

**Aus der Klinik für Neurologie
(Direktor Prof. Dr. med. G. Deuschl)
Im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
An der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**

**EFFEKTE DES PHYSIOLOGISCHEN ALTERNS UND DES MORBUS
PARKINSON AUF DEN AUFGABENWECHSEL**

**Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**

vorgelegt von
Julia Christine Kernbichler
aus Kiel

Kiel, 2010

1. Berichtstatter: PD Dr. med. Karsten Witt

2. Berichtstatter: Prof. Dr. Wolf-Dieter Gerber

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.2010

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 30.06.2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	S. 3
1.1	Definition Morbus Parkinson	S. 3
1.2	Definition kognitive und exekutive Funktionen	S. 5
1.3	Kognitive Dysfunktionen bei Patienten mit Morbus Parkinson	S. 6
1.3.1	Untersuchungen zu kognitiven Dysfunktionen bei Patienten mit Morbus Parkinson	S. 6
1.3.2	Entwicklung des Task-Switching-Paradigmas	S. 7
1.3.3	Defizite im Task-Switching-Paradigma	S. 9
1.3.4	Abhängigkeit der kognitiven Dysfunktionen vom Dopaminspiegel	S. 10
1.4	Kognitive Dysfunktionen bei physiologischem Altern	S. 10
1.4.1	Veränderungen kognitiver Funktionen bei physiologischem Altern	S. 10
1.4.2	Defizite im Task-Switching-Paradigma	S. 11
1.5	Zielsetzung	S. 11
1.6	Klinische Relevanz	S. 12
1.7	Hypothesen	S. 12
2.	Material und Methoden	S. 14
2.1	Patienten	S. 14
2.2	Gesunde Probanden	S. 14
2.3	Methoden	S. 16
2.3.1	Tests für Ausschlußkriterien	S. 16
2.3.2	Tests für exekutive Funktionen	S. 16
2.3.2.1	Stroop Test	S. 16
2.3.2.2	Verbale Flüssigkeit	S. 17
2.3.2.3	Wisconsin Card Sorting Test	S. 17
2.3.3	Task-Switching Test	S. 17
2.4	Versuchsdurchführung	S. 20
2.5	Datenanalyse	S. 21

3.	Ergebnisse	S. 23
3.1	Ergebnisse der Probandengruppe	S. 23
3.1.1	Ergebnisse der jungen Probanden im Task-Switching-Test	S. 23
3.1.2	Ergebnisse der älteren Probanden im Task-Switching-Test	S. 23
3.1.3	Ergebnisse junge versus ältere Probanden im Task-Switching-Test	S. 23
3.2	Ergebnisse der Parkinson-Patientengruppe	S. 24
3.2.1	Ergebnisse der Parkinson-Patienten im Task-Switching-Test	S. 24
3.2.2	Ergebnisse der Parkinson-Patienten versus Kontrollen im Task-Switching-Test	S. 24
3.2.3	Analyse der Ergebnisse im WCST und der Switch-Costs	S. 30
4.	Diskussion	S. 31
4.1	Ergebnisse	S. 31
4.2	Effekt von Foreknowledge bei den jungen Probanden	S. 32
4.3	Veränderungen im Task-Switching in Bezug auf das Physiologische Altern	S. 32
4.4	Veränderungen im Task-Switching bei Morbus Parkinson	S. 33
4.5	Verhältnis von Switch-Costs und Ergebnissen im WCST	S. 36
4.6	Limitationen	S. 37
5.	Zusammenfassung	S. 38
6.	Literaturverzeichnis	S. 40
7.	Anhang	S. 46
7.1	Fragebogen Mattis Dementia Rating Scale	S. 46
7.2	Fragebogen Becks Depressions Inventar	S. 55
7.3	Fragebogen Mehrfachwahl-Wortschatz-Test B	S. 59
8.	Danksagung	S. 61
9.	Lebenslauf	S. 62

1. Einleitung

1.1 Definition Morbus Parkinson

Morbus Parkinson ist eine degenerative Hirnerkrankung, welche nach dem Erstbeschreiber James Parkinson benannt wurde (Parkinson, 1817). Dieser beschrieb die motorischen Symptome der Erkrankung als „shaking palsy“, also als Schüttellähmung. Als Hauptsymptome der Parkinson-Erkrankung im Sinne eines hypertonen-hypokinetischen extrapyramidalen Syndroms treten ein Rigor (erhöhter Muskeltonus), eine Hypo- bis Akinesie (verminderte Beweglichkeit bis komplette Unbeweglichkeit), ein Tremor sowie eine posturale Instabilität (Störung der Stell- und Haltereфлекse) auf (Mumenthaler & Mattle, 2002). Dabei muß man das idiopathische Parkinson-Syndrom als eigenständige Erkrankung von symptomatischen Parkinson-Syndromen mit ähnlichen Symptomen abgrenzen. Letztere können beispielsweise bei Medikamenteneinnahmen (Neuroleptika, Antihypertensiva), Tumoren, vaskulären Schädigungen, Virusenzephalitiden, nach Sauerstoffmangelversorgung oder nach Intoxikationen (z.B. 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin = MPTP) auftreten. Des Weiteren ist das idiopathische Parkinson Syndrom (Morbus Parkinson) von weiteren neurodegenerativen Erkrankungen wie der Multisystematrophie, der Corticobasalen Degeneration und der Progressiven Supranukleären Paralyse abzugrenzen (Poeck & Hacke, 2001). Zudem treten in vielen Fällen der Erkrankung des Morbus Parkinson neuropsychologische Symptome wie Depressionen, Demenz, affektive Nivellierung und kognitive Defizite auf, welche in den letzten Jahren vermehrt Gegenstand der Forschung geworden sind.

Ursächlich für das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine Degeneration dopaminerger Neurone im Bereich der Basalganglien (Braak et al., 1996). Dabei wird von einem ascendierenden Degenerationsmuster ausgegangen, wobei zunächst die Basalganglien und im späteren Stadium der Erkrankung auch die kortikalen Neurone betroffen sind (Braak et al., 2003).

Die Basalganglien sind subkortikale Kerngebiete, welche unter anderem für motorische und kognitive Funktionen zuständig sind. Sie werden gebildet vom Nucleus caudatus und vom Nucleus lentiformis (bestehend aus Putamen und Globus Pallidus), wobei der Nucleus caudatus und das Putamen gemeinsam das Striatum

bilden, sowie von der Substantia nigra und dem Nucleus subthalamicus (Nieuwenhuys et al., 1991). Die Basalganglien sind sowohl untereinander als auch mit dem Kortex, dem Thalamus, der Formatio reticularis und der Pyramidenbahn auf vielfältigste Weise verschaltet und haben so über verschiedene Neurotransmitter durch Aktivierung und Hemmung Einfluß auf motorische, limbische, sensorische und kognitive Systeme (Nieuwenhuys et al., 1991; Klinker et al., 2005) (Siehe Abbildung 1).

