant höheren Grad an depressiver Symptomatik als die Kontrollprobanden. Im Vergleich mit dem Modell der Interrelationen fronto-striataler Schaltkreise von Zgaljardic et al. (2003, siehe Abbildung 3-8) ergeben sich Übereinstimmungen mit den genannten Funktionen in allen drei Hirnregionen (dorsolateral-präfrontal, orbitofrontal, anterior-cingulär). Dabei stellen die exekutiven Dysfunktionen (hierzu werden auch die Lern- und Abrufschwierigkeiten bei der Wortliste gezählt) ein Korrelat zu dorsolateral-präfrontal-assoziierten Arealen dar, die depressive Symptomatik kann im Rahmen orbitofrontaler Funktionsstörungen und Defizite in der Reaktionsinitiierung (kognitive Einfachreaktionszeiten) können in Zusammenhang mit anterior-cingulär vermittelten Funktionen interpretiert werden. Die teilweise recht großen Leistungsstreuungen in den Leistungen der Patienten weisen jedoch darauf hin, dass eine differenzierte Betrachtung der einzelnen Patientengruppen erforderlich ist, um spezifische Unterschiede in den neuropsychologischen Defizitprofilen darzustellen.

### **5.3. Unterschiede in neuropsychologischen Profilen zwischen Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, striatonigraler Degeneration und progressiver supranukleärer Blickparese**

#### **Profilvergleiche**

PD-dn-Patienten wiesen am seltensten Beeinträchtigungen in den neuropsychologischen Domänen auf, PSP-Patienten zeigten am häufigsten relevante Beeinträchtigungen in den Domänen Aufmerksamkeit, visuell-räumliche / –konstruktive Funktionen und in Exekutivfunktionen. Dies zeigt letztlich die Rangreihenfolge der Patientengruppen, mit den PD-dn-Patienten als am wenigsten und den PSP-Patienten als am schwersten beeinträchtigten Patientenkollektiven (genauere Ausführung in Abschnitt 5.5). Die Defizite der PSP-Patienten in Aufmerksamkeitsfunktionen spiegeln deutliche Beeinträchtigungen in der Reaktionsinitiierung wider, die unter höheren kognitiven Anforderungen zunahmen.

Bei der differenzierten Betrachtung der SND- und PD-Patienten fiel auf, dass SND-Patienten insgesamt langsamere motorische Reaktions- und kognitive Einfachreaktionszeiten sowie geringere formallexikalische Wortflüssigkeitsleistungen und diskret mehr Perseverationsfehler beim Modified Card Sorting Test aufwiesen, auch wenn diese Unterschiede nicht signifikant waren. Von Testa et al. (1993) wurden übereinstimmend deutlich langsamere motorische Reaktionszeiten von SND-Patienten berichtet. Die diskret erhöhte Perseverationsneigung beim Wisconsin Card Sorting Paradigma im Vergleich zu PD-Patienten wurde von Du Jardin et al. (2003) als Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen beschrieben.

Verminderte Wortflüssigkeitsleistungen von SND-Patienten wurden auch von Monza et al. (1998) und Soliveri et al. (2000) geschildert, auch wenn dies nicht durchgängig repliziert werden konnte (Lange et al., 2003; Pillon et al., 1995). Bezüglich des Unterschieds zwischen semantischen und formallexikalischen Wortflüssigkeitsleistungen muss beachtet werden, dass ein überwiegender Teil der SND-Patienten dysarthrisch war. Es ist wahrscheinlich, dass die Artikulationsschwierigkeiten bei formallexikalischen Wortflüssigkeitsleistungen aufgrund größerer Verständnisschwierigkeiten auf Seiten des Untersuchungsleiters zu Verzögerungen führen, dies jedoch bei semantischem Abrufkriterium ein geringeres Problem darstellt, da die Erwartung für das Auftreten bestimmter Worte (nämlich Tiernamen) das Verstehen erleichtert. In den übrigen Leistungen wiesen PD-Patienten stärkere Beeinträchtigungen als SND-Patienten auf. Insbesondere in Exekutivfunktionen in Form von Interferenzkontrolle, logischem Denken und verbalem Problemlösen waren SND-Patienten im Vergleich zu PD-Patienten unbeeinträchtigt. Sie wiesen zudem keine Arbeitsgedächtnisdefizite auf. In anderen Studien zeigten SND-Patienten jedoch Arbeitsgedächtnisdefizite (Lange et al., 2003; Robbins et al., 1992), so dass dieser spezifische Unterschied evtl. eher einen Stichprobeneffekt darstellt. Keiner der SND-Patienten wies mnestiche Beeinträchtigungen auf; auch dies kann nicht durchgängig in anderen Studien bestätigt werden, in denen SND-Patienten zumindest diskrete Beeinträchtigungen zeigten (Meco et al., 1996; Pillon et al., 1995; Robbins et al., 1992). Die bereits dopaminerg medizierten PD-Patienten wiesen in insgesamt mehr neuropsychologischen Domänen Beeinträchtigungen auf als die SND-Patienten.

### **Kognitive Flexibilitätsleistungen**

Von Pillon et al. (1995) wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich PD- und SND-Patienten hinsichtlich ihrer kognitiven Flexibilität unterscheiden, das übrige Defizitprofil jedoch nicht verschieden sei. Dabei beriefen sie sich auf die von Eslinger und Grattan (1993) vorgestellte Differenzierung der kognitiven Flexibilität in „spontane“ und „reaktive“ Flexibilität. Dabei bezieht sich „spontane“ Flexibilität auf die Fähigkeit, Ideen und Antworten zu entwickeln, zu meist auf eine einzelne Frage. Sie umfasst den Begriff der „Fluency“ und erfordert die Fähigkeit zum divergenten Denken. Hierzu wird normalerweise die Umgehung automatisierter und habitueller Reaktionen und Strategien benötigt, um andere Merkmale und Wissensaspekte mit einzubeziehen. Ein Beispiel für eine Aufgabe spontaner Flexibilitätsleistungen stellt die formallexikalische Wortflüssigkeit dar, bei der nicht nach semantischen, sondern nach morphologischen Kriterien (nämlich dem ersten Buchstaben) vorgegangen werden muss. Bei spontanen Flexibilitätsaufgaben ist demnach die Generierung diverser und auch kreativer Lösungen gefragt, wobei effektive Suchstrategien dazu beitragen, verschiedene Wissensklassen zu nutzen. Im Gegensatz dazu bezieht sich „reaktive“ Flexibilität auf die Fähigkeit, Verstand und Verhalten in Abhängigkeit bestimmter Anforderungen und Gegebenheiten einer Situation ungehindert zu verschieben („shift“). Dies wird klassischerweise mit dem Wisconsin Card Sorting Test untersucht, da hier der Wechsel eines mentalen Konzepts auf einen externen Hinweis gefordert ist. Die Fähigkeit zur Interferenzinhibition wie beim Stroop-Paradigma wird ebenfalls als reaktive Flexibilitätsleistung gewertet (Pillon et al., 1995).

In einer Untersuchung von Patienten mit Schädigungen des präfrontalen Kortex (fast ausschließlich dorsolateral), posteriorer Kortexareale oder der Basalganglien mit Aufgaben zur reaktiven und spontanen Flexibilität stellten Eslinger und Grattan (1993) fest, dass bei Patienten mit Frontalhirn-Schädigungen beide Komponenten gleichermaßen stark, bei den Patienten mit Basalganglien-Schädigung jedoch hauptsächlich reaktive, nur in geringem Maße auch spontane Flexibilitätsleistungen beeinträchtigt waren. Die Autoren folgerten daraus, dass die Basalganglien eine wichtige Rolle bei der Vermittlung adaptiver Verhaltenswechsel spielen. Die Differenzierung kognitiver Flexibilitätsleistungen in „spontan“ und „reaktiv“ entspricht den von Brown und Jahanshahi (1996) postulierten ursächlichen Defiziten bei PD: Störungen in der Funktion der Verhaltensregulation („behavioural regulation“) als Äquivalent zu reaktiven Flexibilitätsdefiziten und Störungen in der Funktion des selbst-gelenkten Verhaltens („self-directed behaviour“) mit Defiziten spontaner Flexibilitätsleistungen.

Bevor weiter auf die Bedeutung einer möglichen Dissoziation zwischen reaktiven und spontanen Flexibilitätsleistungen eingegangen wird, sollen kurz die funktionellen Unterschiede der Dopamin-Systeme wiederholt werden. Bei Parkinson-Patienten besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen Grad der motorischen Beeinträchtigung (gemessen über Hoehn- und-Yahr-Skala oder UPDRS) und Dopamin-Verlust im Striatum (Asenbaum et al., 1997; Berding et al., 2003; Brücke et al., 1997; Winogrodzka et al., 2003). Der Zusammenhang kann v.a. zu Akinese, Rigor und axialen Symptomen, nicht jedoch zu Tremor dargestellt werden (Brücke et al., 1997). Bei MSA-Patienten besteht keine Korrelation zwischen Grad der motorischen Beeinträchtigung und Dopamin-Verlust im Striatum (Berding et al., 2003). Aus den Untersuchungen zu PD-Patienten kann geschlussfolgert werden, dass der Grad der motorischen Beeinträchtigung (exklusive Tremor) den Untergang nigrostriataler Dopamin-Neuronen reflektiert. Demnach kann das Ausmaß der motorischen Beeinträchtigung (Rigor und Akinese) als Schätzer des nigrostriatalen Dopamin-Verlusts verwendet werden. Entsprechend der Annahmen über segregierte Basalganglien-Funktionsschleifen (Alexander & Crutcher, 1990; Alexander et al., 1990; Alexander et al., 1986) und die beiden Dopamin-Systeme (nigrostriatal und mesokortikolimbisch) (Brodal, 1998) spiegelt der nigrostriatale Dopamin-Verlust hinsichtlich kognitiver Funktionen dorsolateral-präfrontal-assoziierte Leistungen wider und der Dopamin-Verlust im ventralen Striatum orbitofrontale und anterior-cinguläre Dysfunktionen.

Tomer, Fisher, Giladi und Aharon-Peretz (2002) konnten eine Dissoziation zwischen spontanen und reaktiven Flexibilitätsleistungen bei PD-Patienten feststellen: Sie stellten einen Zusammenhang zwischen Defiziten in reaktiven Flexibilitätsleistungen und Bradykinese dar; spontane Flexibilitätsleistungen waren jedoch unabhängig vom Grad der motorischen Beeinträchtigung vermindert. Daraus folgerten die Autoren, dass Defizite in reaktiven Flexibilitätsleistungen den Schweregrad der nigrostriatalen Dysfunktion reflektieren, Defizite in spontanen Flexibilitätsleistungen jedoch aufgrund des fehlenden Zusammenhangs eher auf Störungen im mesokortikolimbischen Dopamin-System hinwiesen. Eine negative Korrelation zwischen Schweregrad der motorischen Beeinträchtigungen und reaktiven Flexibilitätsleistungen konnte auch von van Spaendonck, Berger, Horstink, Buytenhuijs und Cools (1996) dar-

gestellt werden. Kontrovers zu dieser Hypothese ergeben sich jedoch Hinweise darauf, dass sich die Pathologie erst später auf ventrale Anteile des Striatums und das mesokortikolimbische Dopamin-System ausweitet (Agid et al., 1993; Javoy-Agid & Agid, 1980); dies widerspricht letztlich dem Befund, dass PD-Patienten schon im Frühstadium Defizite in spontanen Flexibilitätsleistungen aufweisen.

Defizite in reaktiven Flexibilitätsleistungen treten also eher nach dorsolateral-präfrontalen (auch subkortikal vermittelt), nicht nach ventromedialen Läsionen, auf (Eslinger & Grattan, 1993; Phillips et al., 2002); Störungen in spontanen Flexibilitätsleistungen treten sowohl bei orbitofrontalen als auch dorsolateral-präfrontalen Läsionen auf (Eslinger & Grattan, 1993; Phillips et al., 2002; Tomer, Fisher, Giladi & Aharon-Peretz, 2002). In einer Studie von Stuss et al. (1998) konnten jedoch keine Defizite in spontanen Flexibilitätsleistungen von Patienten mit orbitofrontalen Läsionen festgestellt werden. Die Unabhängigkeit spontaner Flexibilitätsleistungen vom nigrostriatalen Dopamin-System kann nicht uneingeschränkt angenommen werden, da es Hinweise darauf gibt, dass sich diese Leistungen bei PD-Patienten unter L-Dopa-Gabe verbessern (Gotham et al., 1988; Lange et al., 1995). Dies widerspricht der Annahme, dass die Gabe von L-Dopa spezifische kognitive bzw. behaviorale Funktionen differenziell beeinflusst und sowohl einen Ausgleich des Dopamin-armen nigrostriatalen Systems, als auch eine funktionelle Überversorgung mit Dopamin in dem als unbeeinträchtigt geltenden mesokortikolimbischen Dopamin-System bewirken kann (Arnsten, 1998; Cools et al., 2001; Gotham et al., 1988). Weiterhin ist zu bedenken, dass sich bei der Stroop-Aufgabe, die von Pillon et al. (1995) als reaktive Flexibilitätsleistung interpretiert wird, zusätzlich zu dorsolateral-präfrontalen Arealen eine Aktivierung im anterioren Cingulum ergibt (Kerns et al., 2004; Leung et al., 2000; Markela-Lerenc et al., 2004; Milham et al., 2003).

Die von Owen et al. (1993b) vorgenommene Differenzierung der spezifischen Anforderungen bei reaktiven Flexibilitätsleistungen im Sinne von Konzeptwechseln des Typs „extradimensional shift“ sollte zeigen, dass Schwierigkeiten beim Konzeptwechsel einerseits auf eine Perseverationsneigung, andererseits auf gelernte Irrelevanz zurückzuführen sind. Sie folgerten aus ihrer Untersuchung, dass PD-Patienten spezifische Probleme mit gelernter Irrelevanz hatten, wohingegen Perseverationsneigungen nur bei Patienten mit frontalen Läsionen und bei unmedizierten PD-Patienten auftraten. Die Replikation dieser Ergebnisse steht noch aus. Ungewöhnlich ist der positive Effekt von L-Dopa auf die Perseverationsneigung, da diese eher mit orbitofrontalen Defiziten assoziiert wird, die eher weniger im Frühstadium der Erkrankung auftreten bzw. gerade durch eine L-Dopa-induzierte Hyperfunktionalität verursacht werden könnten.

Die Differenzierung kognitiver Flexibilitätsleistungen in spontan und reaktiv könne sich laut Pillon et al. (1995) in den Leistungen von SND- und PD-Patienten insofern widerspiegeln, als dass PD-Patienten hauptsächlich in reaktiven und SND-Patienten überwiegend in spontanen Flexibilitätsleistungen beeinträchtigt seien. PSP-Patienten seien in beiden Komponenten deutlich beeinträchtigt. Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass der Unterschied in spontanen Flexibilitätsleistungen (Wortflüssigkeitsmaße) zwischen SND- und PD-

Patienten in der Studie von Pillon et al. (1995) nicht signifikant war, lediglich die Leistungen im Wisconsin Card Sorting Test unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen (PD-Patienten deutlich beeinträchtigt). In einigen Studien wiesen SND-Patienten im Vergleich mit PD-Patienten signifikant reduzierte Flüssigkeitsleistungen auf (Dujardin et al., 2003; Monza et al., 1998; Soliveri et al., 2000), in anderen Studien erbrachten SND- und PD-Patienten gleiche Leistungen (Lange et al., 2003; Meco et al., 1996; Pillon et al., 1995). Ebenso sind die Ergebnisse zu reaktiven Flexibilitätsleistungen uneinheitlich: Entweder fallen bei SND-Patienten bessere, wenn auch nicht signifikant bessere, Leistungen auf (Monza et al., 1998; Soliveri et al., 2000) oder sie schneiden deutlich schlechter ab als PD-Patienten (Dujardin et al., 2003; Meco et al., 1996). PSP-Patienten wiesen durchgehend die am stärksten beeinträchtigten Flexibilitätsleistungen auf (Monza et al., 1998; Pillon et al., 1995; Soliveri et al., 2000).

In der vorliegenden Studie schnitten SND-Patienten zwar hinsichtlich formallexikalischer Wortflüssigkeitsleistungen schlechter als PD-Patienten ab; die als reaktive Flexibilitätsleistungen interpretierbaren Ergebnissen waren jedoch uneindeutig: In der Kurzversion des Wisconsin Card Sorting Tests waren die PD-Patienten diskret besser, in der Stroop-Aufgabe waren die SND-Patienten besser. Aus den Ergebnissen der bisherigen Studien ist zu folgern, dass die Dissoziation von Flexibilitätsleistungen nicht eindeutig die Unterschiede in den Störungsprofilen von PD- und SND-Patienten abbildet. Darüber hinaus sind die Schlussfolgerungen über die damit assoziierten Dopamin-Systeme nicht uneingeschränkt nachvollziehbar.

## **Reaktionszeiten**

Die Differenzierung der Reaktionszeiten in kognitive und motorische Komponenten (als Entscheidungs- und Bewegungszeiten) zeigte, dass bei den PSP-Patienten die kognitiven Reaktionszeiten am stärksten beeinträchtigt, die motorischen hingegen unauffällig waren. Die Verlangsamung der kognitiven Reaktionszeiten kann im Sinne von Defiziten in der Reaktionsinitiierung interpretiert werden. Auffällig war bei den PSP-Patienten, dass sie bei Zunahme der kognitiven Anforderungen eine weitere Verlangsamung der kognitiven Reaktionszeiten zeigten, was als kognitive Verlangsamung („cognitive slowing“) beschrieben werden kann und mit Beobachtungen anderer Autoren übereinstimmt (Albert et al., 1974; Dubois, Pillon, Legault, Agid & Lhermitte, 1988; Grafman et al., 1990; Maher et al., 1985; Pillon et al., 1996). Der Ausdruck „central delay“ (Marsden, 1982; Pullman et al., 1988) bezieht sich auf die im Vergleich zu Einfachreaktionen verlängerte Reaktions-Latenz bei Wahlreaktionen im Sinne eines erhöhten zentralen Verarbeitungsaufwandes. Es wird angenommen, dass dies den zusätzlichen Grad an Verarbeitung repräsentiert, der bei der Selektion oder Generierung eines zentralen motorischen Programms bei Wahlreaktionen benötigt wird. Bei dem in der vorliegenden Studie verwendeten Wahlreaktionsparadigma spielt zusätzlich zur Auswahl einer motorischen Antwort (rechte oder linke Hand) der Zugriff auf eine gelernte Paar-Assoziation („x“: linke Hand, „+“: rechte Hand) eine Rolle.

Auffällig waren die unbeeinträchtigten motorischen Reaktionszeiten bei den PSP-Patienten, was gegen die Annahme einer grundsätzlichen psychomotorischen Verlangsamung spricht. Letztlich zeigten die PSP-Patienten bei der Initiierung und bei der Entscheidung über die Art der Reaktion massiv verlangsamte Reaktionen, nicht jedoch bei der Ausführung der Reaktion. Da zu diesem Zeitpunkt keine vergleichbaren Reaktionszeitexperimente mit PSP-Patienten vorliegen, können diese Ergebnisse nur mit großer Vorsicht und unter Berücksichtigung der sehr kleinen Stichprobengröße interpretiert werden. Bei SND-Patienten war bei Einfachreaktionen in beiden Reaktionszeitkomponenten eine Verlangsamung zu verzeichnen. Die motorischen Reaktionszeiten waren bei dieser Patientengruppe am deutlichsten erhöht. SND-Patienten zeigten keine zusätzliche Verlangsamung der kognitiven Reaktionszeiten unter Anforderung an die Reiz-Reaktions-Selektion. Bei den PD-Patienten („de novo“ und bereits länger mediziert) konnte ebenfalls keine zusätzliche Reaktionszeitverlangsamung unter höheren kognitiven Anforderungen beobachtet werden, was darauf hinweist, dass bei diesen Patientengruppen kein „cognitive slowing“ oder „central delay“ vorlag. Die Asymmetrie zwischen deutlich verlangsamten Entscheidungs-, jedoch unbeeinträchtigten Bewegungszeiten sowie die weitere Verlangsamung der kognitiven Reaktionszeiten unter höheren kognitiven Anforderungen unterschied die PSP-Patienten deutlich von den PD- und SND-Patienten, bei denen die motorische Verlangsamung überwog und kognitive Wahlreaktionszeiten relativ unbeeinträchtigt waren.

Um zu untersuchen, ob bei PD-Patienten eine grundsätzliche „Bradyphrenie“ vorliegt, wählten Duncombe, Bradshaw, Iansek und Phillips (1994) ein Verfahren zur Erfassung der mentalen Rotation, um das „mentale“ Bewegungstempo zu untersuchen. Dabei stellten sie fest, dass sich PD-Patienten nicht von gesunden Kontrollprobanden in ihrer Leistung (korrekte Reaktionen und Reaktionstempo) unterschieden. Daraus schlussfolgerten sie, dass bei PD-Patienten kognitive Prozesse, die eine mentale Rotation, also Bewegung, erfordern, nicht notwendigerweise verlangsamt sind. In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls ein Verfahren zur mentalen Rotation eingesetzt (LPS-7). Hierbei schnitten PSP-Patienten am schlechtesten ab; zwei der fünf Patienten wiesen dabei klinisch relevante Beeinträchtigungen auf. Bei der Aufgabe lag jedoch eine Zeitlimitierung vor, so dass die Leistung zusätzlich zu aufgabenspezifischen Beeinträchtigungen Einschränkungen aufgrund eines verlangsamten psychomotorischen Arbeitstempos widerspiegeln kann. Keiner der SND-Patienten war in dieser Aufgabe beeinträchtigt. Übereinstimmend mit den Befunden aus den Reaktionszeitexperimenten (kognitive Reaktionszeiten unter höheren Anforderungen) ergeben sich daher keine Hinweise auf eine Verlangsamung kognitiver Prozesse bei SND-Patienten im Sinne einer Bradyphrenie. Bei den PD-Patienten weisen die Befunde ebenfalls in diese Richtung, auch wenn sie weniger eindeutig sind.