 Glutamat(erregend)
  GABA (hemmend)
  Dopamin
 GPE = Globus pallidus externus, GPI = Globus pallidus internus, STN = Nucleus subthalamicus, SNC = Substantia nigra pars compacta, SNR = Substantia nigra pars reticularis

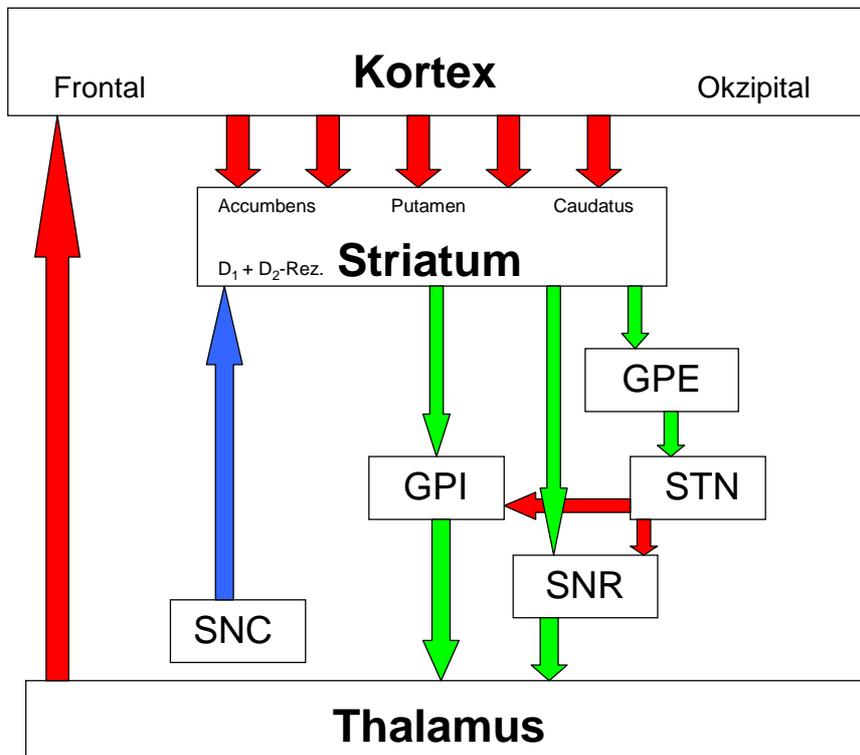


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Verbindungen der Basalganglien

Als pathologisch-anatomisches Korrelat der motorischen Dysfunktionen bei Morbus Parkinson findet sich eine Degeneration der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra und somit ein Dopaminmangel an den Rezeptoren des Striatums. Daraus resultiert eine verminderte Aktivierung und eine verstärkte Hemmung von Kerngruppen im Thalamus mit konsekutiver Hemmung des Cortex (Klinker et al.,

2005). In speziellen Kerngebieten tritt jedoch auch eine Verminderung anderer Neurotransmitter wie Noradrenalin, Serotonin, Acetylcholin und GABA auf, welche für weitere Symptome des M. Parkinson wie Demenz und Depressionen verantwortlich gemacht werden (Poeck & Hacke, 2001). Die Ursachen des Zelluntergangs beim idiopathischen Parkinson-Syndrom sind bis heute ungeklärt. Bisher konnten weder immunologische noch virale Ursachen als Hauptauslöser nachgewiesen werden, vielmehr geht man inzwischen von einer Interaktion verschiedener genetischer Faktoren mit Umwelteinflüssen aus (Elbaz et al., 2007). Dabei werden sowohl ein Anstieg bzw. ein verminderter Abbau freier Sauerstoffradikale als auch die Exzitotoxizität des proportional vermehrten Glutamats und neuroinflammatorische Prozesse als Auslöser postuliert (Gerlach et al., 1996; Mosley et al., 2006)

1.2 Definition kognitive und exekutive Funktionen

Zu den kognitiven Funktionen gehören unter anderem Sprache, Handlungsplanung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Wahrnehmungsfähigkeit. Im weiteren Sinne beschreibt der Terminus „exekutive Funktionen“ ein Repertoire von kognitiven Prozessen, welche das Handeln in komplexeren Situationen optimieren und sich dabei im besonderen Maße unterschiedlicher Komponenten höherer Hirnfunktionen bedienen (Robbins & Arnsten, 2009). Somit umfassen sie vor allem das Arbeitsgedächtnis, die Inhibition inadäquater Antworten bzw. Reaktionen, die Steuerung von Aufmerksamkeitsprozessen sowie die Organisation von Lernprozessen und die Entwicklung von Problemlösungsstrategien. Es sind also übergeordnete Mechanismen, welche benötigt werden, wenn eine Situation den Einsatz mehrerer verschiedener kognitiven Funktionen gleichzeitig erfordert (Baddeley, 1986). Dazu gehören die abstrakte Planung, der Beginn, die Durchführung und die Beendigung von Handlungsabläufen, das Erkennen und Korrigieren von Fehlern sowie der Wechsel zwischen verschiedenen Aufgabenstellungen.

Die Steuerung der kognitiven und somit auch der exekutiven Funktionen geschieht vornehmlich in den frontalen Cortexgebieten. Dabei lassen sich verschiedene Bereiche unterscheiden. Zum einen das superiore präfrontale Gebiet (BA = Broca

Area 8) und ein posteriores parietales Areal (BA 39/40), welche bei exogen getriggerten exekutiven Vorgängen aktiv sind. Bei den endogen gesteuerten exekutiven Vorgängen hingegen zeigt sich eine Aktivierung des lateral präfrontalen Gebiets (BA 45/46) sowie des posterioren parietalen Areals (BA 40) (Sohn & Carlsson, 2000). Die Unterscheidung dieser verschiedenen Funktionen sowie ihrer unterschiedlichen Lokalisationen ist maßgeblich für die Auswertung der Leistungen in Tests für kognitive und exekutive Funktionen.

Eine wichtige Rolle in der Steuerung sowohl motorischer als auch kognitiver Funktionen spielen dabei auch die kortikostriatalen Bahnen.

1.3 Kognitive Dysfunktionen bei Patienten mit Morbus Parkinson

1.3.1 Untersuchungen zu kognitiven Dysfunktionen bei Patienten mit Morbus Parkinson

Patienten mit Morbus Parkinson weisen vor allem Defizite hinsichtlich der Planung kognitiver Abläufe auf (Lange et al., 1992; Owen et al., 1998). Dabei soll die Abnahme des Dopamins im Striatum eine Störung der kortikostriatalen Bahnen verursachen und so den Informationsfluß behindern, was eine mangelhafte Ausführung frontaler kortikaler Funktionen zur Folge hat (Owen et al., 1998). Trotz des Nachweises der kognitiven Dysfunktionen bei Parkinson-Patienten bleibt weiterhin unklar, ob diese aus der verminderten Fähigkeit, sich auf ein bevorstehendes Ereignis vorzubereiten, resultieren, oder ob eine gestörte Planungsfähigkeit von Handlungsabläufen die Ursache ist.

Im Stroop-Test fanden sich schlechtere Ergebnisse in der Interferenz-Bedingung (Henik et al., 1993). Es ist jedoch bekannt, daß dieser Test die Aktivierung verschiedenster Mechanismen erfordert, wie z.B. Aufmerksamkeit, Unterdrückung der Lesegewohnheit, Antwort-Auswahl und Fehler-Aufdeckung (Carter et al., 1998). Die Defizite der Parkinson-Patienten sind also keinem dieser Mechanismen klar zuzuordnen.

Ähnliche Befunde stellen sich im Wisconsin Card Sorting Test (nachfolgend WCST) dar. Zwar sind die Parkinson-Patienten in ihrer Testleistung signifikant schlechter als gesunde Personen einer Kontrollgruppe (Gotham et al., 1988, Owen et al., 1993),

doch auch bei diesem Test werden verschiedenste kognitive Fähigkeiten gleichzeitig beansprucht, wie z.B. Aufgaben-Wechsel (sog. Task-switching), Planungsvermögen und Regellernen sowie die Nutzung von Feedback und das Bereithalten der verschiedenen Regeln im Arbeitsgedächtnis (Rogers et al., 1998).

Beide Tests sind also nicht geeignet die Defizite der Parkinson-Patienten auf einen bestimmten Mechanismus zurückzuführen.

1.3.2 Entwicklung des Task-Switching-Paradigmas

Die ersten Untersuchungen zum Aufgabenwechsel wurden 1927 durch Arthur T. Jersild durchgeführt (Jersild, 1927). Dieser konnte mittels mathematischen Operationen erstmals zeigen, daß ein Wechsel zwischen zwei Aufgaben mehr Zeit in Anspruch nimmt, als eine Aufgabe weiter auszuführen. Er konnte jedoch auch eine Reduktion der Wechselkosten in Abhängigkeit vom Lernstatus der Probanden nachweisen.

Diese Untersuchungen wurden 1967 von Spector und Biederman weitergeführt (Spector & Biederman, 1976). Sie konnten in Versuchsreihen mit mathematischen Operationen eine Verkürzung der Reaktionszeiten beim Aufgabenwechsel erreichen, indem sie zusätzliche Hinweisreize (wie z.B. Plus- oder Minuszeichen) anboten. Dennoch waren die sogenannten „switch-costs“ nicht vollständig eliminierbar.

1994 entwickelten Allport, Styles & Hsieh das Modell der „Task Set Inertia“ (Allport et al., 1994), der sogenannten Trägheit des Aufgabensets. Aufgrund ihrer Versuche postulierten sie, daß das Konzept zur Bearbeitung einer Aufgabe nach Ausführen der Aufgabe nicht erlischt, sondern weiter fortbesteht und so beim Aufgabenwechsel zunächst gehemmt werden muß. Dieses würde die erhöhten Wechselkosten, sog. switch costs erklären.

Rogers und Monsell entwickelten schließlich 1995 den in dieser Studie angewandten Task-Switching-Test (Rogers & Monsell, 1995). Der Test ermöglicht es, spezifisch die Dauer darzustellen, die der Teilnehmer zum Aufgabenwechsel benötigt (nachfolgend als „switch costs“ benannt). Zudem läßt sich der Test sowohl in einer vorhersehbaren als auch in einer unvorhersehbaren Bedingung durchführen, so daß zusätzlich die Fähigkeit der endogenen Vorbereitung für eine vorbestehende Aufgabe untersucht werden kann.

In dem ursprünglichen Test wurden den Teilnehmern zwei Aufgaben in einer vorhersehbaren Abfolge präsentiert (Rogers & Monsell, 1995). Dabei mußte entweder der Zahlparameter eines Stimuluspaares als gerade oder ungerade klassifiziert werden oder der Buchstabenparameter als Konsonant oder Vokal benannt werden. Die relevanten Stimuli wurden entweder mit einem neutralen Symbol gekoppelt (sog. no cross-talk-Bedingung) oder aber zusammen mit dem für die andere Aufgabe relevanten Stimulus präsentiert (sog. cross-talk-Bedingung). Das vorhandene Vorwissen über die anstehende Aufgabe (nachfolgend als „Foreknowledge“ benannt) ermöglicht bei dieser Version eine endogene Vorbereitung auf die nächste Antwort. Um diesen Effekt vom Foreknowledge aufzudecken, wurde später eine unvorhersehbare Bedingung in den Test integriert (Tornay & Milan, 2001).

Zugrunde liegt dem Test der sogenannte Prozeß der „task set reconfiguration“ (Monsell et al., 2003; Rogers & Monsell, 1995). Dabei geht man davon aus, daß die Aktivierung exekutiver Funktionen bei jeder der Aufgaben zwei Mechanismen erfordert – die Unterdrückung der vorherigen Aufgabenstellung sowie die Aktivierung der jetzigen Aufgabenstellung.

Bei den vorhersehbaren Aufgaben ist eine endogene Vorbereitung möglich, also ein zielgerichteter, bewußter und willkürlicher Prozeß (Sohn & Carlsson, 2000). Dabei sollte das Vorwissen über die kommende Aufgabe diesen Prozeß beschleunigen und somit die switch costs verringern. Frühere Studien zeigen zwar, daß sich die switch costs tatsächlich verringern, je mehr Zeit die Teilnehmer für die Vorbereitung auf die Aufgaben bekommen, jedoch verschwinden sie nie vollständig (Rogers & Monsell, 1995). Diese Feststellung läßt den Schluß zu, daß die kognitiven Mechanismen selbst bei einer vollständig vorhersehbaren Situation nie vollkommen in der Lage sind, die entsprechende Reaktion darauf vorzubereiten (Wylie & Allport, 2000).

Ursache dafür ist das sogenannte „exogene Adjustment“, ein eher automatischer Prozeß, der sich im superior präfrontalen und im posterior parietalen Kortex abspielt und die sogenannte „task set reconfiguration“ beendet (Sohn & Carlson, 2000). Da dieses „Adjustment“ bei jedem Versuch sowohl in der vorhersehbaren als auch in der unvorhersehbaren Bedingung auftritt, ist ein völliges Verschwinden der switch costs nicht möglich.

Benutzt man jedoch eine unvorhersehbare Bedingung, so kann der oben beschriebene Effekt der endogenen Vorbereitung auf die Aufgaben unterbrochen

werden (Meiran, 1996; Sohn & Carlsson, 2000; Tornay & Milan, 2001), und somit der Effekt des Foreknowledge auf die switch costs besser untersucht werden. Frühere Untersuchungen zu diesem Aspekt ergaben jedoch widersprüchliche Ergebnisse. So fand sich einerseits ein positiver Effekt des Foreknowledge bei einer Studie mit Studenten (Sohn & Carlson, 2000), andererseits gab es auch Untersuchungen, die einen negativen Effekt des Foreknowledge postulieren (Tornay & Milan, 2001). Diese gegensätzlichen Ergebnisse können allerdings durch andere Details der Studien erklärt werden, wie z.B. unterschiedliches Alter der Teilnehmer, unterschiedliches Studien-Design sowie Unterschiede in der Präsentation externer Stimuli.