Eine Komponente von Reaktionszeiten ist die „inspection time“ (IT) (Johnson et al., 2004). IT stellt ein einfaches Informationsverarbeitungs-Paradigma basierend auf der Fähigkeit, physische Eigenschaften eines Reizes innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls visuell zu identifizieren, dar. Abhängige Variable ist nicht die Reaktionszeit einer motorischen Antwort, sondern die minimale notwendige Präsentationsdauer bis zur zuverlässigen Identifikation der

Reizmerkmale. Der Proband muss eine Entscheidung über ein Reizmerkmal (z.B. ob der linke oder rechte Strich einer Figur länger ist) über Tastendruck abgeben; nicht die Schnelligkeit, sondern die Korrektheit der Reaktion ist relevant. PD-Patienten brauchen hierbei – unabhängig vom Dopamin-Status („on“ oder „off“) – eine signifikant längere IT bis zur reliablen Identifikation des Reizmerkmals als gesunde Kontrollen. Dementsprechend ist es nicht gerechtfertigt, anhand verlangsamer Einfachreaktionszeiten bei PD-Patienten von einer „Bradyphrenie“ auszugehen, da bei dieser Population die (motorischen) Reaktionszeiten mit der motorischen Beeinträchtigung der Grunderkrankung konfundieren. Das ist methodisch unsauber und reflektiert letztlich das Kardinalsymptom der Bradykinese. Mit dem Nachweis der verlangsamen IT hat man jedoch einen Hinweis auf Defizite im Informationsverarbeitungstempo selbst und somit einen Indikator für Bradyphrenie unabhängig vom motorischen Reaktionstempo. Demnach müssen Reaktionszeitdaten von PD-Patienten nicht nur unter dem Aspekt allgemeiner motorischer Beeinträchtigungen und konsekutiv verlangsamer Reaktionszeiten betrachtet werden. Unklar bleibt jedoch auch trotz der Kovariate IT der Unterschied zwischen verlangsamen Einfach- und relativ unbeeinträchtigten Wahlreaktionen bei PD-Patienten: Letztlich müssen bei beiden Bedingungen die physischen Merkmale eines Reizes identifiziert werden, so dass theoretisch kein Unterschied in der IT zwischen den Bedingungen vorliegen dürfte. Bei Wahlreaktionen muss in einem weiteren Schritt eine Entscheidung über die Reaktion getroffen werden (Reiz-Reaktions-Selektion), was sich in verlängerten Reaktionszeiten auch bei gesunden Probanden ausdrückt. Wenn einerseits die gleiche IT benötigt wird, der Grad der motorischen Beeinträchtigung unverändert ist und bei Wahlreaktionen ein zusätzlicher Entscheidungsschritt vorgenommen werden muss, kann angenommen werden, dass die Wahlreaktionszeiten der PD-Patienten proportional zunehmen. Dies ist jedoch nicht der Fall.

Da bei Wahlreaktionen die Reaktion nicht im Voraus geplant werden kann, wurden die verlangsamen Einfachreaktionszeiten von PD-Patienten als Defizit in der motorischen Vorprogrammierung interpretiert (Bloxham et al., 1987; Bloxham, Mindel & Frith, 1984; Evarts, Teräväinen & Calne, 1981; Sheridan, Flowers & Hurrell, 1987). Da jedoch einige Studien kein Defizit der motorischen Vorprogrammierung mit Reaktionsversuchen zu angekündigten und unangekündigten Reizen nachweisen konnten (Kutukcu, Marks, Goodin & Aminoff, 1999; Stelmach, Worringham & Strand, 1986), wurden alternative Hypothesen entwickelt. Hallett (1990) argumentierte in seiner Review, dass alle Reaktionszeiten das selbe Maß an Initiierung erfordern, welches somit einen Bodeneffekt der schnellsten Reaktion darstellt. Bei Wahlreaktionen nahm Hallett an, dass die Phase der Initiierung parallel zu Selektionsprozessen verläuft. Wenn also bei PD-Patienten die Initiierungszeit verlangsamt ist, würde ein Reaktionszeitdefizit somit dann auffallen, wenn schnelle Reaktionszeiten gefordert sind. Da bei Wahlreaktionen der Prozess der Reizselektion den Hauptfaktor der Reaktion darstellt, würden entsprechend dieser Hypothese keine Reaktionszeitdefizite auftreten. Schnell auszuführende Reaktionen (wie Einfachreaktionen) sind demnach vulnerabler gegenüber Effekten der Erkrankung. Aus einer Review von Gauntlett-Gilbert und Brown (1998) ergeben sich Hinweise darauf, dass PD-Patienten dann Beeinträchtigungen aufweisen, wenn gesunde Probanden schnelle Reaktionszeiten erbringen können (wie bei Einfachreaktionen), was für die

Hypothese von Hallett (1990) spricht. Da unter L-Dopa-Gabe eher keine Veränderungen von Einfachreaktionszeiten, jedoch eine Abnahme von Wahlreaktionszeiten zu beobachten ist (Delis & Massman, 1992; Gauntlett-Gilbert & Brown, 1998; Pullman et al., 1988), kann das Phänomen der verlangsamten Einfachreaktionen nicht im Rahmen verminderter Dopamin-Ressourcen erklärt werden. Gauntlett-Gilbert und Brown (1998) führen an, dass die Ergebnisse einer Reihe von Studien darauf hinweisen, „that as dopamine levels fall, clinical deficits will appear first [...], followed by movement time and then reaction time slowing“ (S. 873). Hierdurch kann letztlich der fehlende Einfluss der Dopamin-Therapie auf Einfachreaktionszeiten, nicht jedoch die positive Beeinflussung der Wahlreaktionszeiten erklärt werden. In der vorliegenden Studie zeigten die PD-Patienten nach 4-wöchiger L-Dopa-Gabe übereinstimmend mit diesen Ausführungen eine diskrete, wenn auch nicht signifikante Abnahme der motorischen Wahlreaktionszeiten.

Da bei den PSP-Patienten das psychomotorische Tempo insgesamt verlangsamt war (Reaktionsinitiierung, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit) und diese Patienten die ausgeprägtesten neuropsychologischen Defizite aufwiesen, stellt sich die Frage nach einem Zusammenhang zwischen diesen beiden Beobachtungen, da viele der verwendeten Testverfahren einem Zeitlimit unterworfen waren. Bei den visuo-konstruktiven Funktionen stellt die Kopie der Rey-Osterrieth-Figur ein Maß ohne Zeitbegrenzung dar; die Leistungen hierbei waren bei PSP-Patienten dennoch beeinträchtigt. Da diese Patienten jedoch auch die ausgeprägtesten exekutiven Dysfunktionen aufwiesen und entsprechend Somerville et al. (2000) die Kopie der Rey-Osterrieth-Figur mittels der Auswertung mit dem Boston Qualitative Scoring System ein Maß exekutiver Leistungen darstellt, kann anhand der in der vorliegenden Studie verwendeten Tests nicht abgeschätzt werden, inwiefern beim PSP-Patientenkollektiv tatsächlich Funktionsstörungen in visuell-räumlichen / konstruktiven Funktionen vorlagen.

### **Hemiparkinson-Syndrom**

Eine Unterscheidung der Hemiparkinson-Patienten nach rechts- und links-betonter motorischer Symptomatik ergab, dass die L-HP-Patienten in allen geprüften Bereichen schlechter abschnitten als R-HP-Patienten. Entgegen der von Taylor et al. (1986) und Starkstein (1992) vertretenen Annahme, dass bei R-HP-Patienten verbal-assoziierte Leistungen beeinträchtigt sind, zeigten diese Patienten in keinen verbalen Tests bedeutsame Leistungseinbußen. L-HP-Patienten wiesen insgesamt schlechtere Leistungen auf, auch bzw. insbesondere bei den verbalen Anforderungen. Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass L-HP-Patienten insgesamt mehr neuropsychologische Beeinträchtigungen aufweisen (Direnfeld et al., 1984; Hietanen & Teräväinen, 1989; Tomer et al., 1993). Diese Ergebnisse widersprechen dagegen anderen Studien, die keine Unterschiede feststellen konnten (Agniel et al., 1991; Huber et al., 1989a; St.Clair et al., 1998). Einschränkend muss angeführt werden, dass bei den L-HP-Patienten eine signifikant längere Krankheitsdauer vorlag; daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die neuropsychologischen Beeinträchtigungen eine fortgeschrittenere Pathologie widerspiegeln. Zudem ergeben sich aus Untersuchungen mit  $\beta$ -

CIT-SPECT Hinweise darauf, dass auch bei Hemiparkinson-Patienten die Dopamin-Reduktion im Striatum nicht ausschließlich auf die kontralaterale Seite beschränkt ist: Brücke et al. (1997) stellten auch im ipsilateralen Striatum bei HP-Patienten eine Dopamin-Reduktion fest; während im kontralateralen Striatum eine 41-prozentige Verminderung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden gemessen werden konnte, betrug die Reduktion auf der ipsilateralen Seite 30%.

Als Begründung für die allgemeine Beeinträchtigung neuropsychologischer Funktionen bei einer rechtshirnigen Basalganglien-Degeneration wurde die übergeordnete Rolle der rechten Hemisphäre für Aufmerksamkeitsfunktionen diskutiert (Heilman & Van Den Abell, 1979; Mesulam, 1981; Tomer et al., 1993). Demnach stellen die stärker ausgeprägten neuropsychologischen Defizite bei L-HP-Patienten kein spezifisches Defizit, sondern vielmehr Beeinträchtigungen in Aufmerksamkeit und Aktivierung dar (Hietanen & Teräväinen, 1989). Entsprechend wurde dem rechtshirnigen Dopamin-System ein grundlegender Einfluss in der Modulation von Kognition zugesprochen (Tomer et al., 1993).

#### **5.4. „de novo“-Parkinson-Patienten und der Einfluss von L-Dopa auf die neuropsychologischen Leistungen**

Das dopaminerge Defizit stellt bei PD die direkte Auswirkung der hauptsächlichlichen Neurodegeneration dar. Die bisher ungeklärte Tatsache, warum der Ausgleich des dopaminergen Neurotransmittersystems die kognitiven Defizite nicht ebenso wie die motorischen Symptome beeinflusst, muss laut Dubois und Pillon (1998) unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet werden (vergleiche auch Taylor, Saint-Cyr & Lang, 1987):

- Kognitive Veränderungen können zwar durch einen dopaminergen Mechanismus vermittelt sein, reagieren jedoch aufgrund pharmakodynamisch noch unverstandener Gründe nicht auf L-Dopa.
- Klinisch-neuropsychologische Tests sind nicht sensitiv genug, um Veränderungen durch die Wiederherstellung der Dopamin-Transmission zu erfassen.
- Der Effekt von L-Dopa ist eine Funktion vom Ausmaß des Dopamin-Verlusts in verschiedenen Bereichen der Basalganglien und könnte demnach bei einigen Patienten zu einer Verbesserung kognitiver Funktionen, bei anderen zu einer Verschlechterung führen.
- Kognitive Veränderungen sind zumindest teilweise mit Läsionen nicht-dopaminerg neuronaler Systeme (aufsteigende cholinerge, noradrenerge und serotoninerge Neurone) verknüpft, die post mortem entdeckt werden können.

In der vorliegenden Studie zeigten sich bis auf eine verbesserte Stimmungslage nach 4-wöchiger L-Dopa-Gabe bei den sieben PD-dn-Patienten lediglich Trends signifikanter Ergebnisse, bei denen zwei sogar eine diskrete Verschlechterung im Vergleich zum Zustand ohne L-Dopa darstellten (langsames Informationsverarbeitungstempo beim Farb-Wort-Test und mehr Perseverationen beim Wortlistenlernen). Entsprechend der Befunde aus anderen Stu-

dien (Delis & Massman, 1992; Gauntlett-Gilbert & Brown, 1998; Pullman et al., 1988) waren motorische Wahlreaktionszeiten, nicht jedoch Einfachreaktionszeiten, diskret schneller, auch wenn dieser Unterschied nicht signifikant war. Die Zunahme der Perseverationen kann auf Dysfunktionen orbitofrontal-assoziierter Strukturen hinweisen und wäre mit der Hypothese vereinbar, dass in einem frühen PD-Stadium die noch unbeeinträchtigten striatalen Strukturen (ventraler Nucleus caudatus) (Kish et al., 1988) durch eine Überversorgung mit L-Dopa beeinträchtigt werden (Cools et al., 2003). Die diskret, wenn auch nicht signifikant, verbesserte Leistung im logischen Denken unter L-Dopa-Medikation könnte die positive Auswirkung der wiederhergestellten Dopamin-Transmission in dorsolateral-präfrontal-assozierten Strukturen darstellen. In den übrigen Exekutivfunktionen konnten jedoch keine Verbesserungen festgestellt werden, so dass diese Argumentation spekulativ bleibt. Letztlich bleibt nur die Betrachtung der verbesserten Stimmungslage unter L-Dopa: Nach 4-wöchiger L-Dopa-Gabe erreichte die Mehrzahl der Patienten geringere BDI-Werte, nur zwei Patienten beschrieben sich als unverändert. Insgesamt wies lediglich eine Patientin beim zweiten Untersuchungszeitpunkt eine diskret ausgeprägte depressive Symptomatik auf, im Vergleich zu vier Patienten vor Beginn der Therapie. Mehrere Faktoren spielen eine Rolle bei der Interpretation der verbesserten Stimmungslage:

- Kurz vor dem ersten Untersuchungszeitpunkt war die Diagnosestellung erfolgt, was zu meist nicht ohne Auswirkung auf den Gemütszustand der Patienten geblieben war. Bis zu diesem Zeitpunkt hatte bei den Patienten bereits eine Belastung aufgrund der motorischen Beeinträchtigungen mit oftmals resultierenden psychosozialen Problemen (z.B. Umgang mit dem Tremor am Arbeitsplatz) und Ungewissheit bzgl. der Diagnose und Prognose bestanden. Die Diagnosestellung kann aufgrund der Beendigung der Ungewissheit einen gewissen Grad an Erleichterung bringen, gleichzeitig jedoch auch die Auseinandersetzung mit den medizinischen Fakten über die Erkrankung bewirken (Diagnoseschock). Zusätzlich zu diesen reaktiv wirkenden Faktoren stellt PD selbst, wahrscheinlich aufgrund der Beeinträchtigung spezifischer Neurotransmittersysteme (v.a. Serotonin) durch die Neurodegeneration, eine Ursache für eine depressive Symptomatik dar (Sano & Mayeux, 1992). Bei der vorliegenden PD-dn-Stichprobe war das Ausmaß einer depressiven Symptomatik jedoch sehr gering.
- Die Behandlung mit L-Dopa kann eine direkte Auswirkung auf die Stimmungslage haben, was Studien über Stimmungsschwankungen bei Wirkungsfluktuationen von L-Dopa belegen (Cantello, Gilli, Riccio & Bergamasco, 1986; Richard, Justus & Kurlan, 2001). Dabei verbessert sich die Stimmung unter guter motorischer Beweglichkeit und verschlechtert sich unter Bewegungseinschränkungen.
- Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die als „drug honeymoon“ bezeichnete positive Wirkung von L-Dopa auf die motorische Symptomatik im Frühstadium der Behandlung von PD-Patienten insbesondere bei kurzem Intervall zwischen den Untersuchungszeitpunkten (wie in der vorliegenden Studie) einen Einfluss auf die Stimmung hat.

In einer kontrollierten Studie konnten Cantello et al. (1986) zeigen, dass PD-Patienten unter schlechter motorischer Beweglichkeit, nämlich im „Off“, eine schlechtere Stimmung be-

schrieben, wohingegen Patienten mit rheumatoider Arthritis und fluktuierender motorischer Symptomatik keine Auswirkung auf die Stimmung erlebten. Daraus folgerten die Autoren, dass die Veränderungen im affektiven Bereich bei den PD-Patienten nicht auf die motorischen Veränderungen („On“- / „Off“-Phasen) zurückzuführen waren, sondern auf einen Zusammenhang mit Neurotransmitter-Veränderungen hinweisen.

Letztlich schränkt die geringe Stichprobengröße der mit L-Dopa behandelten PD-dn-Patienten und die teilweise recht große Variabilität in den Leistungen die Interpretierbarkeit der Ergebnisse deutlich ein. Der Mangel an signifikanten Leistungsveränderungen in den neuropsychologischen Variablen beim Vergleich von prä- zu post-L-Dopa kann ebenfalls auf die geringe Sensitivität der verwendeten Verfahren hinweisen, auch wenn in anderen Studien mit ähnlichen Verfahren signifikante Unterschiede (v.a. Verbesserungen in Wortflüssigkeitsleistungen unter L-Dopa) dargestellt werden konnten (Gotham et al., 1988; Lange et al., 1995).

### **5.5. Zusammenhang zwischen Ausmaß bzw. Lokalisation der Neurodegeneration bei den verschiedenen Parkinsonsyndromen und neuropsychologischen Beeinträchtigungen**

Auch bei diesem Diskussionspunkt können die Ergebnisse der Konfigurationsfrequenzanalyse herangezogen werden, da hierbei Ausmaß der neuropsychologischen Defizite und der krankheitsspezifischen Neurodegeneration konvergieren: Bei den PD-dn-Patienten wird einerseits aufgrund der Kürze der Krankheitsdauer, andererseits aufgrund der zugrundeliegenden Neurodegeneration (zunächst nur Substantia nigra pars compacta) die geringste Beeinträchtigung in neuropsychologischen Funktionen angenommen, was die signifikante Konfiguration mit keinerlei Beeinträchtigungen in den neuropsychologischen Domänen reflektiert. Bei den PSP-Patienten treten am häufigsten Beeinträchtigungen in mehreren neuropsychologischen Domänen auf (Aufmerksamkeit, visuell-räumliche / –konstruktive Funktionen, Exekutivfunktionen); bei dieser Erkrankung betrifft die Neurodegeneration ausgedehnte Areale der Basalganglien (Striatum, Komplex der Substantia nigra und des Pallidums, Nucleus subthalamicus), was mit deutlichen neuropsychologischen Funktionsstörungen einhergeht (Lange et al., 2003; Monza et al., 1998; Pillon et al., 1995; Pillon et al., 1996; Soliveri et al., 2000). Es wird angenommen, dass die ausgeprägten „frontal lobe-like symptoms“ bei PSP-Patienten eine Auswirkung der ausgedehnten subkortikalen Neurodegeneration sind, die zu einer Deafferenzierung prämotorischer und präfrontaler Areale führt (Dubois & Pillon, 1998; Soliveri et al., 2000).

Bei genauer Betrachtung wiesen die PD-dn-Patienten im Intra-Gruppen-Vergleich die meisten Defizite im Bereich von Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen auf. Die Defizite in Aufmerksamkeitsfunktionen waren auf verlangsamte motorische Reaktionszeiten und verzögerte Entscheidungszeiten bei Einfachreaktionen zurückzuführen. Die Verlangsamung der motorischen Reaktionszeiten spiegelt die motorische Symptomatik der Patienten wider und

kann als Korrelat zu der Dysfunktion im Putamen mit daraus folgender Unterfunktion in der motorischen striato-frontalen Schleife interpretiert werden. Die diskreten exekutiven Dysfunktionen reflektieren dorsolateral-präfrontale Funktionsstörungen und können als Korrelat der Störung in dorsalen Anteilen des Nucleus caudatus interpretiert werden, die schon im Anfangsstadium der Erkrankung auftritt.

Zwar wiesen die SND-Patienten in der vorliegenden Studie stärker beeinträchtigte motorische Funktionen (z.B. motorische Reaktionszeiten) als PD-Patienten auf, die kognitiven Defizite waren jedoch geringer ausgeprägt. Dies wird in einzelnen Studien ebenfalls berichtet (Pillon et al., 1995; Robbins et al., 1994); in anderen Studien haben SND- und PD-Patienten ein vergleichbares Ausmaß an Defiziten (Lange et al., 2003; Monza et al., 1998; Soliveri et al., 2000) oder die SND-Patienten sind stärker beeinträchtigt als die PD-Patienten (Dujardin et al., 2003; Meco et al., 1996). Bedauerlicherweise stellt die geringe Anzahl der SND-Patienten in der vorliegenden Studie eine deutliche Einschränkung in der Interpretierbarkeit dieser Befunde dar.

Aufgrund der bei SND ausgedehnteren Neurodegeneration wäre grundsätzlich mit stärker ausgeprägten kognitiven Defiziten zu rechnen. Daher stellt sich die Frage nach Unterschieden in der Auswirkung der jeweiligen Degeneration. Bei PD entsteht eine stärkere Aktivierung der inhibitorisch-wirkenden Ausgangskerne (GPi und SNpr) durch Verstärkung des inhibitorischen indirekten Pfades, wodurch eine Enthemmung des Nucleus subthalamicus stattfindet; ergo werden die Thalamus-Kerne zu stark inhibiert und dadurch der präfrontale Kortex zu wenig erregt. Bei SND sind die Eingangskerne der Basalganglien (das Striatum) degeneriert, also die postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren vermindert; hierdurch wird letztlich auch der inhibitorische indirekte Pfad enthemmt (durch mangelnde Hemmung durch Dopamin-D2-Rezeptoren). Fraglich ist die Rolle des Nucleus subthalamicus bei SND: Tiefenhirnstimulation (DBS) hat bei dieser Erkrankung entweder nur einen geringen Effekt (Visser-Vandewalle et al., 2003) oder sogar negative Auswirkungen (Chou et al., 2004; Tarsy et al., 2003). Demnach scheint der Nucleus subthalamicus nicht die zentrale Stellung bei der SND-Symptomatik zu spielen wie bei PD, wo die subthalamische Überfunktion durch DBS gehemmt werden kann. Wenn bei SND entsprechend dem Modell von Young und Penney (2000) in der Darstellung von Jellinger (2001) das externe Segment vom Pallidum und das Striatum degeneriert sind und eher keine Überfunktion des Nucleus subthalamicus angenommen werden kann, werden die Ausgangskerne lediglich geringfügig (durch den Nucleus subthalamicus) angeregt und hemmen die Thalamus-Kerne. Bei SND-Patienten werden bzgl. der Neurodegeneration im Striatum kontroverse Ergebnisse berichtet; unklar ist, ob hauptsächlich Putamen (Gilman, 1998; Goto et al., 1996; Wenning et al., 1997) oder aber sowohl Putamen als auch Nucleus caudatus gleichermaßen betroffen sind (Fearnley & Lees, 1990). Die Substantia nigra pars compacta von SND-Patienten weist wie die von PD-Patienten eine Degeneration in ventrolateralen Anteilen auf (Fearnley & Lees, 1990; Goto et al., 1996), was zu einer geringeren Dopamin-Transmission im Putamen führt (Kaasinen & Rinne, 2002). Also wirken sich bei SND-Patienten a) die Degeneration in der Substantia nigra (v.a. ventrolateral) auf die Funktionalität des Striatums (v.a. des Putamens), b) die De-

generation im Striatum (wahrscheinlich v.a. Putamen) und c) die Degeneration im externen Segment des Pallidums auf die Funktionalität der Basalganglien-Schleifen aus, wobei sich Hinweise auf die hauptsächliche Beteiligung motorischer Strukturen (über Putamen) ergeben.