Untersuchungen von Parkinson-Patienten bezüglich des Vorwissens in Bezug auf motorische Aufgaben konnten zeigen, daß die Patienten mit Morbus Parkinson in der Bearbeitung der Aufgaben zwar generell langsamer waren, jedoch durchaus von dem Vorwissen über eine zu bearbeitende Aufgabe profitieren konnten (Jahanshahi et al., 1992 b). Dieser Effekt konnte für die kognitive Domäne bislang nicht gezeigt werden.

Das Task-Switching-Paradigma eignet sich für diese Fragestellung besonders gut, da der Test mit und ohne Vorwissen durchgeführt werden kann und bei Patienten mit Morbus Parkinson spezifische Defizite in diesem Test aufgezeigt werden konnten.

1.3.3 Defizite im Task-Switching-Paradigma

Untersuchungen von Parkinson-Patienten mit dem Task-Switching-Paradigma ergaben spezifisch für die vorhersehbare cross-talk-Bedingung erhöhte switch costs im Vergleich zu der Kontrollgruppe, das heißt für die Aufgaben, in der der relevante Stimulus nicht mit einem neutralen Symbol präsentiert wird, sondern zusammen mit dem in der vorherigen Aufgabe relevanten Stimulus, so daß auch irrelevante Informationen unterdrückt werden müssen (Cools et al. 2001 a, b). Die Ergebnisse zeigen, daß bei Parkinson-Patienten der Aufgabenwechsel vor allem dann verschlechtert ist, wenn gleichzeitig der irrelevante Stimulus der konkurrierenden Aufgabe dargeboten wird (sog. „cross-talk“-Bedingung), und daß diese Dysfunktion nicht auf eine generelle kognitive Verlangsamung zurückgeführt werden kann. Es muß also einen spezifischen Mechanismus bei Parkinson-Patienten geben, der diese speziellen kognitiven Defizite hervorruft.

1.3.4 Abhängigkeit der kognitiven Dysfunktionen vom Dopamin-Spiegel

Ein Ansatz zur Klärung dieses Aspektes ist die Untersuchung der Abhängigkeit der kognitiven Leistungen vom Dopamin-Spiegel bei den Parkinson-Patienten. Die Untersuchungen von Patienten im ON- und im OFF-Stadium der L-Dopa-Medikation sowie der Vergleich mit gesunden Kontrollen zeigten Veränderungen kognitiver Prozesse (Cools et al., 2001a; Cools et al., 2002; Shook et al., 2003).

So fanden sich bei Parkinson-Patienten im OFF-Stadium der L-Dopa-Medikation abnorm hohe switch costs und verlängerte Reaktionszeiten im Task-Switching im Vergleich zum ON-Stadium und im Vergleich zu altersgleichen Kontrollen (Shook et al., 2003). Bei „probabilistischem reversal learning“ (Diskriminationslernen) hingegen hat die L-Dopa-Medikation einen negativen Effekt auf die Leistung der Patienten (Cools et al., 2001 a). Ursache dafür ist eine unterschiedliche Lokalisation der für Lernen und set-shifting erforderlichen Mechanismen. So findet sich beim Task-Switching eine Aktivierung der kortikostriatalen Verbindungen mit dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (Sohn et al., 2000), während das probabilistische Lernen eine Aktivierung der ventralen striato-orbitofrontalen Gebiete erfordert (Rolls, 2004). Da diese ventralen Gebiete bei Morbus Parkinson nicht so stark vom Dopamin-Mangel betroffen sind, geht man von einer Dopamin-Überdosierung in diesem Bereich aus, welche die schlechtere Leistung verursacht (Cools et al., 2001 a).

1.4 Kognitive Dysfunktionen bei physiologischem Altern

1.4.1 Veränderungen kognitiver Funktionen bei physiologischem Altern

Auch beim physiologischen Altern verschlechtern sich kognitive Fähigkeiten wie z.B. exekutive Funktionen, psychomotorische Geschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis und „episodisches Gedächtnis“ (Wecker et al., 2005; Wecker et al., 2000; Chaytor & Schmitter-Edgecombe, 2004; Grady et al., 1998; Rodriguez-Aranda, 2003; Cabeza et al., 2002; Schacter et al., 1996). So treten auch Task-Switching-Defizite beim physiologischen Altern auf (Kray & Lindenberger, 2000). Sicherlich können für die kognitiven Veränderungen im Alter verschiedenste Faktoren verantwortlich gemacht werden. So gibt es sowohl strukturelle als auch vaskuläre und metabolische

Veränderungen im Gehirn, denen verschiedenste Einflüsse auf „Hirnleistungen“ zugeschrieben werden. In den Gehirnen physiologisch gealterter Personen kommt es jedoch auch zur schleichenden Abnahme bestimmter Neurotransmitter, vor allem von Dopamin (De Keyser et al., 1990; Kaasinen & Rinne, 2002; Kaasinen et al., 2000). Diese Abnahme wiederum könnte mit der Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten bei gesunden älteren Personen in Zusammenhang stehen (Braver & Barch, 2002). Aufgrund der Sensitivität des Task-Switching-Paradigmas für den Dopamin-Spiegel bei Parkinson-Patienten (Cools et al., 2002) kann dieser Test möglicherweise auch den Einfluß des verminderten Dopamin-Spiegels auf die kognitiven Leistungen beim physiologischen Altern aufdecken. Dabei ist anzunehmen, daß die kognitiven Defizite bei den älteren Probanden ähnlich denen sind, die bei den Parkinson-Patienten auftreten, da beide von einer Reduktion des Neurotransmitters Dopamin abhängen.

1.4.2 Defizite im Task-Switching-Paradigma

Bei physiologischem Altern lassen sich verschiedene Effekte auf das Task-Switching-Verhalten nachweisen. Zum einen wurde eine Erhöhung der sogenannten allgemeinen switch costs festgestellt, d.h. signifikant längere Reaktionszeiten in Untersuchungsblöcken mit Switches als in denen ohne Switches, jedoch ohne Erhöhung der spezifischen switch costs, d.h. Vergleich eines switch Versuches zu einem non switch Versuch (Reimers & Maylor, 2005). Im Gegensatz dazu gibt es jedoch auch Ergebnisse, die eher eine Erhöhung der spezifischen switch costs beschreiben (Kray et al., 2002), wobei in der letzteren Untersuchung stärkere externe Stimuli eingesetzt wurden, welche somit eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse liefern könnten. Ein Vergleich von vorhersehbaren und unvorhersehbaren Versuchen um die Auswirkung von Foreknowledge auf die Ergebnisse zu beurteilen, wurde bisher nicht durchgeführt.

1.5 Zielsetzung

Die Zielsetzung dieser Studie ist die Untersuchung des Effekts von Foreknowledge auf die exekutiven Funktionen bei jungen gesunden Probanden, bei älteren gesunden Probanden sowie bei Patienten mit Morbus Parkinson. Die Ergebnisse

sollen einen Beitrag zum genaueren Verständnis der Ursache der kognitiven Defizite bei Parkinson-Patienten leisten.