Es ist unklar, inwiefern kompensatorische Mechanismen als Reaktion auf eine spezifische Degeneration von Dopamin-Neuronen dazu beitragen, dass Dopamin über andere prä- oder postsynaptische Dopamin-Rezeptoren in Basalganglien-Strukturen wirken kann (z.B. aus dem ventralen Tegmentum) (Smith & Kiehl, 2000). Diese vermuteten kompensatorischen Mechanismen stellen einen weiteren Faktor dar, der zur Variabilität des Symptomspektrums insb. bei PD und SND beiträgt.

Der präfrontale Kortex stellt die hauptsächliche Zielregion der Basalganglien-Schleifen dar. Er ist die einzige Region des Kortex, die die Integration motivationaler, mnestischer, emotionaler, somatosensorischer und externer sensorischer Information in ein gemeinsames zielgerichtetes Verhalten ermöglicht (Royall et al., 2002). Die vermuteten Interrelationen der fronto-striatalen Schaltkreise (Zgaljardic et al., 2003), die insbesondere das Profil der PD-Patienten reflektieren, lassen annehmen, dass sich eine Funktionsstörung in einem dieser komplexen Schaltkreise auf die anderen auswirkt (siehe Abbildung 3-8). Bei den PD- und SND-Patienten der vorliegenden Studie waren die objektivierbaren Störungen der fronto-striatalen Schaltkreise unterschiedlich ausgeprägt: Im Bereich orbitofrontal-assoziiierter Funktionen fielen mehr SND- als PD-Patienten mit Beeinträchtigungen auf (höhere Depressionswerte und Perseverationsneigung in Aufgaben zur reaktiven Flexibilität), bei der Funktion des Konflikt-Monitorings beim Stroop-Paradigma, die mit dem anterioren Cingulum verbunden wird, schnitten SND-Patienten besser als PD-Patienten ab. Bei den dorsolateral-präfrontal-assoziierten Exekutivfunktionen wiesen beide Patientengruppen Beeinträchtigungen auf, wenn auch in unterschiedlichen Bereichen mit stärkeren Defiziten in Arbeitsgedächtnis und logisch-schlussfolgerndem Denken bei den PD-Patienten und verminderten Wortflüssigkeitsleistungen und Defiziten in reaktiven Flexibilitätsleistungen (MCST) bei den SND-Patienten.

## 6. KLINISCHE IMPLIKATIONEN UND FORSCHUNGSPERSPEKTIVEN

Aus der vorliegenden Studie ergibt sich übereinstimmend mit der Literatur, dass bei Patienten mit Parkinsonsyndromen neuropsychologische Defizite auftreten. Dabei weisen PSP-Patienten die ausgeprägtesten Beeinträchtigungen mit Defiziten in Aufmerksamkeit, visuell-räumlichen und –konstruktiven sowie Exekutivfunktionen auf. Die psychomotorische Verlangsamung der PSP-Patienten stellt sich insbesondere als Defizit in der Reaktionsinitiierung dar. Bei PD- und SND-Patienten sind motorische Reaktionen verlangsamt; das übrige neuropsychologische Defizitprofil weist auf exekutive Dysfunktionen hin. Anhand der Daten können PSP-Patienten von SND- und PD-Patienten aufgrund ihrer ausgeprägteren Beeinträchtigungen relativ gut abgegrenzt werden. Auch in der vorliegenden Studie ist die Unterscheidung zwischen SND- und PD-Patienten nach wie vor schwierig. Die Daten legen nahe, dass SND-Patienten evtl. weniger kognitive Beeinträchtigungen aufweisen als PD-Patienten, auch wenn dies nicht uneingeschränkt in der Literatur wiedergegeben wird (Dujardin et al., 2003; Meco et al., 1996). Motorische Beeinträchtigungen sind bei SND-Patienten eher stärker ausgeprägt und äußern sich in einer deutlicheren Verlangsamung; eine kognitive Verlangsamung liegt jedoch bei diesen Patienten nicht vor.

Das Kollektiv der Patienten mit Parkinsonsyndromen ist im Allgemeinen von fortgeschrittenem Alter, auch wenn der Erkrankungsbeginn durchaus die Zeit der Berufstätigkeit betreffen und zu einer frühzeitigen Berentung führen kann. Von den betroffenen Patienten werden überwiegend die motorischen Symptome als hindernd erlebt. Neuropsychologische Auffälligkeiten im Alltag werden zumeist als diskrete Gedächtnisdefizite (i.S. von Abrufschwierigkeiten) beschrieben. Exekutive Dysfunktionen werden jedoch kaum von den Betroffenen berichtet, evtl. jedoch von deren Angehörigen (in Form von Umstellungsschwierigkeiten) beobachtet. Das bedeutet, dass spezifische neuropsychologische Auffälligkeiten zumeist nur in einer differenzierten Untersuchung aufgedeckt werden und erst ein größeres Ausmaß an Defiziten zu alltagsrelevanten Beeinträchtigungen führt, was bei PD- und PSP-Patienten mehr als bei SND der Fall sein kann.

Auch diese Studie nähert sich der Schlussfolgerung von Pillon et al. (1996) an, dass die neuropsychologischen Profile der drei Patientengruppen, die anhand von Gruppenvergleichen differenziert werden können, lediglich bei der Beschreibung der verschiedenen Krankheits-syndrome hilfreich, in Individualuntersuchungen jedoch oftmals wenig aussagekräftig sind. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Verteilung der subkortikalen Schädigungen und die unterschiedlichen Schweregrade der daraus resultierenden Denervierung zu der Variabilität neuropsychologischer Funktionsstörungen beiträgt. Weitere Einflussfaktoren auf das Ergebnis der neuropsychologischen Untersuchung stellen darüber hinaus das Alter des Patienten bei Krankheitsbeginn und die Krankheitsdauer dar.

Problematisch bei der Verwendung klinischer Verfahren ist, dass in vielen Tests verschiedene kognitive Funktionen einen Einfluss auf das Ergebnis haben (wie z.B. Exekutivfunktionen bei der Kopie der Rey-Osterrieth-Figur, die als visuo-konstruktive Leistung gewertet wird).

Daher wäre es sinnvoll auf Verfahren zurückzugreifen, bei denen auf möglichst wenig zusätzliche Funktionsbereiche zugegriffen wird; dies ist jedoch eine unrealistische Vorstellung, da den höheren kognitiven Funktionen eine Vielzahl an Basisfunktionen zugrunde liegen. Insbesondere Exekutivfunktionen spielen bei den augenscheinlich einfachsten Aufgaben wahrscheinlich immer eine mehr oder weniger große Rolle. Die Interaktion der kognitiven Funktionsbereiche Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und Gedächtnis spielt insbesondere bei Patienten mit Parkinsonsyndromen aufgrund der spezifischen neuropsychologischen Auffälligkeiten mit Schwerpunkt exekutiver Beeinträchtigungen eine große Rolle. Von Fuster (1997) wurde die Wechselbeziehung kognitiver Funktionen treffend als Problem dargestellt, „[that] has plagued neuropsychology for many years“ (S. 187). Oberflächliche Gemeinsamkeiten in neuropsychologischen Standardtests können durch Defizite in dissoziierbaren Teiloperationen verursacht sein, weswegen die genauere Differenzierung möglicher kognitiver Teilprozesse insb. bei Vermutung verschiedener ursächlicher Störungen sinnvoll wäre. Dennoch haben klinische Verfahren auf jeden Fall auch in Zukunft ihre Daseinsberechtigung, wenn es um die Darstellung möglicher alltagsrelevanter kognitiver Beeinträchtigungen geht. In der Frühdiagnostik zwischen SND und PD sind sie jedoch wenig hilfreich, da die vermuteten Unterschiede in Exekutivfunktionen mit den gängigen Verfahren offenbar nicht zu erfassen sind.

Die in der Literatur vertretene „vage Ahnung“, dass PD- und SND-Patienten unterschiedliche Leistungsprofile insbesondere in Exekutivfunktionen aufweisen, wird auch in dieser Studie unterstützt, wenn auch das Dilemma besteht, dass die formulierte Dissoziation in kognitiven Flexibilitätsleistungen (reaktiv: bei PD gestört, spontan: bei SND gestört) so nicht dargestellt werden kann. Bei diesen beiden Patientengruppen wäre daher die Unterscheidung von Teilprozessen sinnvoll, wie sie z.B. von Owen et al. (1993b) mit einem „extradimensional-shift“ Paradigma zur Erhebung von Perseverationstendenzen oder gelearter Irrelevanz angestrebt wurde. Eine weitere Möglichkeit zur Differenzierung von PD- und SND-Patienten könnten funktionelle Studien sein, durch die Zusammenhänge zwischen kognitiven Prozessen und Aktivierungen in bestimmten Arealen bzw. mögliche Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen dargestellt werden könnten.

Eine weitere interessante Fragestellung ergibt sich aus der Forschung über Auswirkungen von Dopamin auf kognitive Funktionen, da sowohl der Mangel in spezifischen Bereichen als auch die eventuelle Überversorgung noch unbeeinträchtigter Regionen bei einer dopaminergen Therapie zu neuropsychologischen Auffälligkeiten führen kann. Da SND-Patienten aus Mangel an therapeutischen Alternativen und auch, weil sie anfangs wirksam sein können, ebenfalls mit Dopamimetika behandelt werden, sollte auch bei diesem Patientenkollektiv untersucht werden, ob diese Therapie letztlich nicht auch hier negative Einflüsse auf kognitive Funktionen haben könnte. Dieser Fragestellung wurde bisher nur bei PD-Patienten nachgegangen, u.a. da bei diesen Patienten Fluktuationen der motorischen Symptomatik in Abhängigkeit von der dopaminergen Medikation auftreten.

Die vorliegende Studie erhärtet Hinweise auf eine Diskrepanz in kognitiven Leistungen bei Patienten mit Hemiparkinson-Syndrom, die nicht im Rahmen einer funktionellen Asymmetrie zu interpretieren ist, sondern vielmehr auf die besondere Rolle rechtshemisphärischer Basalganglien-Funktionen bzw. Dopamin-Ressourcen in der Steuerung höherer kortikaler Funktionen hinweist. Da auch bei SND-Patienten eine Hemisymptomatik vorliegen kann, die ein Korrelat zur Basalganglien-Neurodegeneration darstellt, wäre eine neuropsychologische Differenzierung dieser Patienten zur weiteren Erforschung dieser Zusammenhänge sinnvoll. Als einschränkende Variable müssen jedoch die geringen Fallzahlen, insb. bei Selektion von Patienten mit reiner Hemiparkinson-Symptomatik, bedacht werden.

Bezüglich der überraschenden Ergebnisse der Reaktionszeitdaten mit relativ unbeeinträchtigten motorischen Reaktionszeiten bei PSP-Patienten stellt sich die Frage nach der Replizierbarkeit dieser Ergebnisse. Da lediglich kleine Patientenkollektive untersucht werden konnten, wäre es wünschenswert, Einfach- und Wahlreaktionsexperimente mit Differenzierung der Reaktionszeitkomponenten bei größeren Patientenkollektiven mit den Syndromen PD, SND und PSP zu wiederholen.

Weitere Forschungsperspektiven ergeben sich aus den in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnissen über die Auswirkung funktioneller Polymorphismen von Dopamin-Rezeptoren und Dopamin-katabolisierenden Enzymen (COMT, MAO-A) auf die Effizienz Frontalhirn-assoziiertter kognitiver Funktionen (Fan, Fossella, Sommer, Wu & Posner, 2003; Fossella et al., 2002; Malhotra et al., 2002; Sommer, Fossella, Fan & Posner, 2003). Der Beleg über die genetisch bedingte qualitative Variation in Exekutivfunktionen aufgrund von Polymorphismen im Dopamin-System kann zur Erklärung individueller Unterschiede in exekutiven Leistungen beitragen. Die Untersuchung der Auswirkungen dopaminergischer Polymorphismen auf die Prädisposition für spezifische Erkrankungen bezieht sich in der aktuellen Forschung überwiegend auf Schizophrenie (Akil et al., 2003; Egan et al., 2001; Goldberg et al., 2003; Rosa et al., 2004). Äquivalente Forschungsergebnisse hinsichtlich der Bedeutung von Polymorphismen im Dopamin-System von Patienten mit Parkinsonsyndromen stehen noch aus. Ein Zusammenhang konnte bisher zwischen Polymorphismen im Dopamin-D2-Rezeptor, Atrophie im Nucleus caudatus und kognitiven Defiziten bei älteren Personen dargestellt werden (Bartrés-Faz et al., 2002). Eventuell kann eine genetische Untersuchung der Polymorphismen in Verbindung mit einer neuropsychologischen Diagnostik präfrontaler Funktionen weitere Erkenntnisse bezüglich der Differenzialdiagnose von Patienten mit Parkinsonsyndromen liefern.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A. & Kragh-Sørensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: An 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, *60*, 387-392.
- Abbruzzese, G. & Berardelli, A. (2003). Sensorimotor integration in movement disorders. *Movement Disorders*, *18*, 231-240.
- Adams, R.D. & Salam-Adams, M. (1986). Striatonigral degeneration. In P.J. Vinken, G.W. Bruyn, & H.L. Klawans (Eds.), Vol. 5 (49), *Handbook of clinical neurology* (pp. 205-212). Amsterdam: Elsevier.
- Adams, R.D., van Bogaert, L. & van der Eecken, H. (1964). Striato-nigral degeneration. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *23*, 584-608.
- Agid, Y. (1998). Levodopa: Is toxicity a myth? *Neurology*, *50*, 858-863.
- Agid, Y., Ruberg, M., Javoy-Agid, F., Hirsch, E., Raisman-Vozari, R., Vyas, S., Faucheux, B., Michel, P., Kastner, A., Blanchard, V., Damier, P., Villares, J. & Zhang, P. (1993). Are dopaminergic neurons selectively vulnerable to Parkinson's disease? In H. Narabayashi, T. Nagatsu, N. Yanagisawa, & Y. Mizuno (Eds.), *Advances in neurology* (pp. 148-164). New York: Raven Press.
- Agniel, A., Celsis, P., Viillard, G., Montastruc, J.L., Rascol, O., Demonet, J.F., Marc-Vergnes, J.P. & Rascol, A. (1991). Cognition and cerebral blood flow in lateralised parkinsonism: Lack of functional lateral asymmetries. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *54*, 783-786.
- Akil, M., Kolachana, B.S., Rothmond, D.A., Hyde, T.M., Weinberger, D.R. & Kleinman, J.E. (2003). Catechol-O-methyltransferase genotype and dopamine regulation in the human brain. *Journal of Neuroscience*, *23*, 2008-2013.
- Albert, M.L., Feldman, R.G. & Willis, A.L. (1974). The "subcortical dementia" of progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *37*, 121-130.
- Albin, R.L., Young, A.B. & Penney, J.B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, *12*, 366-375.
- Aldrich, M.S., Foster, N.L., White, R.F., Bluemlein, L. & Prokopowicz, G. (1989). Sleep abnormalities in progressive supranuclear palsy. *Annals of Neurology*, *25*, 577-581.
- Alexander, G.E. & Crutcher, M.D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, *13*, 266-271.
- Alexander, G.E., Crutcher, M.D. & DeLong, M.R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Progress in Brain Research*, *85*, 119-146.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R. & Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *9*, 357-381.

- American Psychiatric Association (2001). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV*, H. Saß, H.-U. Wittchen und M. Zaudig (dt. Bearbeitung). (3. Aufl.). Göttingen: Hogrefe.
- Antal, A., Bandini, F., Kéri, S. & Bodis-Wollner, I. (1998). Visuo-cognitive dysfunctions in Parkinson's disease. *Clinical Neuroscience*, 5, 147-152.
- Arnsten, A.F.T. (1998). Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 436-447.
- Asenbaum, S., Brücke, T., Pirker, W., Podreka, I., Angelberger, P., Wenger, S., Wöber, C., Müller, C. & Deecke, L. (1997). Imaging of dopamine transporters with iodine-123-β-CIT and SPECT in Parkinson's disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 38, 1-6.
- Baddeley, A. (1986). *Working memory*. London: Oxford University Press.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 417-423.
- Baddeley, A.D. & Hitch, G.J. (1974). Working memory. In G.A. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation* (pp. 47-89). San Diego: Academic Press.
- Barclay, C.L., Duff, J., Sandor, P. & Lang, A.E. (1996). Limited usefulness of electroconvulsive therapy in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 46, 1284-1286.
- Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Serra-Grabulosa, J.U.M., López-Alomar, A., Moya, A., Bargalló, N., Mercader, J.M., Moral, P. & Clemente, I.C. (2002). Dopamine DRD2 Tag I polymorphism associates with caudate nucleus volume and cognitive performance in memory impaired subjects. *NeuroReport*, 13, 1121-1125.
- Beatty, W.W., Ryder, K.A., Gontkovsky, S.T., Scott, J.G., McSwan, K.L. & Bharucha, K.J. (2003). Analyzing the subcortical dementia syndrome of Parkinson's disease using the RBANS. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18, 509-520.
- Beblo, T. & Herrmann, M. (2000). Neuropsychologische Defizite bei depressiven Störungen. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 68, 1-11.
- Berding, G., Brücke, Th., Odin, P., Brooks, D.J., Kolbe, H., Gielow, P., Harke, H., Knoop, B.O., Dengler, R. & Knapp, W.H. (2003). [<sup>123</sup>I]β-CIT SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Nuklearmedizin*, 42, 31-38.
- Berding, G., Odin, P., Brooks, D.J., Nikkhah, G., Peschel, T., Shing, M., Kolbe, H., van Den Hoff, J., Fricke, H., Dengler, R., Samii, M. & Knapp, W.H. (2001). Resting regional cerebral glucose metabolism in advanced Parkinson's disease studied in the off and on conditions with [(18)F]FDG-PET. *Movement Disorders*, 16, 1014-1022.
- Berg, E., Björnram, C., Hartelius, L., Laakso, K. & Johnels, B. (2003). High-level language difficulties in Parkinson's disease. *Clinical Linguistics and Phonetics*, 17, 63-80.
- Bjarkam, C.R., Sørensen, J.C., Sunde, N.Å., Geneser, F.A. & Østergaard, K. (2001). New strategies for the treatment of Parkinson's disease hold considerable promise for the future management of neurodegenerative disorders. *Biogerontology*, 2, 193-207.
- Bloxham, C.A., Dick, D.J. & Moore, M. (1987). Reaction times and attention in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 50, 1178-1183.

- Bloxham, C.A., Mindel, T.A. & Frith, C.D. (1984). Initiation and execution of predictable and unpredictable movements in Parkinson's disease. *Brain*, 107, 371-384.
- Boller, F., Passafiume, D., Keefe, N.C., Rogers, K., Morrow, L. & Kim, Y. (1984). Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Role of perceptual and motor factors. *Archives of Neurology*, 41, 485-490.
- Bonucelli, U., Piccini, P., Del Dotto, P., Pavese, N., D'Antonio, P. & Muratorio, A. (1992). Apomorphine test in de novo Parkinson's disease. *Functional Neurology*, 7, 295-298.
- Bortz, J. (1999). *Statistik für Sozialwissenschaftler*. (5., vollst. überarb. Aufl.). Berlin: Springer-Verlag.
- Bortz, J. & Lienert, G.A. (2003). *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung - Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben*. (2. Aufl.). Berlin: Springer.
- Bowen, F.P., Kamienny, R.S., Burns, M.M. & Yahr, M.D. (1975). Parkinsonism: Effects of levodopa treatment on concept formation. *Neurology*, 25, 701-704.
- Braak, H., Rüb, U. & Braak, E. (2000). Neuroanatomie des Morbus Parkinson. *Nervenarzt*, 71, 459-469.
- Bradley, V.A., Welch, J.L. & Dick, D.J. (1989). Visuospatial working memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 52, 1228-1235.
- Braune, H.-J., Möller, J.C. & Oertel, W.H. (1999). Erkrankungen der Basalganglien. In K. Kunze (Ed.), *Praxis der Neurologie* (2. Aufl., pp. 445-485). Stuttgart: Thieme.
- Brodal, P. (1998). *The central nervous system: Structure and function*. (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- Brooks, D.J. (1998). Functional imaging of movement disorders. In J. Jankovic & E. Tolosa (Eds.), *Parkinson's disease and movement disorders* (3rd ed., pp. 991-1016). Baltimore: Williams and Wilkins.
- Brooks, D.J. (2000). Movement disorders: Other hypokinetic disorders. In J.C. Mazziotta, A.W. Toga, & R.S.J. Frackowiak (Eds.), *Brain mapping: The disorders* (pp. 263-284). San Diego: Academic Press.
- Brooks, D.J., Ibanez, V., Sawle, G.V., Quinn, N., Lees, A.J., Mathias, C.J., Bannister, R., Marsden, C.D. & Frackowiak, R.S.J. (1990). Differing patterns of striatal <sup>18</sup>F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Annals of Neurology*, 28, 547-555.
- Brown, R.G. & Jahanshahi, M. (1996). Cognitive-motor dysfunction in Parkinson's disease. *European Neurology*, 36 [Suppl 1], 31.
- Brown, R.G. & Marsden, C.D. (1987). Neuropsychology and cognitive function in Parkinson's disease: an overview. In C.D. Marsden & S. Fahn (Eds.), *Movement disorders 2* (pp. 99-123). London: Butterworths.
- Brown, R.G. & Marsden, C.D. (1988). Subcortical dementia: The neuropsychological evidence. *Neuroscience*, 25, 363-387.
- Brown, R.G. & Marsden, C.D. (1990). Cognitive function in Parkinson's disease: From description to theory. *Trends in Neurosciences*, 13, 21-29.