1.6 Klinische Relevanz

Sowohl subjektiv als auch objektiv scheinen die kognitiven Dysfunktionen bei nicht dementen Parkinson-Patienten einen starken Einfluß auf die Lebensqualität zu haben (Klepac et al., 2008; Lewis et al., 2003 a). Es ist demnach in der Therapie des Morbus Parkinson ein vorrangiges Ziel, nicht nur die mit der Erkrankung einhergehenden motorischen Dysfunktionen zu behandeln, sondern auch die kognitiven Funktionsstörungen positiv zu beeinflussen. Die genaue Lokalisation herauszufinden sowie die Mechanismen dieser Funktionen zu verstehen ist daher für die Entwicklung einer suffizienten Therapie des Morbus Parkinson unerlässlich.

1.7 Hypothesen

Die vorliegende Studie untersucht daher folgende Hypothesen:

- (1) Zunächst wird das Task-Switching-Paradigma an jungen gesunden Probanden getestet, um sicherzustellen, daß das Foreknowledge in den vorhersehbaren Versuchen die Leistungen im Task-Switching verbessert, da die bisherigen Studien zu diesem Aspekt widersprüchliche Ergebnisse lieferten.
- (2) Da die endogene Vorbereitung auf einen Handlungsprozeß als exekutive Funktion angesehen wird, und eine Minderung der exekutiven Funktionen bei älteren Menschen beschrieben ist, wird postuliert, daß ältere gesunde Probanden von dem Foreknowledge für den Aufgabenwechsel nicht so gut profitieren können wie die jüngeren gesunden Probanden.
- (3) Aufgrund früherer Ergebnisse wird auch in dieser Studie ein spezifisches Task-Switching-Defizit der Parkinson-Patienten in der vorhersehbaren cross-talk-Bedingung erwartet.
- (4) Sollte der Dopamin-Mangel bei Parkinson-Patienten und bei älteren Kontrollen den gleichen Effekt auf die kognitiven Leistungen haben, so ist bei den älteren

Kontrollen im Vergleich zu den jüngeren Probanden ebenfalls ein spezifisches Defizit für die vorhersehbare cross-talk-Bedingung zu erwarten.

- (5) Es wird der Effekt des Foreknowledge auf die Aufgabenvorbereitung bei Parkinson-Patienten untersucht. Dabei wird davon ausgegangen, daß die Parkinson-Patienten das Foreknowledge nicht so effektiv nutzen können.
- (6) Zusätzlich wird die Korrelation der Leistungen im WCST mit den Defiziten im Task-Switching-Test geprüft, wobei angenommen wird, daß die Switch-Komponente nicht der entscheidende Faktor im WCST ist und somit keine signifikante Korrelation zu erwarten ist.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Die Untersuchungsgruppe bestand aus 20 Patienten mit Morbus Parkinson. Darunter befanden sich 6 weibliche und 14 männliche Patienten, das Durchschnittsalter lag bei 59.3 Jahren \pm 8,6 Jahre SD. Die ausgewählten Patienten erfüllten alle die Brain-Bank-Kriterien für Morbus Parkinson (Hughes et al., 1992), das heißt mindestens zwei der Hauptsymptome Bradykinesie, Tremor, Rigor und Haltungsinstabilität, und zeigten ein L-Dopa-positives asymmetrisches akinetisches Syndrom. Die Stadien nach Hoehn&Yahr lagen bei 1-3, die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III (Motorik) ergab einen Mittelwert von 15.4 Punkten \pm 6.0 Punkten SD. Zum Untersuchungszeitpunkt befanden sich die Patienten in einem stabilen medikamentös eingestellten Zustand mit einer mittleren Dosis Levidopa-Äquivalent von 602 mg \pm 169 mg SD. (Siehe Tabelle 1)

2.2 Gesunde Probanden

Die Probandengruppe setzte sich aus zwei Gruppen zusammen: zum einen wurden 20 junge gesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von 25.9 Jahren (SD 2,6 Jahre; 8 weibliche, 12 männliche Probanden) untersucht, zum anderen 20 ältere gesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von 59.0 Jahren (SD 5,2 Jahre; 8 weibliche, 12 männliche Probanden). Die jungen Probanden waren Angestellte der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Die Gruppe der älteren Probanden setzte sich zusammen aus dem Bekanntenkreis der Untersucher sowie aus Familienmitgliedern der an der Studie teilnehmenden Patienten mit Morbus Parkinson. Die Patienten und die älteren Kontrollen waren hinsichtlich Alter (\pm 5 Jahre) und (Schul-) Ausbildungsdauer (\pm 2 Jahre) sowie der Ergebnisse des Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Tests-B (Lehrl et al., 1995, siehe Anhang) aufeinander abgestimmt. (Siehe Tabelle 1).

Als Ausschlußkriterien für die Teilnahme galten jegliche neurologische Erkrankungen oder Störungen, einschließlich Demenz (ausgeschlossen mit der Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)) und Depressionen (ausgeschlossen mit dem Beck

Depressions-Inventar (BDI)), sowie die Einnahme von Pharmaka mit Einfluß auf das zentrale Nervensystem.

	Parkinson- Patienten (n=20)	Ältere Kontrollen (n=20)	Junge Kontrollen (n=20)	p
Alter (Jahre)	59,25 ± 8,58	59,0 ± 5,7	25,9 ± 2,57	
Männlich/weiblich	14/6	12/8	12/8	
Erkrankungsdauer (Jahre)	3,25 ± 4,40			
UPDRS-III-Wert	15,38 ± 6,01			
Ausbildungsdauer (Jahre)	10,09 ± 1,57	11,55 ± 1,57	11,87 ± 1,24	0,26 ^a
Punktwert MWT-B	124,00±13,68	128,45±12,63		0,43 ^b
Gesamtpunktwert BDI	7,0 ± 4,94	4,55 ± 3,44		0,87 ^b
Gesamtpunktwert MDRS	141,45±3,14	143,7±0,66		0,002 ^b
Aufmerksamkeit	36,90±0,31	36,90±0,31		1,00 ^b
Initiation	35,09±2,34	37,0±0,0		0,01 ^b
Konstruktion	6,0±0,0	6,0±0,0		1,00 ^b
Kombinatorik	38,9±0,45	39,0±0,0		0,32 ^b
Gedächtnis	23,75±1,68	24,8±0,41		0,02 ^b

Alle Daten angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung

Abkürzungen: UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MWT-B = Mehrfachwahl-Wortschatztest-B, BDI = Beck's Depressions Inventar, MDRS = Mattis Dementia Rating Scale

^a Analyse per One-Way-Anova

^b Analyse mit Mann-Whitney-U-Test (zweiseitig)

Tabelle 1: Klinische und demographische Charakteristika der Patienten und Probanden

2.3 Methoden

2.3.1 Tests für Ausschlußkriterien

Zur Überprüfung von eventuellen Ausschlußkriterien wurden die Teilnehmer zunächst nach neurologisch und psychiatrisch relevanten Vorerkrankungen befragt. Anschließend wurde eine Medikamentenanamnese erhoben.

Der Ausschluß einer Demenz erfolgte durch die Mattis Dementia Rating Scale (MDRS, siehe Anhang), in der eine Mindestpunktzahl von 130 Punkten als Voraussetzung für die Teilnahme galt. Der Test umfaßt Aufgaben zu Aufmerksamkeit und Konzentration (Befolgen von Befehlen, Aufzählen von Gegenständen, Zuordnung von Symbolen zu Kategorien), Konstruktionsaufgaben (Kopieren graphischer Symbole), Aufgaben zur Kombinatorik (Erkennen von Gemeinsamkeiten bzw. Unterschieden bestimmter Begriffe) sowie Aufgaben zur Gedächtnisleistung (Einprägen und Wiederholen eines Satzes sowie von Wortlisten). Die höchste zu erreichende Punktzahl liegt bei 144 Punkten (Mattis, 1988).

Zum Ausschluß einer Depression füllten die Teilnehmer den Fragebogen des Beck Depressions-Inventars (BDI, siehe Anhang) aus, in dem aus je vier Aussagen zu 21 unterschiedlichen kognitiv-affektiven und physiologisch-vegetativen Themen die jeweils zutreffendste benannt wird (Beck et al., 1961). Eine Punktzahl von weniger als 18 Punkten spricht gegen das Vorliegen einer relevanten Depression und galt als Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie.

2.3.2 Tests für exekutive Funktionen

2.3.2.1 Stroop-Test

Zur Untersuchung exekutiver Funktionen wurde eine verkürzte Version des Stroop-Tests durchgeführt (Spreen & Strauss, 1991). Diese besteht aus zwei Einheiten – zum einen dem Vorlesen von Wörtern (blau, gelb, grün und rot), die in verschiedenen Farben gedruckt sind, und zum anderen dem Benennen der Farbe der Tinte (blau, gelb, grün und rot), in der die Wörter gedruckt sind (sogenannte Interferenz-Bedingung). Jeder Durchgang besteht aus 36 Elementen. Zum Verständnis wurde bei jedem Teilnehmer zu Beginn ein Probedurchgang mit 10 Wörtern durchgeführt.

Sowohl die Zahl der Fehler als auch die Zeit zur Durchführung wurden für jeden Durchgang separat gewertet. (Siehe Tabelle 2)

2.3.2.2 Verbale Flüssigkeit

Die verbale Flüssigkeit (Benton, 1968) wurde getestet, indem die Teilnehmer innerhalb von je zwei Minuten möglichst viele Tier- und Pflanzennamen (semantische Wortflüssigkeit) sowie Wörter beginnend mit „M“ und „R“ (phonematische Wortflüssigkeit) aufzählen mußten.

2.3.2.3 Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Zur Testbatterie für exekutive Funktionen gehörte weiterhin der Wisconsin Card Sorting Test nach Nelson (Modified WCST, Nelson, 1976). Dieser besteht aus 48 Karten mit farbigen geometrischen Figuren, die sich entweder in Form, Farbe oder Anzahl unterscheiden. Die Aufgabe der Teilnehmer war es, die Karten nach einer Regel zu sortieren, die sie selbst herausfinden mußten. Diese Regel wurde vom Untersucher aufgestellt (Sortieren nach Form, Farbe oder Anzahl). Nach jeder gelegten Karte bekam der Teilnehmer eine positive oder negative Rückmeldung. Sobald sechs Karten aufeinander folgend richtig sortiert worden waren, wechselte diese Regel. Die Anzahl der richtig sortierten Kategorien ergab schließlich den Ergebnis-Punktwert. Zusätzlich wurde die Gesamtzahl der Fehler sowie die Zahl der Perseverationsfehler (Wiederholungsfehler) bestimmt (siehe Tabelle 2).

2.3.3 Task-Switching-Test

Der „Task-switching“-Test wurde 1995 von Rogers & Monsell entwickelt (Rogers & Monsell, 1995). In dem Test muß der Teilnehmer zwischen den Bedingungen, entweder auf eine Zahl oder auf einen Buchstaben zu reagieren, welche auf einem Computerbildschirm präsentiert werden, wechseln. Auf dem Bildschirm sind immer gleichzeitig zwei Stimuli zu sehen. Dieses Paar besteht entweder aus einer Zahl und einem neutralen Symbol (sog. „no-cross-talk“-Bedingung, z.B. 3%), einem Buchstaben und einem neutralen Symbol (sog. „no-cross-talk“-Bedingung, z.B. H§) oder aus einer Zahl und einem Buchstaben (sog. „cross-talk“-Bedingung, z.B. 5K).

Die zu beachtenden Stimuli werden durch ein Computer-Programm randomisiert auf der rechten oder der linken Seite präsentiert, wobei je nach Hintergrundfarbe des Monitors (blau oder gelb) entweder auf die Zahl oder auf den Buchstaben zu reagieren ist. (Siehe Abbildung 2)

Die Hälfte der Teilnehmer mußte bei der Monitor-Hintergrundfarbe „blau“ den Buchstaben und bei der Monitor-Hintergrundfarbe „gelb“ die Zahl beachten. Die andere Hälfte führte den Test in der inversen Bedingung durch, d.h. bei der Monitor-Hintergrundfarbe „blau“ mußte auf die Zahl und bei der Monitor-Hintergrundfarbe „gelb“ auf den Buchstaben reagiert werden. Neben der Versuchsanordnung befand sich eine Karte mit den Wortpaaren „blau = Buchstabe“ und „gelb = Zahl“ (bzw. in der inversen Bedingung „blau = Zahl“ und „gelb = Buchstabe“).

In den Testblöcken fanden sich außerdem zwei unterschiedliche Konditionen hinsichtlich der Präsentation der Stimuli. Bei der vorhersehbaren Kondition („predictable“) wechselt die Monitor-Hintergrundfarbe nach je zwei Stimuli („...blau blau gelb gelb blau blau gelb gelb...“), in der unvorhersehbaren Bedingung („unpredictable“) ändert sich die Monitor-Hintergrundfarbe per Zufall (z.B. „...blau gelb blau blau gelb blau gelb gelb gelb...“), wobei in 50% der Fälle ein Wechsel der Hintergrundfarbe zwischen zwei Versuchen stattfindet („switches“), in 50% ändert sich die Hintergrundfarbe nicht zwischen zwei Versuchen („non-switches“). In beiden Durchgängen werden außerdem die oben beschriebenen „cross-talk“ und „no-cross-talk“-Bedingungen pseudorandomisiert, so daß zu 50 % „cross-talk“ und zu 50 % „no-cross-talk“-Bedingungen vorliegen. (Siehe Abbildung 2)

Die Teilnehmer benutzten zwei nebeneinander liegende Tasten einer Tastatur um je nach Fragestellung die Taste zu drücken, auf deren Seite sich der Buchstabe bzw. die Zahl befand.

Die Aufgabe bestand darin, möglichst schnell auf die Stimuli zu reagieren und dabei möglichst wenig Fehler zu machen. Um eine genaue Erfassung der Reaktionszeiten zu garantieren, wurde dieser Test auf E-Prime (Psychological Software Tools, Pittsburgh) programmiert.