- Brück, A., Portin, R., Lindell, A., Laihinen, A., Bergman, J., Haaparanta, M., Solin, O. & Rinne, J.O. (2001). Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypofunction in the caudate nucleus. *Neuroscience Letters*, 311, 81-84.
- Brücke, T., Asenbaum, S., Pirker, W., Djamshidian, S., Wenger, S., Wöber, Ch., Müller, Ch. & Podreka, I. (1997). Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [<sup>123</sup>I]β-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neural Transmission*, 50 [Suppl], 9-24.
- Brusa, A., Bentivoglio, A.R., Calzetti, S., Cammarata, S., Congia, S., Fasano, A., Jandolo, B., Lucci, B., Primavera, A. & Stoehr, R. (2003). The diagnostic importance of the isolated supranuclear downward gaze ophthalmoplegia in progressive supranuclear palsy. *Neurological Sciences*, 24, 161.
- Bühl, A. & Zöfel, P. (2000). *SPSS Version 10: Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows*. (7. Aufl.). München: Addison-Wesley.
- Burgess, P.W. (2003). Assessment of executive function. In P.W. Halligan, U. Kischka, & J.C. Marshall (Eds.), *Handbook of clinical neuropsychology* (pp. 302-321). Oxford: University Press.
- Burn, D.J. & Lees, A.J. (2002). Progressive supranuclear palsy: Where are we now? *Lancet Neurology*, 1, 359-369.
- Bush, G., Whalen, P.J., Rosen, B.R., Jenike, M.A., McInerney, S. & Rauch, S.L. (1998). The counting Stroop: An interference task specialized for functional neuroimaging - validation study with functional MRI. *Human Brain Mapping*, 6, 270-282.
- Cantello, R., Gilli, M., Riccio, A. & Bergamasco, B. (1986). Mood changes associated with "end-of-dose deterioration" in Parkinson's disease: A controlled study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 49, 1182-1190.
- Carr, J. (2002). Tremor in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 8, 223-234.
- Chase, T.N., Mouradian, M.M. & Engber, T.M. (1993). Motor response complications and the function of striatal efferent systems. *Neurology*, 43 [Suppl 6], S23-S27.
- Chou, K.L., Forman, M.S., Trojanowski, J.Q., Hurtig, H.I. & Baltuch, G.H. (2004). Subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with levodopa-responsive multiple system atrophy. *Journal of Neurosurgery*, 100, 553-556.
- Cole, D.G. & Growdon, J.H. (1994). Therapy for progressive supranuclear palsy: Past and future. *Journal of Neural Transmission*, 42 [Suppl], 283-290.
- Colosimo, C., Albanese, A., Hughes, A.J., de Bruin, V.M.S. & Lees, A.J. (1995). Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 52, 294-298.
- Conrad, C., Andreadis, A., Trojanowski, J.Q., Dickson, D.W., Kang, D., Chen, X., Wiederholt, W., Hansen, L., Masliah, E., Thal, L.J., Katzman, R., Xia, Y. & Saitoh, T. (1997). Genetic evidence for the involvement of  $\tau$  in progressive supranuclear palsy. *Annals of Neurology*, 41, 277-281.

- Cools, R., Barker, R.A., Sahakian, B.J. & Robbins, T.W. (2001). Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral Cortex*, *11*, 1136-1143.
- Cools, R., Barker, R.A., Sahakian, B.J. & Robbins, T.W. (2003). L-dopa medication remedies cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *41*, 1431-1441.
- Cools, R., Clark, L., Owen, A.M. & Robbins, T.W. (2002). Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, *22*, 4563-4567.
- Cools, R., Stefanova, E., Barker, R.A., Robbins, T.W. & Owen, A.M. (2002). Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: The role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain*, *125*, 584-594.
- Cooper, J.A., Sagar, H.J., Doherty, S.M., Jordan, N., Tidswell, P. & Sullivan, E.V. (1992). Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease: A follow-up study of untreated patients. *Brain*, *115*, 1701-1725.
- Cooper, J.A., Sagar, H.J., Jordan, N., Harvey, N.S. & Sullivan, E.V. (1991). Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*, *114*, 2095-2122.
- Cooper, J.R., Bloom, F.E. & Roth, R.H. (1996). *The biochemical basis of neuropharmacology*. (7th ed.). New York: Oxford University Press.
- Cordato, N.J., Pantelis, C., Halliday, G.M., Velakoulis, D., Wood, S.J., Stuart, G.W., Currie, J., Soo, M., Olivieri, G., Broe, G.A. & Morris, J.G.L. (2002). Frontal atrophy correlates with behavioural changes in progressive supranuclear palsy. *Brain*, *125*, 789-800.
- Cummings, J.L. (1986). Subcortical dementia: Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology. *British Journal of Psychiatry*, *149*, 682-697.
- Cummings, J.L. & Benson, D.R. (1983). *Dementia: A clinical approach*. Stoneham, Mass: Butterworth Publishers Inc.
- Cummings, J.L. & Huber, S.J. (1992). Visuospatial abnormalities in Parkinson's disease. In S.J. Huber & J.L. Cummings (Eds.), *Parkinson's disease: Neurobehavioral aspects* (pp. 59-73). New York: Oxford University Press.
- Dagher, A. (2001). Functional imaging in Parkinson's disease. *Seminars in Neurology*, *21*, 23-32.
- Dagher, A., Owen, A.M., Boecker, H. & Brooks, D.J. (2001). The role of the striatum and hippocampus in planning - a PET activation study in Parkinson's disease. *Brain*, *124*, 1020-1032.
- Daum, R.F., Sekinger, B., Kopal, G. & Lang, C.J.G. (2000). Riechprüfung mit "sniffin'sticks" zur klinischen Diagnostik des Morbus Parkinson. *Der Nervenarzt*, *71*, 643-650.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E. & Ober, B.A. (1987). *California verbal learning test: Adult version manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

- Delis, D.C. & Massman, P.J. (1992). The effects of dopamine fluctuation on cognition and affect. In S.J. Huber & J.L. Cummings (Eds.), *Parkinson's disease: Neurobehavioral aspects* (pp. 288-302). New York: Oxford University Press.
- Della Sala, S., Di Lorenzo, G., Giordano, A. & Spinnler, H. (1986). Is there a specific visuo-spatial impairment in Parkinsonians? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *49*, 1258-1265.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2003). *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie*. (2., überarb. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Dias, R., Robbins, T.W. & Roberts, A.C. (1996). Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature*, *380*, 69-72.
- Dickson, D.W. (1999). Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Journal of Neurology*, *246* [Suppl 2], 116-15.
- Direnfeld, L.K., Albert, M.L., Volicer, L., Langlais, P.J., Marquis, J. & Kaplan, E. (1984). Parkinson's disease. The possible relationship of laterality to dementia and neurochemical findings. *Archives of Neurology*, *41*, 935-941.
- Double, K.L., Rowe, D.B., Hayes, M., Chan, D.K.Y., Blackie, J., Corbett, A., Joffe, R., Fung, V.S., Morris, J. & Halliday, G.M. (2003). Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. *Archives of Neurology*, *60*, 545-549.
- Downes, J.J., Roberts, A.C., Sahakian, B.J., Evenden, J.L., Morris, R.G. & Robbins, T.W. (1989). Impaired extra-dimensional shift performance in medicated and unmedicated Parkinson's disease: Evidence for a specific attentional dysfunction. *Neuropsychologia*, *27*, 1329-1343.
- Dubois, B. & Pillon, B. (1995). Do cognitive changes of Parkinson's disease result from dopamine depletion? *Journal of Neural Transmission*, *45* [Suppl], 27-34.
- Dubois, B. & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *244*, 2-8.
- Dubois, B. & Pillon, B. (1998). Cognitive and behavioral aspects of movement disorders. In J. Jankovic & E. Tolosa (Eds.), *Parkinson's disease and movement disorders* (3rd ed., pp. 837-858). Baltimore: Williams and Wilkins.
- Dubois, B., Pillon, B., Legault, F., Agid, Y. & Lhermitte, F. (1988). Slowing of cognitive processing in progressive supranuclear palsy. A comparison with Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, *45*, 1194-1199.
- Dujardin, K., Defebvre, L., Grunberg, C., Becquet, E. & Destée, A. (2001). Memory and executive function in sporadic and familial Parkinson's disease. *Brain*, *124*, 389-398.
- Dujardin, K., Defebvre, L., Krystkowiak, P., Degreef, J.F. & Destée, A. (2003). Executive function differences in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *9*, 205-211.
- Dujardin, K., Degreef, J.F., Rogelet, P., Defebvre, L. & Destée, A. (1999). Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *246*, 783-788.

- Duncombe, M.E., Bradshaw, J.L., Iansek, R. & Phillips, J.G. (1994). Parkinsonian patients without dementia or depression do not suffer from bradyphrenia as indexed by performance in mental rotation tasks with and without advance information. *Neuropsychologia*, 32, 1383-1396.
- Duvoisin, R.C. (1992). Clinical diagnosis. In I. Litvan & Y. Agid (Eds.), *Progressive supranuclear palsy* (pp. 15-33). New York: Oxford University Press.
- Ebert, A. D. (2000). *Neuropsychologische und neuropsychiatrische Defizite und deren Verlauf nach cardiochirurgischen Operationen mit extrakorporaler Zirkulation*. Unveröffentlichte Dissertation, Fakultät für Naturwissenschaften der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.
- Eckert, T., Sailer, M., Kaufmann, J., Schrader, C., Peschel, T., Bodammer, N., Heinze, H.-J. & Schoenfeld, M.A. (2004). Differentiation of idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and healthy controls using magnetization transfer imaging. *NeuroImage*, 21, 229-235.
- Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Callicott, J.H., Mazzanti, C.M., Straub, R.E., Goldman, D. & Weinberger, D.R. (2001). Effect of COMT Val<sup>108/158</sup> Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 98, 6917-6922.
- Eidelberg, D., Edwards, C., Mentis, M., Dhawan, V. & Moeller, J.R. (2000). Movement disorders: Parkinson's disease. In J.C. Mazziotta, A.W. Toga, & R.S.J. Frackowiak (Eds.), *Brain mapping: The disorders* (pp. 241-261). San Diego: Academic Press.
- Elliott, R. (1998). The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 447-454.
- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 2, 229-237.
- Engel, P.A. (1996). Treatment of progressive supranuclear palsy with amitriptyline: Therapeutic and toxic effects. *Journal of the American Geriatrics Society*, 44, 1072-1074.
- Eslinger, P.J. & Grattan, L.M. (1993). Frontal lobe and fronto-striatal substrates of different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, 31, 17-28.
- Evarts, E.V., Teräväinen, H. & Calne, D.B. (1981). Reaction time in Parkinson's disease. *Brain*, 104, 167-186.
- Fabbrini, G., Barbanti, P., Bonifati, V., Colosimo, C., Gasparini, M., Vanacore, N. & Meco, G. (2001). Donepezil in the treatment of progressive supranuclear palsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 103, 123-125.
- Faglioni, P., Saetti, M.C. & Botti, C. (2000). Verbal learning strategies in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 14, 456-470.
- Fahn, S. (2003). Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 991, 1-14.
- Fahn, S. & Cohen, G. (1992). The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: Evidence supporting it. *Annals of Neurology*, 32, 804-812.
- Fahn, S. & Elton, R. (1987). Members of the UPDRS development committee: Unified Parkinson's disease rating scale. In S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne, & M. Goldstein

- (Eds.), *Recent developments in Parkinson's disease, Vol. 2* (pp. 153-163). Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information.
- Fan, J., Fossella, J., Sommer, T., Wu, Y. & Posner, M.I. (2003). Mapping the genetic variation of executive attention onto brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *100*, 7406-7411.
- Fearnley, J.M. & Lees, A.J. (1990). Striatonigral degeneration. A clinicopathological study. *Brain*, *113*, 1823-1842.
- Feigin, A., Fukuda, M., Dhawan, V., Przedborski, S., Jackson-Lewis, V., Mentis, M.J., Moeller, J.R. & Eidelberg, D. (2001). Metabolic correlates of levodopa response in Parkinson's disease. *Neurology*, *57*, 2083-2088.
- Feltcher, P.C. & Henson, R.N.A. (2001). Frontal lobes and human memory - insights from functional neuroimaging. *Brain*, *124*, 849-881.
- Filoteo, J.V., Delis, D.C., Salmon, D.P., Demadura, T., Roman, M.J. & Shults, C.W. (1997). An examination of the nature of attentional deficits in patients with Parkinson's disease: Evidence from a spatial orienting task. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *3*, 337-347.
- Fimm, B. (1995). *Zur Neuropsychologie des dopaminergen Systems am Beispiel des Morbus Parkinson*. Inaugural-Dissertation, Philosophische Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.
- Fimm, B. & Schlei, J. (1990). Parkinson-Untersuchung: Tests - Auswertung (Version 1.0) [Computer software].
- Fisk, J.D., Goodale, M.A., Burkhart, G. & Barnett, H.J.M. (1982). Progressive supranuclear palsy: The relationship between ocular motor dysfunction and psychological test performance. *Neurology*, *32*, 698-705.
- Flaherty, A.W. & Graybiel, A.M. (1994). Anatomy of the basal ganglia. In C.D. Marsden & S. Fahn (Eds.), *Movement disorders 3* (pp. 3-27). Oxford: Butterworth-Heinemann.
- Flowers, K.A., Pearce, I. & Pearce, J.M.S. (1984). Recognition memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *47*, 1174-1181.
- Flowers, K.A. & Robertson, C. (1985). The effect of Parkinson's disease on the ability to maintain a mental set. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *48*, 517-529.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189-198.
- Fossella, J., Sommer, T., Fan, J., Wu, Y., Swanson, J.M., Pfaff, D.W. & Posner, M.I. (2002). Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC Neuroscience*, *3*, 14.
- Fournet, N., Moreaud, O., Roulin, J.L., Naegele, B. & Pellat, J. (2000). Working memory functioning in medicated Parkinson's disease patients and the effect of withdrawal of dopaminergic medication. *Neuropsychology*, *14*, 247-253.
- Fournet, N., Moreaud, O., Roulin, J.-L., Naegele, B. & Pellat, J. (1996). Working memory in medicated patients with Parkinson's disease: The central executive seems to work. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *60*, 313-317.

- Fuster, J.M. (1997). *The prefrontal cortex: Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe*. (3rd ed.). Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Gagnon, M., Awad, N., Mertens, V.B. & Messier, C. (2003). Comparing the Rey and Taylor complex figures: A test-retest study in young and older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 878-890.
- Gai, W.P., Power, J.H.T., Blumbergs, P.C. & Blessing, W.W. (1998). Multiple system atrophy: A new  $\alpha$ -synuclein disease? *Lancet*, 352, 547-548.
- Gauntlett-Gilbert, J. & Brown, V.J. (1998). Reaction time deficits and Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 22, 865-881.
- Gerfen, C.R. (1984). The neostriatal mosaic: Compartmentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems. *Nature*, 311, 461-464.
- Ghaemi, M., Hilker, R., Rudolf, J., Sobesky, J. & Heiss, W.-D. (2002). Differentiating multiple system atrophy from Parkinson's disease: Contribution of striatal and midbrain MRI volumetry and multi-tracer PET imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 73, 517-523.
- Ghika, J. (1998). In reply: Presymptomatic hypertension in progressive supranuclear palsy. *Archives of Neurology*, 55, 1154-1155.
- Ghika, J. & Bogousslavsky, J. (1997). Presymptomatic hypertension is a major feature in the diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Archives of Neurology*, 54, 1104-1108.
- Ghika, J., Tennis, M., Growdon, J., Hofmann, E. & Johnson, K. (1995). Environment-driven responses in progressive supranuclear palsy. *Journal of the Neurological Sciences*, 130, 104-111.
- Gibb, W.R.G. & Lees, A.J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51, 745-752.
- Gibb, W.R.G. & Lees, A.J. (1994). Pathological clues to the cause of Parkinson's disease. In C.D. Marsden & S. Fahn (Eds.), *Movement disorders 3* (pp. 147-166). Oxford: Butterworth-Heinemann.
- Gilman, S. (1998). Multiple system atrophy. In J. Jankovic & E. Tolosa (Eds.), *Parkinson's disease and movement disorders* (3rd ed., pp. 245-262). Baltimore: Williams and Wilkins.
- Gilman, S., Low, P.A., Quinn, N., Albanese, A., Ben-Shlomo, Y., Fowler, C.J., Kaufmann, H., Klockgether, T., Lang, A.E., Lantos, P.L., Litvan, I., Mathias, C.J., Oliver, E., Robertson, D., Schatz, I. & Wenning, G.K. (1999). Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Journal of the Neurological Sciences*, 163, 94-98.
- Girotti, F., Soliveri, P., Carella, F., Geminiani, G., Aiello, G. & Caraceni, T. (1988a). Role of motor performance in cognitive processes of parkinsonian patients. *Neurology*, 38, 537-540.
- Girotti, F., Soliveri, P., Carella, F., Piccolo, I., Caffarra, P., Musicco, M. & Caraceni, T. (1988b). Dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51, 1498-1502.

- Golbe, L.I. (1993). Progressive supranuclear palsy. In M.B. Stern & W.C. Koller (Eds.), *Parkinsonian syndromes* (pp. 227-247). New York: Marcel Dekker, Inc.
- Golbe, L.I., Rubin, R.S., Cody, R.P., Belsh, J.M., Duvoisin, R.C., Grosman, C., Lepore, F.E., Mark, M.H., Sachdeo, R.C., Sage, J.I. & Zimmerman, T.R.Jr. (1996). Follow-up study of risk factors in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, *47*, 148-154.
- Goldberg, T.E., Egan, M.F., Gscheidle, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B.S., Goldman, D. & Weinberger, D.R. (2003). Executive subprocesses in working memory - relationship to catechol-o-methyltransferase val158met genotype and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 889-896.
- Gotham, A.M., Brown, R.G. & Marsden, C.D. (1988). "Frontal" cognitive function in patients with Parkinson's disease "on" and "off" levodopa. *Brain*, *111*, 299-321.
- Goto, S., Matsumoto, S., Ushio, Y. & Hirano, A. (1996). Subregional loss of putaminal efferents to the basal ganglia output nuclei may cause parkinsonism in striatonigral degeneration. *Neurology*, *47*, 1032-1036.
- Grafman, J., Litvan, I., Gomez, C. & Chase, T.N. (1990). Frontal lobe function in progressive supranuclear palsy. *Archives of Neurology*, *47*, 553-558.
- Graham, J.G. & Oppenheimer, D.R. (1969). Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *32*, 28-34.
- Grant, D.A. & Berg, E.A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, *34*, 404-411.
- Graybiel, A.M. (1990). Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, *13*, 244-254.
- Green, J., McDonald, W.M., Vitek, J.L., Evatt, M., Freeman, A., Haber, M., Bakay, R.A.E., Triche, S., Sirockman, B. & DeLong, M.R. (2002). Cognitive impairments in advanced PD without dementia. *Neurology*, *59*, 1320-1324.
- Haber, S.N., Lynd-Balta, E. & Sporeen, W.P.J.M. (1994). Integrative aspects of basal ganglia circuitry. In G. Percheron, J.S. McKenzie, & J. Féger (Eds.), *Advances in behavioral biology*, Vol. 41, *The basal ganglia IV: New ideas and data on structure and function* (pp. 71-80). New York: Plenum Press.
- Hallett, M. (1990). Clinical neurophysiology of akinesia. *Revue Neurologique*, *146*, 585-590.
- Han, S.-K., Mytilineou, C. & Cohen, G. (1996). L-DOPA up-regulates glutathione and protects mesencephalic cultures against oxidative stress. *Journal of Neurochemistry*, *66*, 501-510.
- Härting, C., Markowitsch, H.J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K. & Kessler, J. (2000). *Wechsler Gedächtnistest - revidierte Fassung. Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale (WMS-R)*. Bern: Hans Huber.
- Haslinger, B., Erhard, P., Kämpfe, N., Boecker, H., Rummene, E., Schwaiger, M., Conrad, B. & Ceballos-Baumann, A.O. (2001). Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain*, *124*, 558-570.

- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1995). *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*. (2. Aufl.). Göttingen: Hogrefe.
- Hayward, G., Goodwin, G.M. & Harmer, C.J. (2004). The role of the anterior cingulate cortex in the counting Stroop task. *Experimental Brain Research*, 154, 355-358.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G. & Curtiss, G. (1993). *Wisconsin card sorting test manual - revised and expanded*. Odessa: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Hedreen, J.C. (1999). Tyrosine hydroxylase-immunoreactive elements in the human globus pallidus and subthalamic nucleus. *Journal of Comparative Neurology*, 409, 400-410.
- Heilman, K.M. & Van Den Abell, T. (1979). Right hemispheric dominance for mediating cerebral activation. *Neuropsychologia*, 17, 315-321.
- Heindel, W.C., Salmon, D.P., Shults, C.W., Walicke, P.A. & Butters, N. (1989). Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: A comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *Journal of Neuroscience*, 9, 582-587.
- Helmstaedter, C., Lendt, M. & Lux, S. (2001). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)*. Göttingen: Hogrefe.
- Hietanen, M. & Teräväinen, H. (1989). Cognition and laterality in untreated hemiparkinsonism. *Clinical Neuropsychologist*, 3, 49-58.
- Hoehn, M.M. & Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 427-442.
- Holm, S. (1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6, 65-70.
- Huber, G. (1999). *Psychiatrie: Lehrbuch für Studium und Weiterbildung*. (6. Aufl.). Stuttgart: Schattauer.
- Huber, S.J. & Bornstein, R.A. (1992). Neuropsychological evaluation of Parkinson's disease. In S.J. Huber & J.L. Cummings (Eds.), *Parkinson's disease: Neurobehavioral aspects* (pp. 32-45). New York: Oxford University Press.
- Huber, S.J., Freidenberg, D.L., Shuttleworth, E.C., Paulson, G.W. & Clapp, L.E. (1989a). Neuropsychological similarities in lateralized parkinsonism. *Cortex*, 25, 461-470.
- Huber, S.J., Shulman, H.G., Paulson, G.W. & Shuttleworth, E.C. (1987). Fluctuations in plasma dopamine level impair memory in Parkinson's disease. *Neurology*, 37, 1371-1375.
- Huber, S.J., Shulman, H.G., Paulson, G.W. & Shuttleworth, E.C. (1989b). Dose-dependent memory impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, 39, 438-440.
- Hughes, A.J., Colosimo, C., Kleedorfer, B., Daniel, S.E. & Lees, A.J. (1992a). The dopaminergic response in multiple system atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55, 1009-1013.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L. & Lees, A.J. (1992b). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55, 181-184.

- Jacoby, L.L. (1991). A process dissociation framework: Separating automatic from intentional uses of memory. *Journal of Memory and Language*, 30, 513-541.
- Jacoby, L.L. & Dallas, M. (1981). On the relationship between autobiographical memory and perceptual learning. *Journal of Experimental Psychology: General*, 110, 306-340.
- Jahanshahi, M., Brown, R.G. & Marsden, C.D. (1993). Motor slowness in Parkinson's disease. In G.E. Stelmach & V. Hömberg (Eds.), *Sensorimotor impairment in the elderly* (pp. 265-291). Dordrecht: Kluwer.
- Javoy-Agid, F. (1994). Cholinergic and peptidergic systems in PSP. *Journal of Neural Transmission*, 42 [Suppl], 205-218.
- Javoy-Agid, F. & Agid, Y. (1980). Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson's disease? *Neurology*, 30, 1326-1330.
- Jellinger, K.A. (2001). The pathology of Parkinson's disease. In D. Calne & S. Calne (Eds.), *Parkinson's disease: Advances in neurology Vol. 86* (pp. 55-72). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Jellinger, K.A. & Bancher, C. (1992). Neuropathology. In I. Litvan & Y. Agid (Eds.), *Progressive supranuclear palsy* (pp. 44-88). New York: Oxford University Press.
- Johnson, A.M., Almeida, Q.J., Stough, C., Thompson, J.C., Singarayer, R. & Jog, M.S. (2004). Visual inspection time in Parkinson's disease: Deficits in early stages of cognitive processing. *Neuropsychologia*, 42, 577-583.
- Jordan, N., Sagar, H.J. & Cooper, J.A. (1992). Cognitive components of reaction time in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55, 658-664.
- Josephs, K.A. & Dickson, D.W. (2003). Diagnostic accuracy of progressive supranuclear palsy in the society for progressive supranuclear palsy brain bank. *Movement Disorders*, 18, 1018-1026.
- Kaasinen, V. & Rinne, J.O. (2002). Functional imaging studies of dopamine system and cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 785-793.
- Kalbe, E., Kessler, J., Preckel, D. & Bley, M. (1999). Wortgenerierungsaufgaben bei Demenzen verschiedener Ätiologie - eine Vergleichsstudie. In E. Schröger, A. Mecklinger, & A. Widmann (Eds.), *Experimentelle Psychologie. Beiträge zur 41. Tagung experimentell arbeitender Psychologen*. (pp. 377). Lengerich: Pabst Science Publishers.
- Kaneko, S., Hikida, T., Watanabe, D., Ichinose, H., Nagatsu, T., Kreitman, R.J., Pastan, I. & Nakanishi, S. (2000). Synaptic integration mediated by striatal cholinergic interneurons in basal ganglia function. *Science*, 289, 633-637.
- Kato, N., Arai, K. & Hattori, T. (2003). Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Journal of the Neurological Sciences*, 210, 57-60.
- Katzen, H.L., Levin, B.E. & Llabre, M.L. (1998). Age of disease onset influences cognition in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 285-290.
- Kerns, J.G., Cohen, J.D., MacDonald III, A.W., Cho, R.Y., Stenger, V.A. & Carter, C.S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*, 303, 1023-1026.

- Kertzman, C., Robinson, D.L. & Litvan, I. (1990). Effects of physostigmine on spatial attention in patients with progressive supranuclear palsy. *Archives of Neurology*, 47, 1346-1350.
- Kimura, D., Barnett, H.J.M. & Burkhart, G. (1981). The psychological test pattern in progressive supranuclear palsy. *Neuropsychologia*, 19, 301-306.
- Kish, S.J., Shannak, K. & Hornykiewicz, O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease: Pathophysiologic and clinical implications. *New England Journal of Medicine*, 318, 876-880.
- Kleiner-Fisman, G., Fisman, D.N., Kahn, F.I., Sime, E., Lozano, A.M. & Lang, A.E. (2003). Motor cortical stimulation for parkinsonism in multiple system atrophy. *Archives of Neurology*, 60, 1554-1558.
- Kluin, K.J., Gilman, S., Lohman, M. & Junck, L. (1996). Characteristics of the dysarthria of multiple system atrophy. *Archives of Neurology*, 53, 545-548.
- Koller, W.C. (1998). Neuroprotection for Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 44 [Suppl 1], S155-S159.
- Kompoliti, K., Goetz, C.G., Litvan, I., Jellinger, K. & Verny, M. (1998). Pharmacological therapy in progressive supranuclear palsy. *Archives of Neurology*, 55, 1099-1102.
- Krack, P., Poepping, M., Weinert, D., Schrader, B. & Deuschl, G. (2000). Thalamic, pallidal, or subthalamic surgery for Parkinson's disease? *Journal of Neurology*, 247 [Suppl 2], II122-134.
- Krack, P., Pollak, P., Limousin, P., Hoffmann, D., Benazzouz, A., Le Bas, J.F., Koudsie, A. & Benabid, A.L. (1998). Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 43, 180-192.
- Krauth, J. (1993). *Einführung in die Konfigurationsfrequenzanalyse (KFA): Ein multivariates nichtparametrisches Verfahren zum Nachweis und zur Interpretation von Typen und Syndromen*. Weinheim: Beltz, Psychologie-Verl.-Union.
- Kuehn, S.M. & Snow, W.G. (1992). Are the Rey and Taylor figures equivalent? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 7, 445-448.
- Kume, A., Shiratori, M., Takahashi, A., Kato, T., Ito, K., Tadokoro, M. & Sakuma, S. (1992). Hemi-parkinsonism in multiple system atrophy: A PET and MRI study. *Journal of the Neurological Sciences*, 110, 37-45.
- Kutukcu, Y., Marks, W.J., Goodin, D.S. & Aminoff, M.J. (1999). Simple and choice reaction time in Parkinson's disease. *Brain Research*, 815, 367-372.
- Laitinen, L.V. (2001). Surgical treatment for Parkinson's disease over the last decade. In D. Calne & S. Calne (Eds.), *Parkinson's disease: Advances in neurology Vol. 86* (pp. 455-460). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Lang, A.E. & Lozano, A.M. (1998). Parkinson's disease: Second of two parts. *New England Journal of Medicine*, 339, 1130-1143.
- Lange, K.W., Paul, G.M., Naumann, M. & Gsell, W. (1995). Dopaminergic effects on cognitive performance in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 46 [Suppl], 423-432.

- Lange, K.W., Paul, G.M., Robbins, T.W. & Marsden, C.D. (1993). L-dopa and frontal cognitive function in Parkinson's disease. In H. Narabayashi, T. Nagatsu, N. Yanagisawa, & Y. Mizuno (Eds.), *Advances in neurology* (pp. 475-478). New York: Raven Press.
- Lange, K.W. & Riederer, P. (1994). Glutamatergic drugs in Parkinson's disease. *Life Sciences*, *55*, 2067-2075.
- Lange, K.W., Robbins, T.W., Marsden, C.D., James, M., Owen, A.M. & Paul, G.M. (1992). L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology*, *107*, 394-404.
- Lange, K.W., Tucha, O., Alders, G.L., Preier, M., Csoti, I., Merz, B., Mark, G., Herting, B., Fornadi, F., Reichmann, H., Vieregge, P., Reiners, K., Becker, G. & Naumann, M. (2003). Differentiation of parkinsonian syndromes according to differences in executive functions. *Journal of Neural Transmission*, *110*, 983-995.
- Langston, J.W., Ballard, P., Tetrud, J.W. & Irwin, I. (1983). Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, *219*, 979-980.
- Lantos, P.L. (1994). The neuropathology of progressive supranuclear palsy. *Journal of Neural Transmission*, *42 [Suppl]*, 137-152.
- Lantos, P.L. (1995). Neuropathological diagnostic criteria of multiple system atrophy: A review. In F.F. Cruz-Sánchez, R. Ravid, & M.L. Cuzner (Eds.), *Neuropathological diagnostic criteria for brain banking* (pp. 116-121). Amsterdam: IOS Press.
- Laplane, D. (1994). Function of the basal ganglia in mental activity. In G. Percheron, J.S. McKenzie, & J. Féger (Eds.), *Advances in behavioral biology*, Vol. 41, *The basal ganglia IV: New ideas and data on structure and function* (pp. 569-576). New York: Plenum Press.
- Lees, A.J. & Smith, E. (1983). Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain*, *106*, 257-270.
- Leung, H.-C., Skudlarski, P., Gatenby, J.C., Peterson, B.S. & Gore, J.C. (2000). An event-related functional MRI study of the Stroop color word interference task. *Cerebral Cortex*, *10*, 552-560.
- Levin, B.E. & Katzen, H.L. (1995). Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. In W.J. Weiner & A.E. Lang (Eds.), *Advances in neurology*, Vol. 65, *Behavioral neurology of movement disorders* (pp. 85-96). New York: Raven Press.
- Levin, B.E., Llabre, M.M., Reisman, S., Weiner, W.J., Sanchez-Ramos, J., Singer, C. & Brown, M.C. (1991). Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, *41*, 365-369.
- Lezak, M.D. (1983). *Neuropsychological assessment*. (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological assessment*. (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Litvan, I. (1994a). Cholinergic approaches to the treatment of progressive supranuclear palsy. *Journal of Neural Transmission*, *42 [Suppl]*, 275-281.

- Litvan, I. (1994b). Cognitive disturbances in progressive supranuclear palsy. *Journal of Neural Transmission*, 42 [Suppl], 69-78.
- Litvan, I. (2001). Diagonosis and management of progressive supranuclear palsy. *Seminars in Neurology*, 21, 41-48.
- Litvan, I., Agid, Y., Calne, D., Campbell, G., Dubois, B., Duvoisin, R.C., Goetz, C.G., Golbe, L.I., Grafman, J., Growdon, J.H., Hallett, M., Jankovic, J., Quinn, N.P., Tolosa, E. & Zee, D.S. (1996a). Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*, 47, 1-9.
- Litvan, I. & Chase, T.N. (1992). Traditional and experimental therapeutic approaches. In I. Litvan & Y. Agid (Eds.), *Progressive supranuclear palsy* (pp. 254-269). New York: Oxford University Press.
- Litvan, I., Goetz, C.G., Jankovic, J., Wenning, G.K., Booth, V., Bartko, J.J., McKee, A., Jellinger, K., Lai, E.C., Brandel, J.-P., Verny, M., Chaudhuri, K.R., Pearce, R.K.B. & Agid, Y. (1997). What is the accuracy of the clinical diagnosis of multiple system atrophy? A clinicopathologic study. *Archives of Neurology*, 54, 937-944.
- Litvan, I., Grafman, J., Gomez, C. & Chase, T.N. (1989). Memory impairment in patients with progressive supranuclear palsy. *Archives of Neurology*, 46, 765-767.
- Litvan, I., Hauw, J.J., Bartko, J.J., Lantos, P.L., Daniel, S.E., Horoupian, D.S., McKee, A., Dickson, D., Bancher, C., Tabaton, M., Jellinger, K. & Anderson, D.W. (1996b). Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 55, 97-105.
- Litvan, I., Mangone, C.A., McKee, A., Verny, M., Parsa, A., Jellinger, K., D'Olhaberriague, L., Ray Chaudhuri, K. & Pearce, R.K.B. (1996c). Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: A clinicopathological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 61, 615-620.
- Litvan, I., Mohr, E., Williams, J., Gomez, C. & Chase, T.N. (1991). Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 54, 25-29.
- Loring, D.W. & Meador, K.J. (2003). The Medical College of Georgia (MCG) complex figures: Four forms for follow-up. In J.A. Knight (Ed.), *The Handbook of the Rey-Osterrieth Complex Figure Usage: Clinical and Research Applications* (pp. 313-322). Lutz, Florida, USA: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Löschmann, P.-A. & Schulz, J.B. (1997). Degenerative Erkrankungen der Basalganglien. In T. Herdegen, T.R. Tölle, & M. Bähr (Eds.), *Klinische Neurobiologie: Molekulare Pathogenese und Therapie von neurologischen Erkrankungen* (pp. 243-280). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Luciana, M. & Collins, P.F. (1997). Dopaminergic modulation of working memory for spatial but not object cues in normal humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 330-347.
- Maher, E., Smith, E.M. & Lees, A.J. (1985). Cognitive deficits in the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 48, 1234-1239.

- Malhotra, A.K., Kestler, L.J., Mazzanti, C., Bates, J.A., Goldberg, T. & Goldman, D. (2002). A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *American Journal of Psychiatry*, 159, 652-654.
- Mandler, G. (1980). Recognition: The judgment of previous occurrence. *Psychological Review*, 87, 252-271.
- Markela-Lerenc, J., Ille, N., Kaiser, S., Fiedler, P., Mundt, C. & Weisbrod, M. (2004). Prefrontal-cingulate activation during executive control: Which comes first? *Brain Research.Cognitive Brain Research*, 18, 278-287.
- Marsden, C.D. (1982). The mysterious motor function of the basal ganglia: The Robert War-tenberg Lecture. *Neurology*, 32, 514-539.
- Marsden, C.D. (1994). Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psy-chiatry*, 57, 672-681.
- Masterman, D.J. & Cummings, J.L. (1997). Fronto-subcortical circuits: The anatomic basis of executive, social and motivated behaviors. *Journal of Psychopharmacology*, 11, 107-114.
- Matison, R., Mayeux, R., Rosen, J. & Fahn, S. (1982). "Tip-of-the-tongue" phenomenon in Parkinson's disease. *Neurology*, 32, 567-570.
- Matthies-von Cramon, G. & von Cramon, D.Y. (2000). Störungen exekutiver Funktionen. In W. Sturm, M. Herrmann, & C.-W. Wallesch (Eds.), *Lehrbuch der klinischen Neuro-psychologie* (pp. 392-410). Lisse: Swets & Zeitlinger.
- McKeith, I.G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E.K., Dickson, D.W., Hansen, L.A., Salmon, D.P., Lowe, J., Mirra, S.S., Byrne, E.J., Lennox, G., Quinn, N.P., Edwardson, J.A., In-ce, P.G., Bergeron, C., Burns, A., Miller, B.L., Lovestone, S., Collerton, D., Jansen, E.N.H., Ballard, C., de Vos, R.A.I., Wilcock, G.K., Jellinger, K.A. & Perry, R.H. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47, 1113-1124.
- McPherson, S. & Cummings, J.L. (2002). The frontal lobes and frontal-subcortical circuits in neuropsychiatric disorders. In J. Grafman (Ed.), Vol. Vol. 7, *Handbook of neuropsy-chology* (2nd ed., pp. 99-116). Amsterdam: Elsevier.
- McRae, A. (1998). Neurotransmitters and pharmacology of the basal ganglia. In J. Jankovic & E. Tolosa (Eds.), *Parkinson's disease and movement disorders* (3rd ed., pp. 47-66). Baltimore: Williams and Wilkins.
- Meco, G., Gasparini, M. & Doricchi, F. (1996). Attentional functions in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychi-atry*, 60, 398.
- Melamed, E., Offen, D., Shirvan, A., Djaldetti, R., Barzilai, A. & Ziv, I. (1998). Levodopa toxi-city and apoptosis. *Annals of Neurology*, 44 [Suppl 1], S149-S154.
- Mentis, M.J., McIntosh, A.R., Perrine, K., Dhawan, V., Berlin, B., Feigin, A., Edwards, C., Mattis, P. & Eidelberg, D. (2002). Relationships among the metabolic patterns that correlate with mnemonic, visuospatial, and mood symptoms in Parkinson's disease. *American Journal of Psychiatry*, 159, 746-754.

- Mesulam, M.-M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Annals of Neurology*, *10*, 309-325.
- Middleton, F.A. & Strick, P.L. (1996). The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *93*, 8683-8687.
- Middleton, F.A. & Strick, P.L. (2000a). Basal ganglia and cerebellar loops: Motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*, *31*, 236-250.
- Middleton, F.A. & Strick, P.L. (2000b). Basal ganglia output and cognition: Evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain and Cognition*, *42*, 183-200.
- Milham, M.P., Banich, M.T. & Barard, V. (2003). Competition for priority in processing increases prefrontal cortex's involvement in top-down control: An event-related fMRI study of the Stroop task. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, *17*, 212-222.
- Mohr, E., Mendis, T. & Grimes, J.D. (1995). Late cognitive changes in Parkinson's disease with an emphasis on dementia. In W.J. Weiner & A.E. Lang (Eds.), *Advances in neurology*, Vol. 65, *Behavioral neurology of movement disorders* (pp. 97-113). New York: Raven Press.
- Mollion, H., Ventre-Dominey, J., Dominey, P.F. & Broussolle, E. (2003). Dissociable effects of dopaminergic therapy on spatial versus non-spatial working memory in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *41*, 1442-1451.
- Monza, D., Soliveri, P., Radice, D., Fetoni, V., Testa, D., Caffarra, P., Caraceni, T. & Girotti, F. (1998). Cognitive dysfunction and impaired organization of complex motility in degenerative parkinsonian syndromes. *Arch.Neurol.*, *55*, 372-378.
- Morel-Maroger, A. (1977). Effects of levodopa on "frontal" signs in Parkinsonism. *British Medical Journal*, *10*, 1543-1544.
- Morris, R.G., Downes, J.J., Sahakian, B.J., Evenden, J.L., Heald, A. & Robbins, T.W. (1988). Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *51*, 757-766.
- Müller, A., Müngersdorf, M., Reichmann, H., Strehle, G. & Hummel, T. (2002). Olfactory function in parkinsonian syndromes. *Journal of Clinical Neuroscience*, *9*, 521-524.
- Müller, J., Wenning, G.K., Verny, M., McKee, A., Chaudhuri, K.R., Jellinger, K., Poewe, W. & Litvan, I. (2001). Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Archives of Neurology*, *58*, 259-264.
- Nath, U., Ben-Shlomo, Y., Thomson, R.G., Lees, A.J. & Burn, D.J. (2003). Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: A clinical cohort study. *Neurology*, *60*, 910-916.
- Nelson, H.E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, *12*, 313-324.
- Newman, G.C. (1985). Treatment of progressive supranuclear palsy with tricyclic antidepressants. *Neurology*, *35*, 1189-1193.
- Nieoullon, A. (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in Neurobiology*, *67*, 53-83.

- Nolte, J. (1999). *The human brain: An introduction to its functional anatomy*. (4th ed.). St. Louis: Mosby.
- Norman, D.A. & Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behavior. In R.J. Davidson, G.E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation. Advances in research and theory* (Vol. 4, pp. 1-18). New York: Plenum Press.
- Nutt, J.G. & Holford, N.H.G. (1996). The response to levodopa in Parkinson's disease: Imposing pharmacological law and order. *Annals of Neurology*, *39*, 561-573.
- Olanow, C.W., Hauser, R.A., Gauger, L., Malapira, R., Koller, W., Hubble, J., Bushenbark, K., Lilienfeld, D. & Esterlitz, J. (1995). The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *38*, 771-777.
- Olanow, C.W., Jenner, P. & Brooks, D. (1998). Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *44* [Suppl 1], S167-S174.
- Olanow, C.W., Jenner, P., Tatton, N.A. & Tatton, W.G. (1998). Neurodegeneration and Parkinson's disease. In J. Jankovic & E. Tolosa (Eds.), *Parkinson's disease and movement disorders* (3rd ed., pp. 67-103). Baltimore: Williams and Wilkins.
- Olney, J.W., Zorumski, C.F., Stewart, G.R., Price, M.T., Wang, G.J. & Labruyere, J. (1990). Excitotoxicity of L-dopa and 6-OH-dopa: Implications for Parkinson's and Huntington's diseases. *Experimental Neurology*, *108*, 269-272.
- Osaki, Y., Ben-Shlomo, Y., Wenning, G.K., Daniel, S.E., Hughes, A., Lees, A.J., Mathias, C.J. & Quinn, N. (2002). Do published criteria improve clinical diagnostic accuracy in multiple system atrophy? *Neurology*, *59*, 1486-1491.
- Osterrieth, P.A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution a l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, *30*, 286-356.
- Oswald, W.D. & Fleischmann, U.M. (1997). *Das Nürnberger Altersinventar (NAI)*. (4.Aufl.). Göttingen: Hogrefe.
- Owen, A.M., Beksinska, M., James, M., Leigh, P.N., Summers, B.A., Marsden, C.D., Quinn, N.P., Sahakian, B.J. & Robbins, T.W. (1993a). Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *31*, 627-644.
- Owen, A.M., Iddon, J.L., Hodges, J.R., Summers, B.A. & Robbins, T.W. (1997). Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *35*, 519-532.
- Owen, A.M., Roberts, A.C., Hodges, J.R., Summers, B.A., Polkey, C.E. & Robbins, T.W. (1993b). Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain*, *116*, 1159-1175.
- Owen, A.M., Sahakian, B.J., Hodges, J.R., Summers, B.A., Polkey, C.E. & Robbins, T.W. (1995). Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *9*, 126-140.
- Papp, M.I., Kahn, J.E. & Lantos, P.L. (1989). Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *Journal of the Neurological Sciences*, *94*, 79-100.