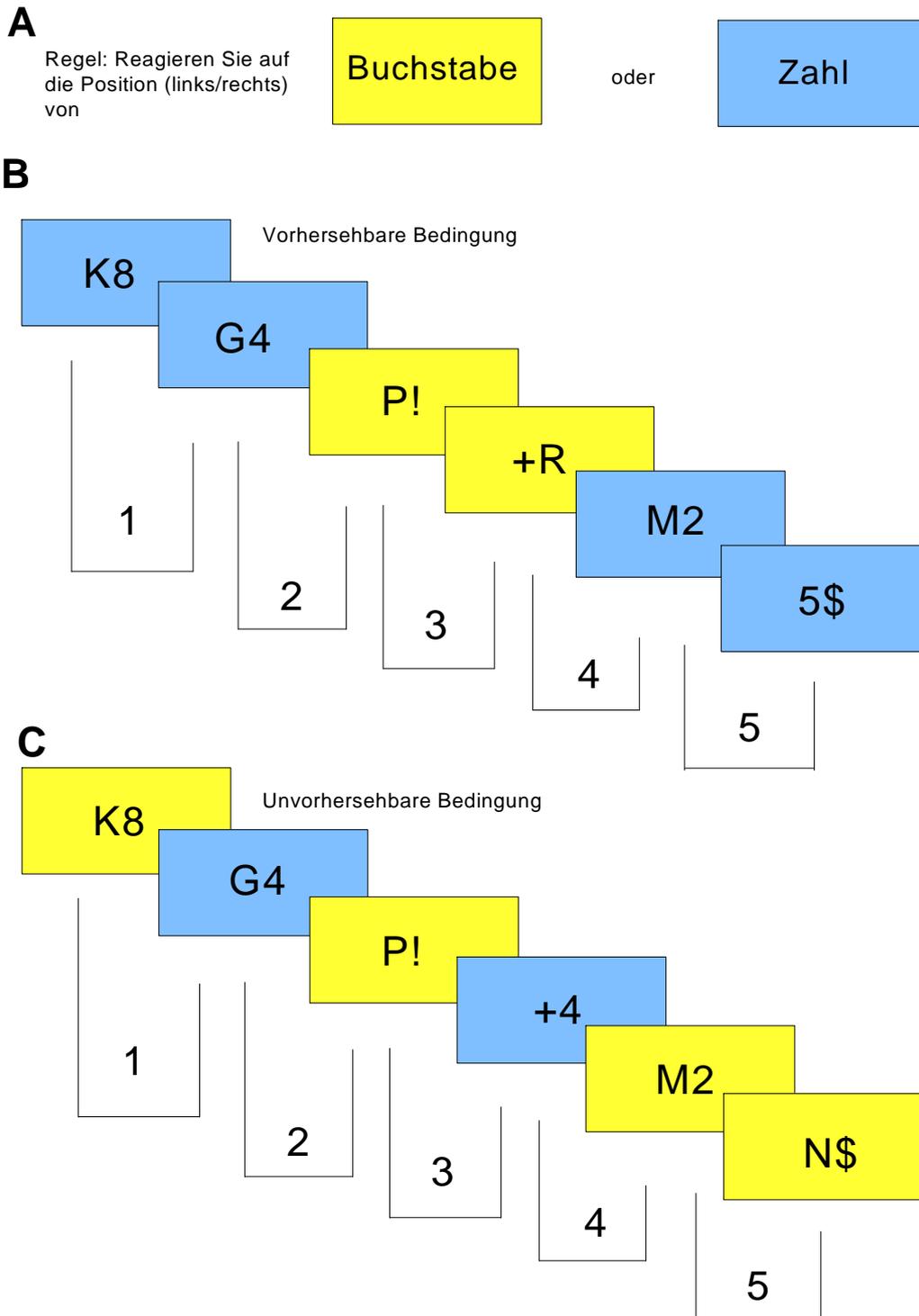


Abbildung 2: Aufbau des Task-Switching-Tests

Aufbau des Task-Switching-Tests, hier in der inversen Bedingung

- A:** Die Hintergrundfarbe des Monitors gibt vor, welche Regel zu befolgen ist (Diskriminationsreiz)
- B:** Beispielhafte Versuchsabfolge in der vorhersehbaren Kondition, die Regel wechselt nach je zwei Versuchen, (1)= „no switch“-„cross-talk“, (2)= „switch“-„no cross-talk“, (3)= „no switch“-„no cross-talk“, (4)= „switch“-„cross-talk“, (5)= „no switch“-„no cross-talk“; die richtigen

Antworten in dieser Versuchsabfolge: „rechts“, „rechts“, „links“,
rechts“, „rechts“, „links“

- C:** Beispielhafte Versuchsabfolge in der unvorhersehbaren Kondition,
(1)= „switch“-„cross-talk“, (2)= „switch“-„no cross-talk“, (3)= „switch“-
„no cross-talk“, (4)= „switch“-„cross-talk“, (5)= „no switch“-„no cross-
talk“; die richtigen Antworten in dieser Versuchsabfolge: „links“,
„rechts“, „links“, „rechts“, „links“, „links“

2.4 Versuchsdurchführung

Alle Teilnehmer der Studie – sowohl die Patienten als auch die gesunden Probanden – wurden zunächst über den Sinn der Studie, den Zeitaufwand, die Art der Untersuchungen sowie über die Möglichkeit, die Tests jederzeit zu unterbrechen oder zu beenden, ohne daß Ihnen daraus ein Nachteil entstehen sollte, aufgeklärt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel geprüft und es lag vor Studienbeginn das positive Votum der Kommission vor (AZ: A7 A136). Nach mündlicher und schriftlicher Einwilligung der Teilnehmer erfolgte zunächst eine Datenerfassung in Hinsicht auf Geburtsdatum, Geschlecht, Ausbildung, Beruf, bekannte Vorerkrankungen und Medikation. Bei den Patienten mit Morbus Parkinson wurde zusätzlich die Erkrankungsdauer sowie das Krankheitsstadium nach Hoehn & Yahr und der UPDRS-III-Wert erfaßt. Anschließend wurden Tests zur Aufdeckung eventueller Ausschlußkriterien durchgeführt. Dazu gehörten die Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) und das Beck Depressions-Inventar (BDI) (siehe Tabelle 1).

Zur Untersuchung der exekutiven Funktionen kam die Testbatterie bestehend aus Stroop-Test, WCST und verbaler Flüssigkeit zur Anwendung (siehe Tabelle 2). Danach wurde der dieser Studie zugrundeliegende „Task-Switching“-Test durchgeführt.