- Papp, M.I. & Lantos, P.L. (1992). Accumulation of tubular structures in oligodendroglial and neuronal cells as the basic alteration in multiple system atrophy. *Journal of the Neurological Sciences*, *107*, 172-182.
- Papp, M.I. & Lantos, P.L. (1994). The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. *Brain*, *117*, 235-243.
- Perl, D.P. (1998). The neuropathology of parkinsonian disorders. In J. Jankovic & E. Tolosa (Eds.), *Parkinson's disease and movement disorders* (3rd ed., pp. 401-417). Baltimore: Williams and Wilkins.
- Peterson, B.S., Skudlarski, P., Gatenby, J.C., Zhang, H., Anderson, A.W. & Gore, J.C. (1999). An fMRI study of Stroop word-color interference: Evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biological Psychiatry*, *45*, 1237-1258.
- Petrides, M. & Pandya, D.N. (1999). Dorsolateral prefrontal cortex: Comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *European Journal of Neuroscience*, *11*, 1011-1036.
- Phillips, L.H., MacPherson, S.E.S. & Della Sala, S. (2002). Age, cognition and emotion: The role of anatomical segregation in the frontal lobes. In J. Grafman (Ed.), Vol. Vol. 7, *Handbook of neuropsychology* (2nd ed., pp. 73-97). Amsterdam: Elsevier.
- Pillon, B., Deweer, B., Vidailhet, M., Bonnet, A.M., Hahn-Barma, V. & Dubois, B. (1998). Is impaired memory for spatial location in Parkinson's disease domain specific or dependent on 'strategic' processes? *Neuropsychologia*, *36*, 1-9.
- Pillon, B. & Dubois, B. (1992). Cognitive and behavioral impairments. In I. Litvan & Y. Agid (Eds.), *Progressive supranuclear palsy* (pp. 223-239). New York: Oxford University Press.
- Pillon, B., Dubois, B. & Agid, Y. (1996). Testing cognition may contribute to the diagnosis of movement disorders. *Neurology*, *46*, 329-334.
- Pillon, B., Dubois, B., Lhermitte, F. & Agid, Y. (1986). Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Neurology*, *36*, 1179-1185.
- Pillon, B., Dubois, B., Ploska, A. & Agid, Y. (1991). Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology*, *41*, 634-643.
- Pillon, B., Gouider-Khouja, N., Deweer, B., Vidailhet, M., Malapani, C., Dubois, B. & Agid, Y. (1995). Neuropsychological pattern of striatonigral degeneration: Comparison with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *58*, 174-179.
- Pirker, W., Asenbaum, S., Bencsits, G., Prayer, D., Gerschlager, W., Deecke, L. & Brücke, T. (2000). [<sup>123</sup>I]beta-CIT SPECT in multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Movement Disorders*, *15*, 1158-1167.
- Pisani, A., Bonsi, P., Centonze, D., Calabresi, P. & Bernardi, G. (2000). Activation of D2-like dopamine receptors reduces synaptic inputs to striatal cholinergic interneurons. *Journal of Neuroscience*, *20*:RC69, 1-6.

- Pisani, A., Bonsi, P., Centonze, D., Gubellini, P., Bernardi, G. & Calabresi, P. (2003). Targeting striatal dopaminergic interneurons in Parkinson's disease: Focus on metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology*, 45, 45-56.
- Poewe, W. & Wenning, G. (2002). The differential diagnosis of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 9 [Suppl 3], 23-30.
- Pollmann, S. & von Cramon, D.Y. (2000). Object working memory and visuospatial processing: Functional neuroanatomy analyzed by event-related fMRI. *Experimental Brain Research*, 133, 12-22.
- Portin, R., Laatu, S., Revonsuo, A. & Rinne, U.K. (2000). Impairment of semantic knowledge in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 57, 1338-1343.
- Posner, M.I. & Boies, S.W. (1971). Components of attention. *Psychological Review*, 78, 391-408.
- Posner, M.I. & Rafal, R.D. (1987). Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits. In R.J. Meier, A.C. Benton, & L. Diller (Eds.), *Neuropsychological rehabilitation* (pp. 182-201). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Pramstaller, P.P., Lees, A.J. & Luxon, L.M. (1996). Possible clinical overlap between postencephalitic parkinsonism and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 60, 589-590.
- Pullman, S.L., Watts, R.L., Juncos, J.L., Chase, T.N. & Sanes, J.N. (1988). Dopaminergic effects on simple and choice reaction time performance in Parkinson's disease. *Neurology*, 38, 249-254.
- Pullman, S.L., Watts, R.L., Juncos, J.L. & Sanes, J.N. (1990). Movement amplitude choice reaction time performance in Parkinson's disease may be independent of dopaminergic status. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 53, 279-283.
- Quinn, N. (1989). Multiple system atrophy - the nature of the beast. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, Special Supplement*, 78-89.
- Quinn, N. (1994). Multiple system atrophy. In C.D. Marsden & S. Fahn (Eds.), *Movement disorders 3* (pp. 262-281). Oxford: Butterworth-Heinemann.
- Quinn, N. & Wenning, G. (1995). Multiple system atrophy. *Current Opinion in Neurology*, 8, 323-326.
- Rajput, A. & Rajput, A.H. (2001). Progressive supranuclear palsy: Clinical features, pathophysiology and management. *Drugs and Aging*, 18, 913-925.
- Rajput, A.H. (2001a). Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra. *Parkinsonism and Related Disorders*, 8, 95-100.
- Rajput, A.H. (2001b). The protective role of levodopa in the human substantia nigra. In D. Calne & S. Calne (Eds.), *Parkinson's disease: Advances in neurology Vol. 86* (pp. 327-336). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Ransmyr, G., Schmidhuber-Eiler, B., Karamat, E., Engler-Plörer, S., Poewe, W. & Leidlmaier, K. (1987). Visuoception and visuospatial and visuo-rotational performance in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 235, 99-101.
- Raven, J.C. (1998). *Standard progressive matrices*. Göttingen: Hogrefe.

- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28, 286-340.
- Rey, A. (1958). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presse Universitaire de France.
- Richard, I.H., Justus, A.W. & Kurlan, R. (2001). Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 13, 35-41.
- Riederer, P., Gille, G., Müller, T., Przuntek, H., Reichmann, H., Riess, O., Schwartz, A., Schwarz, J. & Vogt, T. (2002). Practical importance of neuroprotection in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 249 [Suppl 3], III/53-56.
- Rinne, J.O., Portin, R., Ruottinen, H., Nurmi, E., Bergman, J., Haaparanta, M. & Solin, O. (2000). Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson's disease: [<sup>18</sup>F]fluorodopa positron emission tomographic study. *Archives of Neurology*, 57, 470-475.
- Robbins, T.W., James, M., Lange, K.W., Owen, A.M., Quinn, N.P. & Marsden, C.D. (1992). Cognitive performance in multiple system atrophy. *Brain*, 115, 271-291.
- Robbins, T.W., James, M., Owen, A.M., Lange, K.W., Lees, A.J., Leigh, P.N., Marsden, C.D., Quinn, N.P. & Summers, B.A. (1994). Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57, 79-88.
- Rodriguez, M.C., Obeso, J.A. & Olanow, C.W. (1998). Subthalamic nucleus-mediated excitotoxicity in Parkinson's disease: A target for neuroprotection. *Annals of Neurology*, 44 [Suppl 1], S175-S188.
- Rosa, A., Peralta, V., Cuesta, M.J., Zarzuela, A., Serrano, F., Martínez-Larrea, A. & Fañanás, L. (2004). New evidence of association between COMT gene and prefrontal neurocognitive function in healthy individuals from sibling pairs discordant for psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1110-1112.
- Royall, D.R., Lauterbach, E.C., Cummings, J.L., Reeve, A., Rummans, T.A., Kaufer, D.I., LaFrance, W.C.J. & Coffey, C.E. (2002). Executive control function: A review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14, 377-405.
- Saint-Cyr, J.A. (2003). Frontal-striatal circuit functions: Context, sequence, and consequence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 103-127.
- Saint-Cyr, J.A., Taylor, A.E. & Nicholson, K. (1995). Behavior and the basal ganglia. In W.J. Weiner & A.E. Lang (Eds.), *Advances in neurology*, Vol. 65, *Behavioral neurology of movement disorders* (pp. 1-28). New York: Raven Press.
- Salmaso, D. & Longoni, A.M. (1985). Problems in the assessment of hand preference. *Cortex*, 21, 533-549.
- Sano, M. & Mayeux, R. (1992). Biochemistry of depression in Parkinson's disease. In S.J. Huber & J.L. Cummings (Eds.), *Parkinson's disease: Neurobehavioral aspects* (pp. 229-239). New York: Oxford University Press.

- Santamaria, J. & Tolosa, E. (1992). Clinical subtypes of Parkinson's disease and depression. In S.J. Huber & J.L. Cummings (Eds.), *Parkinson's disease: Neurobehavioral aspects* (pp. 217-228). New York: Oxford University Press.
- Sawle, G.V. (1994). Nuclear medicine and the management of patients with Parkinson's movement disorders. In I.P.C. Murray, P.J. Ell, & H.W. Strauss (Eds.), Vol. 1, *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment* (pp. 589-598). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Schellig, D. (1997). *Block-Tapping-Test*. Göttingen: Hogrefe.
- Schrag, A., Ben-Shlomo, Y. & Quinn, N.P. (1999). Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: A cross-sectional study. *Lancet*, *354*, 1771-1775.
- Schuurman, P.R., Bosch, A., Bossuyt, P.M.M., Bonsel, G.J., van Sommeren, E.J.W., de Bie, R.M.A., Merkus, M.P. & Speelman, J.D. (2000). A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *New England Journal of Medicine*, *342*, 461-468.
- Selemon, L.D. & Goldman-Rakic, P.S. (1985). Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *Journal of Neuroscience*, *5*, 776-794.
- Sheridan, M.R., Flowers, K.A. & Hurrell, J. (1987). Programming and execution of movement in Parkinson's disease. *Brain*, *110*, 1247-1271.
- Siderowf, A. & Quinn, N.P. (2003). Progressive supranuclear palsy: Setting the scene for therapeutic trials. *Neurology*, *60*, 892-893.
- Skeel, R.L., Crosson, B., Nadeau, S.E., Algina, J., Bauer, R.M. & Fennell, E.B. (2001). Basal ganglia dysfunction, working memory, and sentence comprehension in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *39*, 962-971.
- Smith, Y. & Kieval, J.Z. (2000). Anatomy of the dopamine system in the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, *23* [Suppl 10], S28-33.
- Sobel, N., Thomason, M.E., Stappen, I., Tanner, C.M., Tetrad, J.W. & Bower, J.M. (2001). An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *98*, 4154-4159.
- Soliveri, P., Monza, D., Paridi, D., Carella, F., Genitrini, S., Testa, D. & Girotti, F. (2000). Neuropsychological follow up in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration-type multisystem atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *69*, 313-318.
- Somerville, J., Tremont, G. & Stern, R.A. (2000). The Boston qualitative scoring system as a measure of executive functioning in Rey-Osterrieth complex figure performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *22*, 613-621.
- Sommer, T., Fossella, J., Fan, J. & Posner, M.I. (2003). Inhibitory control: Cognitive subfunctions, individual differences and variations in dopaminergic genes. In I. Reinvang, M.W. Greenlee, & M. Herrmann (Eds.), *The cognitive neuroscience of individual differences - new perspectives* (pp. 27-44). Oldenburg: bis-Publishers.
- Spanagel, R. & Weiss, F. (1999). The dopamine hypothesis of reward: Past and current status. *Trends in Neurosciences*, *22*, 521-527.

- Spillantini, M.G., Schmidt, M.L., Lee, V.M.Y., Trojanowski, J.Q., Jakes, R. & Goedert, M. (1997).  $\alpha$ -synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 388, 839-840.
- Spreen, O. & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- St.Clair, J., Borod, J.C., Sliwinski, M., Cote, L.J. & Stern, Y. (1998). Cognitive and affective functioning in Parkinson's disease patients with lateralized motor signs. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 320-327.
- Starkstein, S. (1992). Cognition and hemiparkinsonism. In S.J. Huber & J.L. Cummings (Eds.), *Parkinson's disease: Neurobehavioral aspects* (pp. 107-116). New York: Oxford University Press.
- Starkstein, S.E., Bolduc, P.L., Preziosi, T.J. & Robinson, R.G. (1989). Cognitive impairments in different stages of Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 1, 243-248.
- Steele, J.C. (1972). Progressive supranuclear palsy. *Brain*, 95, 693-704.
- Steele, J.C., Richardson, J.C. & Olszewski, J. (1964). Progressive supranuclear palsy: A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Archives of Neurology*, 10, 333-359.
- Stelmach, G.E., Worringham, C.J. & Strand, E.A. (1986). Movement preparation in Parkinson's disease - the use of advance information. *Brain*, 109, 1179-1194.
- Stern, R.A., Singer, E.A., Duke, L.M., Singer, N.G., Morey, C.E., Daughtrey, E.W. & Kaplan, E. (1994). The Boston qualitative scoring system for the Rey-Osterrieth complex figure: Description and interrater reliability. *Clinical Neuropsychologist*, 8, 309-322.
- Stoffers, D., Berendse, H.W., Deijen, J.B. & Wolters, E.C. (2003). Deficits on Corsi's block-tapping task in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 10, 107-111.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Sturm, W., Willmes, K. & Horn, W. (1993). *Leistungsprüfsystem für 50-90jährige (LPS 50+)*. Göttingen: Hogrefe.
- Sturm, W. & Zimmermann, P. (2000). Aufmerksamkeitsstörungen. In W. Sturm, M. Herrmann, & C.-W. Wallesch (Eds.), *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie* (pp. 345-365). Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Stuss, D.T., Alexander, M.P., Hamer, L., Palumbo, C., Dempster, R., Binns, M., Levine, B. & Izukawa, D. (1998). The effects of focal anterior and posterior brain lesions on verbal fluency. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 265-278.
- Swainson, R., Rogers, R.D., Sahakian, B.J., Summers, B.A., Polkey, C.E. & Robbins, T.W. (2000). Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: Possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia*, 38, 596-612.
- Talland, G.A. (1962). Cognitive function in Parkinson's disease. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 135, 196-205.

- Tamai, S. & Almeida, O.P. (1997). Nortriptyline for the treatment of depression in progressive supranuclear palsy. *Journal of the American Geriatrics Society*, *45*, 1033-1034.
- Tarsy, D., Apetauerova, D., Ryan, P. & Norregaard, T. (2003). Adverse effects of subthalamic nucleus DBS in a patient with multiple system atrophy. *Neurology*, *61*, 247-249.
- Taylor, A.E., Saint-Cyr, J.A. & Lang, A.E. (1986). Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain*, *109*, 845-883.
- Taylor, A.E., Saint-Cyr, J.A. & Lang, A.E. (1987). Parkinson's disease - cognitive changes in relation to treatment response. *Brain*, *110*, 35-51.
- Taylor, A.E., Saint-Cyr, J.A. & Lang, A.E. (1990). Memory and learning in early Parkinson's disease: Evidence for a "frontal lobe syndrome". *Brain and Cognition*, *13*, 211-232.
- Taylor, L.B. (1969). Localization of cerebral lesions by psychological testing. *Clinical Neurosurgery*, *16*, 269-287.
- Testa, D., Fetoni, V., Soliveri, P., Musicco, M., Palazzini, E. & Girotti, F. (1993). Cognitive and motor performance in multiple system atrophy and Parkinson's disease compared. *Neuropsychologia*, *31*, 207-210.
- Tewes, U. (1991). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision*. (2. korr. Aufl.). Göttingen: Hogrefe.
- Thomas, V., Reymann, J.M., Lieury, A. & Allain, H. (1996). Assessment of procedural memory in Parkinson's disease. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, *20*, 641-650.
- Thümler, R. (2000). *Morbus Parkinson: Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Berlin: Springer-Verlag.
- Tolosa, E. & Valldeoriola, F. (1998). Progressive supranuclear palsy. In J. Jankovic & E. Tolosa (Eds.), *Parkinson's disease and movement disorders* (3rd ed., pp. 221-243). Baltimore: Williams and Wilkins.
- Tolosa, E., Valldeoriola, F. & Marti, M.J. (1994). Clinical diagnosis and diagnostic criteria of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Journal of Neural Transmission*, *42* [Suppl], 15-31.
- Tomer, R., Fisher, T., Giladi, N. & Aharon-Peretz, J. (2002). Dissociation between spontaneous and reactive flexibility in early Parkinson's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *15*, 106-112.
- Tomer, R., Levin, B.E. & Weiner, W.J. (1993). Side of onset of motor symptoms influences cognition in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *34*, 579-584.
- Trepel, M. (1995). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. München: Urban und Schwarzenberg.
- Truong, M. K. (1994). Short Wisconsin card sorting test nach Nelson 1976 (Version 2.0) [Computer software]. Universität GHS Wuppertal, Klinische Psychologie, Prof. Dr. G. Sartory: PSYCHWARE.
- Turner, M.A., Moran, N.F. & Kopelman, M.D. (2002). Subcortical dementia. *British Journal of Psychiatry*, *180*, 148-151.

- Ullsperger, M. & von Cramon, D.Y. (2003). Funktionen frontaler Strukturen. In H.-O. Karnath & P. Thier (Eds.), *Neuropsychologie* (pp. 505-514). Berlin: Springer.
- van der Valk, R. & Jörg, J. (1992). Aktuelle Aspekte zur Diagnostik des Morbus Parkinson. *Acta histochemica, Suppl.-Band XLII*, 59-70.
- van Royen, E., Verhoeff, N.F.L.G., Speelmann, J.D., Wolters, E.Ch., Kuiper, M.A. & Janssen, A.G.M. (1993). Multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy - diminished striatal D<sub>2</sub> dopamine receptor activity demonstrated by I-IBZM single photon emission computed tomography. *Archives of Neurology*, 50, 513-516.
- van Spaendonck, K.P.M., Berger, H.J.C., Horstink, M.W.I.M., Buytenhuijs, E.L. & Cools, A.R. (1996). Executive functions and disease characteristics in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 34, 617-626.
- Visser-Vandewalle, V., Temel, Y., Colle, H. & van der Linden, C. (2003). Bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in patients with multiple system atrophy-parkinsonism: Report of four cases. *Journal of Neurosurgery*, 98, 882-887.
- Wachowius, U. (2003). *Neuropsychologische Defizite bei Multipler Sklerose unter besonderer Berücksichtigung der verschiedenen Verlaufsformen sowie von Kennwerten der Magnetresonanztomographie*. Berlin: Tenea.
- Walzer, T. A. (1995). *Neuropsychologische Veränderungen in der Postakut-Phase nach kardiochirurgischer Intervention*. Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.
- Walzer, T.A., Herrmann, M. & Wallesch, C.-W. (1997). Neuropsychological disorders after coronary bypass surgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 62, 644-648.
- Walzer, T.A., Wallesch, C.-W., Starkstein, S.E. & Herrmann, M. (1998). Neuropsychologische Defizite in der frühen postoperativen Phase nach kardiochirurgischen Eingriffen - ein Vergleich zwischen Patienten mit Klappenersatz- und Bypass-Operationen. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 9, 123-132.
- Weingartner, H., Burns, S., Diebel, R. & LeWitt, P.A. (1984). Cognitive impairments in Parkinson's disease: Distinguishing between effort-demanding and automatic cognitive processes. *Psychiatry Research*, 11, 223-235.
- Wenning, G.K., Ben-Shlomo, Y., Hughes, A., Daniel, S.E., Lees, A. & Quinn, N.P. (2000a). What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 68, 434-440.
- Wenning, G.K., Ben-Shlomo, Y., Magalhães, M., Daniel, S.E. & Quinn, N.P. (1994). Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain*, 117, 835-845.
- Wenning, G.K., Geser, F., Stampfer-Kountchev, M. & Tison, F. (2003). Multiple system atrophy: An update. *Movement Disorders*, 18 [Suppl 6], S34-S42.
- Wenning, G.K., Shephard, B., Hawkes, C., Petruckevitch, A., Lees, A. & Quinn, N. (1995). Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurologica Scandinavica*, 91, 247-250.

- Wenning, G.K., Tison, F., Ben-Shlomo, Y., Daniel, S.E. & Quinn, N.P. (1997). Multiple system atrophy: A review of 203 pathologically proven cases. *Movement Disorders*, 12, 133-147.
- Wenning, G.K., Tison, F., Scherfler, C., Puschban, Z., Waldner, R., Granata, R., Ghorayeb, I. & Poewe, W. (2000b). Towards neurotransplantation in multiple system atrophy: Clinical rationale, pathophysiological basis, and preliminary experimental evidence. *Cell Transplantation*, 9, 279-288.
- Wichmann, T. & DeLong, M.R. (2000). Basal ganglia circuits in movement and movement disorders. In K. Kulthas-Ilinsky & I.A. Ilinsky (Eds.), *Basal ganglia and thalamus in health and movement disorders* (pp. 11-25). New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers.
- Wilson, B.A., Alderman, N., Burgess, P.W., Emslie, H. & Evans, J.J. (1996). *Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome (BADS)*. Bury St Edmunds, England: Thames Valley Test Company.
- Winogrodzka, A., Bergmans, P., Booij, J., van Royen, E.A., Stoof, J.C. & Wolters, E.C. (2003). [<sup>123</sup>I]β-CIT SPECT is a useful method for monitoring dopaminergic degeneration in early stage Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74, 294-298.
- Wise, S.P., Murray, E.A. & Gerfen, C.R. (1996). The frontal cortex-basal ganglia system in primates. *Critical Reviews in Neurobiology*, 10, 317-356.
- Woodward, T.S., Bub, D.N. & Hunter, M.A. (2002). Task switching deficits associated with Parkinson's disease reflect depleted attentional resources. *Neuropsychologia*, 40, 1948-1955.
- World Health Organization (1994). *International statistical classification of diseases and related health problems*. (10).
- Young, A.B. & Penney, J.B. (1998). Biochemical and functional organization of the basal ganglia. In J. Jankovic & E. Tolosa (Eds.), *Parkinson's disease and movement disorders* (3rd ed., pp. 1-13). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Young, A.B. & Penney, J.B. (2000). What we know and what we have left to learn. In K. Kulthas-Ilinsky & I.A. Ilinsky (Eds.), *Basal ganglia and thalamus in health and movement disorders* (pp. 3-10). New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers.
- Zgaljardic, D.J., Borod, J.C., Foldi, N.S. & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: Relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16, 193-210.
- Zhou, F.-M., Wilson, C. & Dani, J.A. (2003). Muscarinic and nicotinic cholinergic mechanisms in the mesostriatal dopamine system. *Neuroscientist*, 9, 23-36.
- Zimmermann, P., Sprengelmeyer, R., Fimm, B. & Wallech, C.-W. (1992). Cognitive slowing in decision tasks in early and advanced Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 18, 60-69.

**ANHANG**

	<b>Seite</b>
<b>A</b> DSM-IV-Diagnosekriterien	I
<b>B</b> Literatur-Übersichtstabelle zu neuropsychologischen Studien über akinetisch-rigide Parkinsonsyndrome (PD, MSA, PSP)	II
<b>C</b> Zusätzliche Auswertung der vorliegenden Studie: Differenzierung der neuropsychologischen Profilvergleiche nach idiopathischen Parkinsonsyndromen und anderen akinetisch-rigiden Parkinsonsyndromen	V
<b>D</b> Mittlere Rangdaten der Kruskal-Wallis-H-Tests für die Variablen der fünf neuropsychologischen Domänen	VIII
<b>E</b> Verlauf der formallexikalischen Wortflüssigkeitsleistungen auf Einzelbuchstabenbene	XII
<b>F</b> Aufschlüsselung der Anzahl beeinträchtigter Variablen pro neuropsychologischer Domäne zu Zwecken der Dichotomisierung	XIII
<b>G</b> Mehrstichproben-Konfigurationsfrequenzanalyse (KFA)	XV

## Anhang A: DSM-IV-Diagnosekriterien

Tabelle A-1: DSM-IV-Diagnosekriterien für das Vorliegen einer Demenz vom Alzheimer-Typ

### **Demenz vom Alzheimer-Typ**

Entwicklung multipler kognitiver Einbußen, die sich folgendermaßen zeigen:

- Gedächtnisbeeinträchtigung (neue Informationen zu erlernen oder früher Gelerntes abzurufen) &
- mind. eine der folgenden Störungen: Aphasie, Apraxie, Agnosie, Störung der Exekutivfunktionen
- durch kognitive Defizite: in bedeutsamer Weise Beeinträchtigungen in sozialen / beruflichen Funktionsbereichen & deutliche Verschlechterung gegenüber einem früheren Leistungsniveau
- Verlauf: schleichender Beginn & progredienter kognitiver Abbau
- Ausschluss: andere ZNS-Erkrankungen, systemische & substanzinduzierte Erkrankungen, Einbußen nicht ausschließlich im Verlauf eines Delirs, Achse-I-Störungen (z.B. Major Depression, Schizophrenie)

Tabelle A-2: DSM-IV-Diagnosekriterien für das Vorliegen einer vaskulären Demenz

### **Vaskuläre Demenz (vormals Multi-Infarkt-Demenz)**

Entwicklung multipler kognitiver Einbußen, die sich folgendermaßen zeigen:

- Gedächtnisbeeinträchtigung (neue Informationen zu erlernen oder früher Gelerntes abzurufen) &
- mind. eine der folgenden Störungen: Aphasie, Apraxie, Agnosie, Störung der Exekutivfunktionen
- durch kognitive Defizite: in bedeutsamer Weise Beeinträchtigungen in sozialen / beruflichen Funktionsbereichen & deutliche Verschlechterung gegenüber einem früheren Leistungsniveau
- neurologische Fokalzeichen & –symptome oder Laborbefunde, die auf zerebrovaskuläre Erkrankung hinweisen & als ursächlich für Störungsbild eingeschätzt werden
- Einbußen nicht ausschließlich im Verlauf eines Delirs

Tabelle A-3: DSM-IV-Diagnosekriterien für das Vorliegen einer Major Depression

### **Major Depression**

Während derselben 2-Wochen-Periode (an fast allen Tagen) mind. 5 der folgenden Symptome, die eine Änderung gegenüber der vorher bestehenden Leistungsfähigkeit darstellen (mind. eins der Symptome ist entweder 1. oder 2.):

1. depressive Verstimmung für die meiste Zeit des Tages (selbst berichtet oder von anderen beobachtet)
  2. deutlich vermindertes Interesse / Freude an allen / fast allen Aktivitäten, für die meiste Zeit des Tages (selbst berichtet oder von anderen beobachtet)
  3. deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme oder verminderter / gesteigerter Appetit
  4. Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf
  5. psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung
  6. Müdigkeit oder Energieverlust
  7. Gefühle von Wertlosigkeit oder übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle
  8. verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit
  9. wiederkehrende Gedanken an den Tod, wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids
- Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen
  - Ausschluss: Gemischte Episode, direkte körperliche Wirkung einer Substanz, medizinischer Krankheitsfaktor, Einfache Trauer

Tabelle A-4: DSM-IV-Diagnosekriterien für das Vorliegen einer Dysthymen Störung

### **Dysthyme Störung**

Depressive Verstimmung, für die meiste Zeit des Tages an mehr als der Hälfte aller Tage (selbst berichtet oder von anderen beobachtet), über einen mind. 2-jährigen Zeitraum (keine Unterbrechung der Symptome von >2 Mon.)

- währenddessen mind. 2 der folgenden Symptome:
  - Appetitlosigkeit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen
  - Schlaflosigkeit oder übermäßiges Schlafbedürfnis
  - Energiemangel oder Erschöpfung
  - geringes Selbstwertgefühl
  - Konzentrationsstörungen oder Entscheidungserschwerern
  - Gefühl der Hoffnungslosigkeit
- Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen
- Ausschluss: Major Depression in ersten 2 Jahren, Manische, Gemischte oder Hypomane Episode, Zylothyme Störung, chronisch psychotische Störung, direkte Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors

**Anhang B**

Tabelle B: Literatur-Übersichtstabelle zu neuropsychologischen Studien über akinetisch-rigide Parkinsonsyndrome (PD, MSA (SND), PSP)

Autoren	Syndromgruppen	Neuropsychologische Untersuchungsbereiche	Ergebnisse
Pillon et al. (1986)	u.a. PD (N=8), PSP (N=8); KG (N=8); PD-Medika.: alle PD-Pat.; Untersuchung im „On“	<b>Intelligenz: verbal:</b> WAIS: Zahlenspanne, Gemeinsamkeiten Finden, Rechnerisches Denken; <b>nonverbal:</b> Raven 47 CPM <b>Gedächtnis:</b> WMS (rechnerische IQs für verbale und visuell-räumliche Gedächtnisleistungen) <b>Orientierende Prüfung:</b> Konfrontationsbenennen; Satzdictat; Multiplikation; Kopie eines Würfels; Zeichnen; Ausführung symbolischer Gesten <b>Exekutivfunktionen:</b> Wortflüssigkeit; MCST; Lurijas graphische Serien; „Frontal Score“ (Einschätzungsskala frontaler Verhaltensauffälligkeiten)	<b>PSP:</b> besonders beeinträchtigt in Aufmerksamkeit (Zahlenspanne, mentale Kontrolle) und Frontalhirn-assoziierten Funktionen (Wortflüssigkeit, Verhaltensauffälligkeiten) <b>PD:</b> geringer ausgeprägte Frontalhirn-assoziierte Dysfunktionen
Dubois et al. (1988)	PD (N=33), PSP (N=10); KG (N=20); PD-Medika.: alle PD-Pat..1 PSP-Pat.	<b>Intelligenz: verbal:</b> WAIS: Zahlenspanne, Gemeinsamkeiten Finden, Rechnerisches Denken; <b>nonverbal:</b> Raven 47 CPM <b>Gedächtnis:</b> WMS <b>Orientierend:</b> Konfrontationsbenennen; Satzdictat; Rechnen; Apraxie; Kopie eines Würfels <b>Depression:</b> MADRS <b>Exekutivfunktionen:</b> MCST; Wortflüssigkeit; Lurijas graphische Serien; „Frontal Score“ (Einschätzungsskala frontaler Verhaltensauffälligkeiten); 15-objects Test; <b>Aufmerksamkeit:</b> Reaktionszeitexperimente (Einfach- und Wahlreaktionen zunehmender Komplexität)	<b>Intellektuelle + Gedächtnisfunktionen:</b> bei PD + PSP diskret beeinträchtigt; zwischen PD + PSP kein Unterschied; <b>Depression:</b> bei PD + PSP erhöht <b>Exekutivfunktionen:</b> bei PD + PSP beeinträchtigt; bei PSP stärker als bei PD <b>Reaktionszeiten:</b> PD + PSP verlangsamt, PSP stärker beeinträchtigt; komplexere Wahlreaktionen: Entscheidungszeiten bei PSP deutlich erhöht <b>FAZIT:</b> PD motorisch verlangsamt, aber nicht in zentraler Verarbeitungsgeschwindigkeit; PSP: zentrale Verarbeitungsgeschwindigkeit verlangsamt; Frontalhirn-assoziierte Funktionen: PSP stärker beeinträchtigt als PD

Autoren	Syndromgruppen	Neuropsychologische Untersuchungsbereiche	Ergebnisse
Pillon et al.(1991)	u.a. PD (N=164), PSP (N=45); KG (N=97); PD-Medika.: alle PD-Pat.; Ausschlusskriterium: Anticholinergika	<b>Intelligenz: verbal:</b> WAIS: Gemeinsamkeiten Finden, Rechnerisches Denken; <b>nonverbal:</b> Raven 47 CPM <b>Gedächtnis:</b> WMS; orientierende Prüfung des semantisches Altgedächtnisses <b>Orientierende Prüfung:</b> Konfrontationsbenennen (reale Objekte und Auswahl aus Boston-Naming-Test); Satzdiktat; Rechnen; Kopie eines Würfels <b>Exekutivfunktionen:</b> MCST; Wortflüssigkeit; Lurijas graphische Serien; „Frontal Score“ (Einschätzungsskala frontaler Verhaltensauffälligkeiten) <b>Depression:</b> MADRS	<b>Depression:</b> bei PD + PSP erhöht; kein Zusammenhang zu neuropsychologischen Defiziten <b>Aufmerksamkeit:</b> PSP stärker beeinträchtigt als PD <b>Mentale Kontrolle:</b> PSP stärker beeinträchtigt als PD <b>Exekutivfunktionen:</b> PSP stärker beeinträchtigt als PD <b>Wortflüssigkeit:</b> PSP stärker beeinträchtigt als PD <b>kognitive Effizienz:</b> bei PD hoch, kaum Demenz; bei PSP: mehr Beeinträchtigungen
Testa et al.(1993)	PD (N=19), SND (N=19); KG (N=19); PD-Medika.: alle Pat.; Untersuchung im „On“; Ausschlusskriterium: Demenz	<b>Intelligenz:</b> UTs aus WAIS: Wortschatztest, Gemeinsamkeiten Finden, Mosaiktest <b>Exekutivfunktionen:</b> semantische Wortflüssigkeit <b>visuell-perzeptiv:</b> Bentons Visual Orientation Test <b>Aufmerksamkeit / visuo-motorisches Tempo:</b> Zazzos Test (visuelles Scanning); Einfachreaktions- und Bewegungszeiten; Feinmotorik <b>Gedächtnis:</b> Randt Memory Test (Geschichte)	<b>visuell-räumlich, visuo-konstruktiv, visuo-motorisch:</b> SND + PD im Vergleich zu KG beeinträchtigt <b>SND:</b> besonders verlangsamt
Meco et al.(1996)	PD (N=11), SND (N=11); KG (N=12) PD-Medika.: alle Pat. (L-Dopa), motorische Untersuchung im „Off“	<b>Intelligenz:</b> CPM <b>Aufmerksamkeit:</b> TMT <b>Exekutivfunktionen:</b> TMT; Stroop; Wortflüssigkeit (formallexikalisch, semantisch); WCST <b>Gedächtnis:</b> AVLT <b>motorische Funktionen:</b> Barrage Test <b>Depression:</b> BDI.GDS	<b>AVLT:</b> PD + SND im Vergleich zu KG schlechter im kurzfristigen Abruf, nicht im Spätabruf, nicht unterschiedlich voneinander <b>Exekutivfunktionen:</b> WCST: PD + SND schlechter als KG, nicht unterschiedlich voneinander; TMT-B: bzgl. Zeit und Fehler schlechter als KG, SND: mehr Fehler; Stroop (III-II): PD + SND schlechter als KG.SND schlechter als PD <b>Barrage Test:</b> PD + SND schlechter als KG, nicht voneinander unterschiedlich <b>Depression:</b> bei keiner Pat.gruppe

Autoren	Syndromgruppen	Neuropsychologische Untersuchungsbereiche	Ergebnisse
Dujardin et al.(2003)	PD (N=24), MSA (N=11); KG (N=12); PD-Medika.: 23 PD-Pat..7 MSA-Pat.; Ausschlusskriterium: Demenz.Verbal-IQ<85; Untersuchung unter „gewohnter Medikation“	<b>Demenzscreening:</b> MMSE; Mattis Dementia Rating Scale <b>Intelligenz:</b> verbaler IQ: verbale UTs des WAIS-R <b>Exekutivfunktionen:</b> formallexikalische und semantische Wortflüssigkeit; visuell-räumliche Flüssigkeitsleistungen; MCST; Stroop Farb-Wort-Test	<b>MSA + PD:</b> exekutive Dysfunktionen, ABER: unterschiedliche <b>MSA:</b> beeinträchtigt in fast allen Exekutivfunktionen (Wortflüssigkeit, MCST, Stroop, Fehlerkontrolle in visuell-räumlicher Flüssigkeit); MSA stärker beeinträchtigt <b>PD:</b> beeinträchtigt im MCST und im Stroop-Test

AVLT: Auditory Verbal Learning Test; BDI: Beck-Depressions-Inventar; CPM: Coloured Progressive Matrices; CVLT: California Verbal Learning Test; GDS: Geriatrische Depressionsskala; KG: Kontrollgruppe; MADRS: Montgomery and Asberg Depression Rating Scale; MCST: Modified Card Sorting Test; MMSE: Mini-Mental-State-Examination; MSA: Multi-System-Atrophie; MWT: Mehrfachwahl-Wortschatztest; PD: Parkinson's Disease; PD-Medika.: Anti-Parkinson-Medikation; PSP: progressive supranukleäre Blickparese; SND: striatonigrale Degeneration; TMT: Trail Making Test; UTs: Untertests; WAIS (WAIS-R): Wechsler-Adult-Intelligence-Scale (Revised); WCST: Wisconsin Card Sorting Test; WMS: Wechsler Memory Scale

**Anhang C:** Zusätzliche Auswertung der vorliegenden Studie:

Differenzierung der neuropsychologischen Profilvergleiche nach idiopathischen Parkinsonsyndromen und anderen akinetisch-rigiden Parkinsonsyndromen (ARP: SND und PSP zusammen genommen)

Tabelle C-1: Vergleich der „de novo“-Parkinson-Patienten mit den Patienten mit akinetisch-rigiden Parkinsonsyndromen in allen untersuchten neuropsychologischen Domänen in Form von z-Werten

Testvariable		PD-dn n=16 M ± SD		ARP n=10* M ± SD		U	p
<b>Aufmerksamkeit:</b>							
<i>Einfachreaktionszeiten (re + li Hand)</i>							
	kognitiv	MD -1.11	1.32	-3.32	3.06	44.00	.060
		SD -0.69	1.78	-2.54	3.33	47.00	.087
	motorisch	MD -1.10	1.20	-1.64	2.90	77.00	.897
		SD -0.36	1.22	-2.23	2.41	43.00	.053
<i>Wahlreaktionszeiten (re + li Hand)</i>							
	kognitiv	MD -0.46	1.34	-2.24	2.68	46.00	.077
		SD 0.12	0.89	-2.03	4.10	38.00	<b>.027</b>
	motorisch	MD -1.39	1.55	-1.76	3.03	71.00	.978
		SD -0.75	1.56	-3.03	2.99	31.00	<b>.020</b>
	Gesamt-Fehler	-0.47	1.13	-1.35	2.09	61.00	.336
	<i>FWT Lesen (Zeit)</i>	-1.12	1.62	-4.39	4.26		<b>.036</b>
<b>Kurzzeit- / Arbeitsgedächtnis:</b>							
<i>WMS-R</i>							
	Zahlenspanne vorwärts	-0.49	0.63	-0.78	0.97	40.50	.182
	Zahlenspanne rückwärts	-0.86	0.68	-0.73	1.26	54.00	.816
	Blockspanne vorwärts	-0.05	1.26	-1.09	1.21	75.00	.097
	Wortliste 1.Durchgang	-0.48	0.79	-1.10	1.19	48.00	.201
	<i>BADS Rule Shift Cards</i>					55.50	
	Bearbeitungszeit Teil 2-Teil 1	-0.34	2.39	-0.32	0.66	49.00	.109
	Fehler in Teil 2	-0.41	1.79	-0.63	1.49	66.00	.484
<b>Lernen &amp; Neugedächtnis:</b>							
	<i>Wortliste: Gesamtlerleistung</i>	-0.62	0.85	-1.67	1.54	46.50	.077
	Spätabruf	-0.81	1.05	-1.42	1.62	52.00	.150
	Rekognitionsleistung (R+)	-0.32	1.03	-0.76	1.90	78.00	.938
	Diskriminabilitätsindex	-0.56	1.35	-0.77	1.91	76.00	.856
	Vergessensrate	-0.50	0.94	-0.44	0.84	70.00	.623
	<i>CFT: Spätabruf</i>	-0.42	1.26	-0.56	1.42	70.50	.934
	%-Abruf	-0.19	1.30	0.06	1.56	63.00	.637
<b>Visuell-räumlich / -konstruktiv:</b>							
	<i>CFT: Kopie</i>	-0.96	2.18	-2.64	2.85	47.00	.169
	LPS-7 (Mentale Rotation)	-0.41	0.88	-0.65	1.01	62.00	.363
	LPS-9 (Räumliche Vorstellungsfähigkeit)	-0.54	1.70	-1.69	1.41	45.50	.068
<b>Exekutivfunktionen:</b>							
	LPS-3	-0.68	1.12	-1.19	1.20	57.50	.241
	LPS-5	-0.73	1.14	-0.97	1.40	66.00	.760
	<i>Wortflüssigkeit</i>						

Testvariable	PD-dn n=16 M ± SD		ARP n=10* M ± SD		U	p
formallexikalisch	-0.74	1.13	-2.16	0.75	25.00	<b>.003</b>
semantisch	-0.65	0.95	-1.58	1.00	42.50	<b>.047</b>
Perseverationen Gesamt	-0.16	0.61	0.11	0.63	58.00	.262
Regelbrüche Gesamt	0.08	0.81	-0.38	1.09	58.50	.262
<i>Wortliste</i>						
Perseverationen Gesamt	0.33	1.20	0.26	0.96	65.00	.452
Intrusionen Gesamt	-0.72	2.62	-0.98	2.11	65.00	.452
<i>FWT</i>						
III-II Differenz	-0.48	2.64	-1.62	2.14	43.00	.053
Interferenzfehler	-1.01	3.15	-2.76	5.11	66.00	.484
<i>MCST</i>						
Konzepte	-0.76	1.81	-1.07	0.84	43.00	.413
Fehler	-0.77	1.12	-1.28	1.05	43.50	.413
Perseverationsfehler	-1.16	2.37	-0.89	1.33	54.00	.922

Anmerkung: WMS-R: Wechsler-Memory-Scale Revised; LPS: Leistungsprüfsystem; FWT: Farb-Wort-Test; CFT: Complex-Figure-Test; BADS: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome; MCST: Modified Card Sorting Test  
R+: Richtig Positive; Diskriminabilitätsindex: R+ minus Falsch Positive; Vergessensrate: Spätabrufleistung minus Abruf im 4.Durchgang; %-Abruf: prozentuale Spätabrufleistung bezogen auf Kopie  
\*CFT: Daten von 9 ARP-Patienten; MCST: Daten von 7 ARP-Patienten  
Signifikanzprüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test; fett- und schräg gedruckte p-Werte sind auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau bei einseitiger Testung signifikant, bei Durchführung einer  $\alpha$ -Korrektur mit der Holm-Methode sind die Tests nicht signifikant

Tabelle C-2: Vergleich der Parkinson-Patienten mit den Patienten mit akinetisch-rigiden Parkinsonsyndromen in allen untersuchten neuropsychologischen Domänen in Form von z-Werten

Testvariable	PD n=15 <sup>a</sup> M ± SD		ARP n=10 <sup>b</sup> M ± SD		U	p	
<b>Aufmerksamkeit:</b>							
<i>Einfachreaktionszeiten (re + li Hand)</i>							
kognitiv	MD	-1.80	1.97	-3.32	3.06	47.00	.120
	SD	-1.60	2.30	-2.54	3.33	62.00	.471
motorisch	MD	-2.17	1.72	-1.64	2.90	59.00	.375
	SD	-2.43	3.36	-2.23	2.41	73.00	.912
<i>Wahlreaktionszeiten (re + li Hand)</i>							
kognitiv	MD	-0.91	1.63	-2.24	2.68	49.00	.219
	SD	-0.38	0.92	-2.03	4.10	50.00	.242
motorisch	MD	-1.82	1.75	-1.76	3.03	58.50	.777
	SD	-1.39	2.60	-3.03	2.99	33.00	.059
Gesamt-Fehler		-0.45	1.99	-1.35	2.09	47.00	.174
FWT Lesen (Zeit)		-1.59	1.75	-4.39	4.26	44.00	.084
<b>Kurzzeit- / Arbeitsgedächtnis:</b>							
<i>WMS-R</i>							
Zahlenspanne vorwärts		-0.37	0.94	-0.78	0.97	52.00	.194
Zahlenspanne rückwärts		-1.22	0.95	-0.73	1.26	64.50	.544
Blockspanne vorwärts		0.06	1.02	-1.09	1.21	39.00	<b>.023</b>
Wortliste 1.Durchgang		-0.83	0.89	-1.10	1.19	65.50	.587
<i>BADS Rule Shift Cards</i>							
Bearbeitungszeit Teil 2-Teil 1		-0.04	1.36	-0.32	0.66	50.00	.165

Testvariable	PD n=15 <sup>a</sup> M ± SD		ARP n=10 <sup>b</sup> M ± SD		U	p
Fehler in Teil 2	-1.38	1.99	-0.63	1.49	60.50	.413
<b>Lernen &amp; Neugedächtnis:</b>						
<i>Wortliste:</i> Gesamtlernleistung	-0.88	0.85	-1.67	1.54	53.50	.232
Spätabruf	-0.83	0.99	-1.42	1.62	48.50	.137
Rekognitionsleistung (R+)	-1.22	1.69	-0.76	1.90	60.00	.375
Diskriminabilitätsindex	-0.74	1.21	-0.77	1.91	65.00	.563
Vergessensrate	-0.48	0.88	-0.44	0.84	67.00	.640
<i>CFT:</i> Spätabruf	-0.84	1.32	-0.56	1.42	58.00	.752
%-Abruf	-0.41	1.43	0.06	1.56	51.50	.469
<b>Visuell-räumlich / -konstruktiv:</b>						
<i>CFT:</i> Kopie	-2.09	2.23	-2.64	2.85	57.50	.728
LPS-7 (Mentale Rotation)	-0.69	0.51	-0.65	1.01	64.50	.557
LPS-9 (Räumliche Vorstellungsfähigkeit)	-1.32	1.76	-1.69	1.41	62.50	.488
<b>Exekutivfunktionen:</b>						
LPS-3	-1.42	1.04	-1.19	1.20	71.00	.824
LPS-5	-1.69	0.95	-0.97	1.40	52.50	.370
<i>Wortflüssigkeit</i>						
formallexikalisch	-0.81	1.45	-2.16	0.75	32.00	<b>.017</b>
semantisch	-0.86	0.93	-1.58	1.00	47.50	.126
Perseverationen Gesamt	-0.41	1.35	0.11	0.63	66.00	.604
Regelbrüche Gesamt	0.03	0.82	-0.38	1.09	58.50	.339
<i>Wortliste</i>						
Perseverationen Gesamt	0.38	0.75	0.26	0.96	70.00	.772
Intrusionen Gesamt	-1.29	2.80	-0.98	2.11	73.00	.906
<i>FWT</i>						
III-II Differenz	-1.54	2.92	-1.62	2.14	64.00	.541
Interferenzfehler	-2.61	4.51	-2.76	5.11	65.50	.588
<i>MCST</i>						
Konzepte	-0.91	1.49	-1.07	0.84	41.50	.559
Fehler	-1.04	1.37	-1.28	1.05	40.00	.498
Perseverationsfehler	-1.05	1.14	-0.89	1.33	44.50	.735

Anmerkung: WMS-R: Wechsler-Memory-Scale Revised; LPS: Leistungsprüfsystem; FWT: Farb-Wort-Test; CFT: Complex-Figure-Test; BADS: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome; MCST: Modified Card Sorting Test

R+: Richtig Positive; Diskriminabilitätsindex: R+ minus Falsch Positive; Vergessensrate: Spätabruffleistung minus Abruf im 4. Durchgang; %-Abruf: prozentuale Spätabruffleistung bezogen auf Kopie

<sup>a</sup>: Wahlreaktionen, CFT & MCST: Daten von 14 PD-Patienten; <sup>b</sup>: Wahlreaktionen Bewegungszeiten, CFT & LPS-5: Daten von 9 ARP-Patienten; MCST: Daten von 7 ARP-Patienten

Signifikanzprüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test; fett- und schräg gedruckte p-Werte sind auf dem  $\alpha=5\%$ -Niveau bei zweiseitiger Testung signifikant, bei Durchführung einer  $\alpha$ -Korrektur mit der Holm-Methode ist der Test nicht signifikant

Tabelle C-3: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Vergleiche zwischen Parkinson-Patienten und den Patienten mit akinetisch-rigiden Parkinsonsyndromen

bessere Leistungen im Vergleich zu ARP	
PD-dn	PD
Wahlreaktionszeiten: SD	Blockspanne vorwärts
Farb-Wort-Test: Lesen	formallexikalische Wortflüssigkeit
formallexikalische + semantische Wortflüssigkeit	

**Anhang D:** Mittlere Rangdaten der Kruskal-Wallis-H-Tests für die Variablen der fünf neuropsychologischen Domänen

Tabelle D-1: Domäne Aufmerksamkeit: Rangdaten der z-Werte der einzelnen Patientengruppen

<b>Variable</b>	<b>Pat.gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Mittlerer Rang</b>
Einfachreaktion (re + li) kognitiv MD	PD-dn	16	24.50
	PD	15	21.53
	SND	5	19.40
	PSP	5	9.80
Einfachreaktion (re + li) kognitiv SD	PD-dn	16	24.69
	PD	15	20.13
	SND	5	18.40
	PSP	5	14.40
Einfachreaktion (re + li) motorisch MD	PD-dn	16	23.69
	PD	15	16.87
	SND	5	16.20
	PSP	5	29.60
Einfachreaktion (re + li) motorisch SD	PD-dn	16	26.25
	PD	14	18.00
	SND	5	18.40
	PSP	5	15.80
Wahlreaktion (re + li) kognitiv MD	PD-dn	16	24.31
	PD	14	20.07
	SND	5	22.80
	PSP	5	7.20
Wahlreaktion (re + li) kognitiv SD	PD-dn	16	25.44
	PD	14	19.29
	SND	5	22.20
	PSP	5	6.40
Wahlreaktion (re + li) motorisch MD	PD-dn	16	21.16
	PD	14	18.29
	SND	5	16.50
	PSP	5	25.75
Wahlreaktion (re + li) motorisch SD	PD-dn	16	23.47
	PD	14	21.11
	SND	5	10.60
	PSP	4	14.00
Wahlreaktionen Ges.-Fehler	PD-dn	16	20.44
	PD	14	23.57
	SND	5	22.40
	PSP	5	10.20
Farb-Wort-Test Lesen	PD-dn	16	24.59
	PD	15	21.87
	SND	5	13.60
	PSP	5	14.30

Tabelle D-1a: Reaktionszeitdaten der Einfach- und Wahlreaktionsmediane über Reaktionen der rechten und linken Hand gemittelt für alle Gruppen

Gruppeneinteilung		Einfachreakt. kognitiv MD	Einfachreakt. motorisch MD	Wahlreakt. kognitiv MD	Wahlreakt. motorisch MD
KG	M	279.34	155.54	529.83	176.72
	SD	38.99	43.56	69.30	46.55
	N	40	40	40	40
PD-dn	M	322.72	203.42	561.44	241.27
	SD	51.42	52.31	92.69	72.13
	N	16	16	16	16
PD	M	349.33	250.12	593.11	261.50
	SD	76.72	74.87	113.13	81.38
	N	15	15	14	14
SND	M	387.15	292.70	572.15	304.00
	SD	149.99	127.59	144.00	158.30
	N	5	5	5	5
PSP	M	430.55	161.35	797.70	202.38
	SD	91.18	94.00	158.53	109.14
	N	5	5	5	4

Tabelle D-1b: Rangdaten der Reaktionszeitdaten der Einfach- und Wahlreaktionsmediane über Reaktionen der rechten und linken Hand gemittelt für alle Gruppen (Rohwerte)

Variable	Gruppe	N	Mittlerer Rang
Einfachreakt. kognitiv MD	KG	40	29.15
	PD-dn	16	47.75
	PD	15	52.00
	SND	5	52.60
	PSP	5	69.60
Einfachreakt. motorisch MD	KG	40	29.69
	PD-dn	16	48.53
	PD	15	60.57
	SND	5	57.60
	PSP	5	32.10
Wahlreakt. kognitiv MD	KG	40	33.39
	PD-dn	16	40.69
	PD	14	49.36
	SND	5	40.70
	PSP	5	71.80
Wahlreakt. motorisch MD	KG	40	30.30
	PD-dn	16	49.38
	PD	14	54.32
	SND	5	50.50
	PSP	4	36.25

Tab D-2: Domäne Kurzzeit- / Arbeitsgedächtnis: Rangdaten der z-Werte der einzelnen Patientengruppen

Variable	Pat.gruppe	N	Mittlerer Rang
Zahlenspanne vorwärts	PD-dn	16	21.69
	PD	15	23.53
	SND	5	20.30
	PSP	5	11.90
Zahlenspanne rückwärts	PD-dn	16	22.91
	PD	15	18.60
	SND	5	29.00
	PSP	5	14.10
Blockspanne vorwärts	PD-dn	16	22.63
	PD	15	23.80
	SND	5	15.30
	PSP	5	13.10
Wortliste Durchgang	PD-dn	16	24.03
	PD	15	20.03
	SND	5	22.90
	PSP	5	12.30
BADs Rule Shift Cards Teil 2 Fehler	PD-dn	16	24.56
	PD	15	17.17

Variable	Pat.gruppe	N	Mittlerer Rang
BADs Rule Shift Cards Differenz Teil 2-1 sec	SND	5	23.00
	PSP	5	19.10
	PD-dn	16	23.00
	PD	15	22.60
	SND	5	18.30
	PSP	5	12.50

Tabelle D-3: Domäne Lernen und Neugedächtnis: Rangdaten der z-Werte der einzelnen Patientengruppen

Variable	Pat.gruppe	N	Mittlerer Rang
Wortliste Gesamtlernleistung	PD-dn	16	24.59
	PD	15	20.83
	SND	5	24.40
	PSP	5	6.60
Wortliste Spätabruf	PD-dn	16	22.84
	PD	15	22.67
	SND	5	23.20
	PSP	5	7.90
Wortliste Rekognition R+	PD-dn	16	23.34
	PD	15	17.63
	SND	5	28.00
	PSP	5	16.60
Wortliste Diskriminabilitätsindex (R+ - F+)	PD-dn	16	21.81
	PD	15	19.20
	SND	5	27.40
	PSP	5	17.40
Wortliste Vergessensrate (Spätabruf - Durchgang 4)	PD-dn	16	21.84
	PD	15	21.30
	SND	5	24.90
	PSP	5	13.50
CFT Spätabruf	PD-dn	16	21.25
	PD	14	18.32
	SND	4	22.25
	PSP	5	18.90
CFT %-Abruf	PD-dn	16	20.00
	PD	14	18.54
	SND	4	19.88
	PSP	5	24.20

Tab D-4: Domäne visuell-räumliche / -konstruktive Funktionen: Rangdaten der z-Werte der einzelnen Patientengruppen

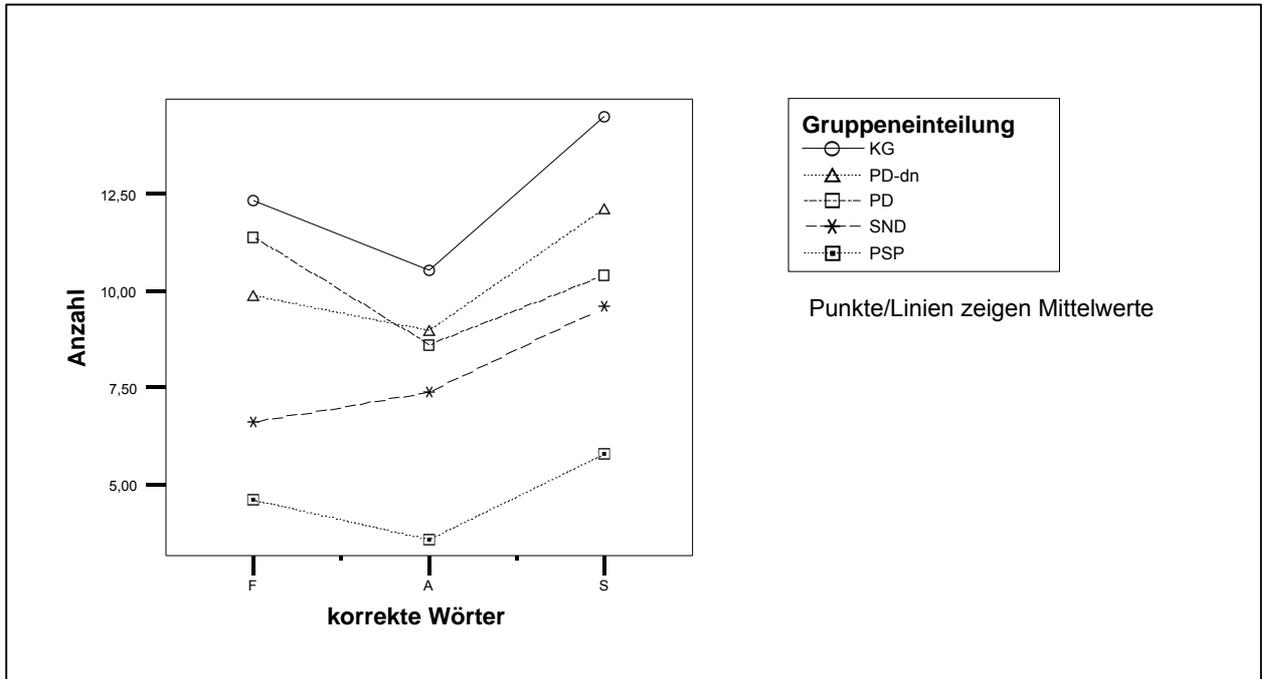
Variable	Pat.gruppe	N	Mittlerer Rang
CFT Kopie	PD-dn	16	24.06
	PD	14	17.54
	SND	4	25.25
	PSP	5	9.70
LPS-7	PD-dn	16	23.38
	PD	15	20.37
	SND	5	28.60
	PSP	5	7.70
LPS-9	PD-dn	16	25.22
	PD	15	19.63
	SND	5	20.50
	PSP	5	12.10

Tabelle D-5: Domäne Exekutivfunktionen: Rangdaten der z-Werte der einzelnen Patientengruppen

Variable	Pat.gruppe	N	Mittlerer Rang
LPS-3	PD-dn	16	25.13
	PD	15	17.83
	SND	5	26.60
	PSP	5	11.70
LPS-5	PD-dn	16	24.47

<b>Variable</b>	<b>Pat.gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Mittlerer Rang</b>
	PD	15	15.67
	SND	5	30.60
	PSP	4	10.13
FAS korrekte Nennungen	PD-dn	16	24.41
	PD	15	23.90
	SND	5	17.20
	PSP	5	5.20
Tiere korrekte Nennungen	PD-dn	16	24.56
	PD	15	21.53
	SND	5	20.10
	PSP	5	8.90
FAS + Tiere Perseverationen	PD-dn	16	18.97
	PD	15	21.10
	SND	5	19.90
	PSP	5	28.30
FAS + Tiere Regelbrüche	PD-dn	16	22.44
	PD	15	22.00
	SND	5	19.90
	PSP	5	14.50
Wortliste $\Sigma$ Perseverationen	PD-dn	16	22.41
	PD	15	20.83
	SND	5	19.20
	PSP	5	18.80
Wortliste $\Sigma$ Intrusionen	PD-dn	16	22.81
	PD	15	20.20
	SND	5	22.40
	PSP	5	16.20
Farb-Wort-Test Differenz III-II sec	PD-dn	16	25.53
	PD	15	19.37
	SND	5	22.80
	PSP	5	9.60
Farb-Wort-Test Interferenzfehler	PD-dn	16	24.72
	PD	15	17.33
	SND	5	27.00
	PSP	5	14.10
MCST Konzepte	PD-dn	16	20.66
	PD	14	18.57
	SND	4	16.13
	PSP	3	16.00
MCST Fehler	PD-dn	16	20.50
	PD	14	18.82
	SND	4	16.75
	PSP	3	14.83
MCST Perseverationen	PD-dn	16	20.38
	PD	14	17.25
	SND	4	13.25
	PSP	3	27.50

**Anhang E:** Verlauf der formallexikalischen Wortflüssigkeitsleistungen auf Einzelbuchstabenbene



**Anhang F:** Aufschlüsselung der Anzahl beeinträchtigter Variablen pro neuropsychologischer Domäne zu Zwecken der Dichotomisierung

Domäne „Aufmerksamkeitsfunktionen“: Anzahl der Variablen mit Beeinträchtigungen (z-Wert <-1.5) bei den vier Patientengruppen (PD-dn, PD, SND, PSP) und der Kontrollgruppe (KG)

Anzahl der Variablen mit z<-1.5	Anzahl der				
	KG	PD-dn	PD	SND	PSP
0	19	2	2	-	-
1	6	1	1	1	-
2	4	3	1	-	1
3	5	2	1	1	-
4	2	-	1	-	-
5	2	1	1	-	-
6	-	1	-	-	-
7	-	2	1	-	-
8	-	1	1	-	-
9	-	1	1	-	-
10	1	-	-	-	2
11	-	-	1	-	-
13	1	1	1	-	-
14	-	-	2	1	-
15	-	-	-	1	-
16	-	-	-	-	1
17	-	1	-	-	-
18	-	-	-	-	1
19	-	-	-	1	-
21	-	-	1	-	-

Anmerkung: grau unterlegt sind die Patienten, die in mehr Variablen als 95% der KG als beeinträchtigt klassifiziert sind  
Missing: PD: 1 Pat.: 17 Variablen – steifer rechter Arm seit der Kindheit; PSP: 1 Pat.: 4 Variablen wegen Programm-Auswertungsfehler

Domäne „Kurzzeit- / Arbeitsgedächtnisfunktionen“: Anzahl der Variablen mit Beeinträchtigungen (z-Wert <-1.5) bei den vier Patientengruppen (PD-dn, PD, SND, PSP) und der Kontrollgruppe (KG)

Anzahl der Variablen mit z<-1.5	Anzahl der				
	KG	PD-dn	PD	SND	PSP
0	25	6	2	2	-
1	12	5	7	-	2
2	2	4	2	2	2
3	1	1	4	1	-
5	-	-	-	-	1

Anmerkung: grau unterlegt sind die Patienten, die in mehr Variablen als 95% der KG als beeinträchtigt klassifiziert sind

Domäne „Lernen und Neugedächtnis“: Anzahl der Variablen mit Beeinträchtigungen (z-Wert <-1.5) bei den vier Patientengruppen (PD-dn, PD, SND, PSP) und der Kontrollgruppe (KG)

Anzahl der Variablen mit z<-1.5	Anzahl der				
	KG	PD-dn	PD	SND	PSP
0	31	7	4	1	-
1	1	-	2	3	-
2	3	5	3	-	2
3	3	3	2	1	1
4	2	-	4	-	1
5	-	1	-	-	-
6	-	-	-	-	1

Anmerkung: grau unterlegt sind die Patienten, die in mehr Variablen als 95% der KG als beeinträchtigt klassifiziert sind  
Missing: PD: 1 Pat.: 2 Variablen (CFT) wegen Abbruchs der Kopie (zu starker Tremor)  
SND: 1 Pat.: 2 Variablen (CFT) wegen Abbruchs der Kopie (deutlich defizitär (nur 3 Striche))

Domäne „visuell-räumliche / -konstruktive Funktionen“: Anzahl der Variablen mit Beeinträchtigungen (z-Wert <-1.5) bei den vier Patientengruppen (PD-dn, PD, SND, PSP) und der Kontrollgruppe (KG)

Anzahl der Variablen mit z<-1.5	Anzahl der				
	KG	PD-dn	PD	SND	PSP
0	31	8	4	2	-
1	7	7	6	2	-
2	2	1	4	1	3
3	-	-	1	-	2

Anmerkung: grau unterlegt sind die Patienten, die in mehr Variablen als 95% der KG als beeinträchtigt klassifiziert sind  
 Bemerkung: 1 PD-Pat. mit vorzeitigem Abbruch der CFT-Kopie wegen starken Tremors. aber räumliche Zuordnungsfehler, klassifiziert als beeinträchtigt  
 1 SND-Pat. mit vorzeitigem Abbruch der CFT-Kopie, Leistung deutlich defizitär, nicht bewertbar nach Auswertungskriterien, klassifiziert als beeinträchtigt

Domäne „Exekutivfunktionen“: Anzahl der Variablen mit Beeinträchtigungen (z-Wert <-1.5) bei den vier Patientengruppen (PD-dn, PD, SND, PSP) und der Kontrollgruppe (KG)

Anzahl der Variablen mit z<-1.5	Anzahl der				
	KG	PD-dn	PD	SND	PSP
0	18	5	-	1	-
1	12	4	1	1	-
2	1	2	1	1	-
3	6	-	4	1	-
4	2	1	5	-	1
5	-	2	1	1	-
6	1	-	1	-	1
7	-	-	-	-	2
8	-	1	1	-	-
9	-	1	1	-	1

Anmerkung: grau unterlegt sind die Patienten, die in mehr Variablen als 95% der KG als beeinträchtigt klassifiziert sind  
 Missings: PSP: 1 Pat.: 1 Variable (LPS-5) wegen Sehproblemen (verschwommen)  
 SND: 1 Pat.: 3 Variablen (MCST) wegen eingeschränkter zeitlicher Belastbarkeit nicht durchgeführt  
 Bemerkung: PSP: 2 Pat.: MCST: deutliche Perseverationstendenzen und Fehler, Abbruch, klassifiziert als beeinträchtigt  
 PD: 1 Pat.: MCST: deutliche Perseverationstendenzen und Fehler, Abbruch, klassifiziert als beeinträchtigt



# TABELLARISCHER LEBENS LAUF

## PERSÖNLICHE DATEN

Name	Inka S. Eisfeld
Geburtsdatum	13.04.1973
Geburtsort	Hannover
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch

## SCHULLAUFBAHN UND -ABSCHLÜSSE

Sep. '79 – Jul. '83	Kardinal-von-Galen Grundschule, Lünen
Sep. '83 – Jul. '89	Gymnasium Altlünen, Lünen
Sep. '89 – Jul. '90	Stanwood High School, Washington, USA; Abschluss: High School Diploma
Sep. '90 – Jun. '92	Jugenddorf-Christophorusschule, Braunschweig; Abschluss: Abitur

## FREIWILLIGES SOZIALES JAHR

Sep. '92 – Jul. '93	Jugenddorf-Christophorusschule, Königswinter
---------------------	--

## STUDIUM

Okt. '93 – Jun. '99	Diplomstudiengang Psychologie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel; Abschluss: Diplom
---------------------	---

## BERUFLICHE TÄTIGKEIT

Jul. '96 – Dez. '99	Lerntherapeutin im Legasthenie-Zentrum, Neumünster
seit Jan. '00	Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Sektion Neuropsychologie der Neurologischen Universitätsklinik Magdeburg