Für den „Task-Switching“-Test saßen die Teilnehmer im Abstand von ca. 60 cm vor einem Computer-Bildschirm. Zwischen Monitor und Teilnehmer wurde eine gängige Computer-Tastatur installiert, auf der alle Tasten bis auf die Tasten „w“ und „p“ entfernt worden waren. Die Taste „w“ wurde mit dem linken Zeigefinger und die Taste „p“ mit dem rechten Zeigefinger als jeweilige Antwort auf die unterschiedlichen

Stimuli bedient. Die Aufgaben waren so programmiert, daß eine Echtzeitmessung mit der Genauigkeit von einer Millisekunde garantiert werden konnte. Die Stimulus-Paare wurden nacheinander in der Mitte des Bildschirms präsentiert. Jedes Paar wurde für 3000 ms gezeigt, das feste Intervall zwischen zwei Stimuli betrug 1000 ms. Je nach Aufgabenstellung war der Bildschirmhintergrund blau oder gelb. Als Zahl-Stimuli wurden die Ziffern 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 und 9 verwendet, als Buchstaben-Stimuli die Buchstaben M, G, B, K, R, P, H, E, A und U und als neutrale Stimuli die Symbole ?, !, %, @, §, -, #, ~, + und = (nur in der „no-cross-talk“-Bedingung).

Vor Beginn der Untersuchungen führten die Teilnehmer ein Training durch, in dem die Zahl- und die Buchstaben-Erkennung getrennt voneinander geübt wurden (nur „no-cross-talk“-Bedingung). Die Trainingsblöcke bestanden aus je zwei Blöcken à 24 Stimuli in der Zahlen- und in der Buchstaben-Bedingung. Anschließend folgten weitere zwei Blöcke mit je 40 Versuchen, die auch die sogenannte „cross-talk“-Bedingung beinhalteten.

Die Teilnehmer begannen den Test nach Randomisierung entweder unter der vorhersehbaren oder unter der unvorhersehbaren Bedingung. Jeweils drei Blöcke mit 40 Stimuli in der vorhersehbaren und in der unvorhersehbaren Form dienten als Testblöcke, deren Reaktionszeiten und Fehlerraten gemessen wurden. Jeder Test-Block wurde nach Drücken der Leertaste des Computers gestartet. Am Anfang erschien für 3 Sekunden ein Rautenzeichen und am Ende jedes Blockes erschien der Satz „Bitte machen Sie eine Pause“, woraufhin die Probanden 180 Sekunden pausieren konnten. Während der Versuchsdurchführung gab es keine Rückmeldung über die Reaktionszeiten oder die Fehlerraten.

2.5 Datenanalyse

Die Reaktionszeiten der ersten zwei Versuche jedes Blockes sowie die Reaktionszeiten der falschen Antworten und die des ersten Versuches nach einem Fehler wurden nicht in die Datenanalyse mit einbezogen. In einer ANOVA wurde die Reaktionszeit zwischen den Gruppen Parkinson-Patienten, ältere und jüngere Probanden als „between-subjekt“ Faktor verglichen. Der Effekt des Foreknowledge wurde berechnet als Differenz zwischen den Reaktionszeiten bei vorhersehbarer und unvorhersehbarer Bedingung. Dafür wurde eine one-way-ANOVA mit dem Faktor

„Gruppe“ der jüngeren und älteren Probanden sowie der Patienten benutzt. Da in früheren Studien eine Beeinflussung des Task-Switching-Verhaltens durch Dopamin ausschließlich in der vorhersehbaren Bedingung beschrieben wurde (Cools et al., 2001 a, Cools et al., 2003), wurden zur Analyse der spezifischen Veränderungen in der cross-talk-Bedingung bei Morbus Parkinson und physiologischem Altern nur die Reaktionszeiten aus den vorhersehbaren Versuchen herangezogen.

Um einen Effekt in der Veränderung der Reaktionszeiten durch Ermüdung der Teilnehmer zu untersuchen, wurden die mittleren Reaktionszeiten für jeden Versuchsblock (1-3) getrennt berechnet. Diese Reaktionszeiten wurden wiederum durch eine ANOVA analysiert, die den between-subject Faktor „Gruppe“ und den within-subject Faktor „Block“ beinhaltet.

Um die Beziehung zwischen der Verschlechterung im Task-Switching bei älteren Teilnehmern und Patienten mit Morbus Parkinson sowie der Leistung im WCST abschätzen zu können, wurde zudem eine Korrelation zwischen den Fehlern (absolute Fehlerzahl und Perseverationsfehler) im WCST und den switch costs in der vorhersehbaren und der unvorhersehbaren Version des Task-Switching-Tests analysiert.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Probandengruppe

3.1.1 Ergebnisse der jungen Probanden im Task-Switching-Test

Bei den Reaktionszeiten der jüngeren Probanden zeigte sich ein signifikanter Effekt des Vorwissens. Die Reaktionszeiten in der vorhersehbaren Bedingung waren kürzer als in der unvorhersehbaren Bedingung ($T = 2.83$, $p = 0.011$). Zusätzlich gab es einen signifikanten Effekt für den Faktor „switch“ [$F(1,25) = 11.9$, $p = 0.002$] sowie für den Faktor „cross-talk“ [$F(1,25) = 17.5$, $p = 0.001$] mit signifikant längeren Reaktionszeiten sowohl in der „switch“ als auch in der „cross-talk“-Bedingung.

Zusammengefaßt läßt dies den Schluß zu, daß gesunde junge Probanden vom Foreknowledge in der vorhersehbaren Bedingung profitieren konnten (s. Abbildung 3).

3.1.2 Ergebnisse der älteren Probanden im Task-Switching-Test

Die Analyse der Testergebnisse der älteren Probanden ergab keinen positiven Effekt des Foreknowledge. Im Gegenteil - die Reaktionszeiten waren in dieser Bedingung länger als in der unvorhersehbaren Bedingung, so daß sich kein signifikanter Effekt des Foreknowledge nachweisen ließ [$F(1,27) = 0.07$, $p = 0.79$]. Es fanden sich jedoch ebenfalls Effekte durch die „switch“-Bedingungen [$F(1,27) = 27.3$, $p = 0.001$] sowie durch die „cross-talk“-Bedingungen [$F(1,27) = 108.7$, $p = 0.001$] mit signifikant verlängerten Reaktionszeiten in der „switch“ bzw. „cross-talk“-Bedingung (s. Abbildung 3).

3.1.3 Ergebnisse junge versus ältere Probanden im Task-Switching-Test

Die Gesamt-Reaktionszeiten der jüngeren Probanden waren im Vergleich zu denen der älteren Probanden signifikant kürzer ($p=0,01$). In der ANOVA-Analyse ergab sich eine signifikante Interaktion von Foreknowledge x Gruppe [$F(1,5) = 7.8$, $p = 0.007$], wobei sich ein unterschiedlicher Effekt des Foreknowledge auf die jeweilige Probandengruppe darstellte. Bei den jüngeren Probanden konnte Foreknowledge in

der vorhersehbaren Bedingung die Reaktionszeiten verkürzen, bei den älteren Probanden hingegen verlängerten sich die Reaktionszeiten in der vorhersehbaren Bedingung (siehe Abbildung 3A).

Um den Einfluß des Alterns auf das Task-Switching-Verhalten zu untersuchen, wurde eine ANOVA-Analyse mit dem between-subject Faktor „Gruppe“ und den within-subject Faktoren „switch“ und „cross-talk“ durchgeführt. Hierbei zeigten sich jedoch keine signifikanten Interaktions-Effekte.

3.2 Ergebnisse der Parkinson-Patientengruppe

3.2.1 Ergebnisse der Parkinson-Patienten im Task-Switching-Test

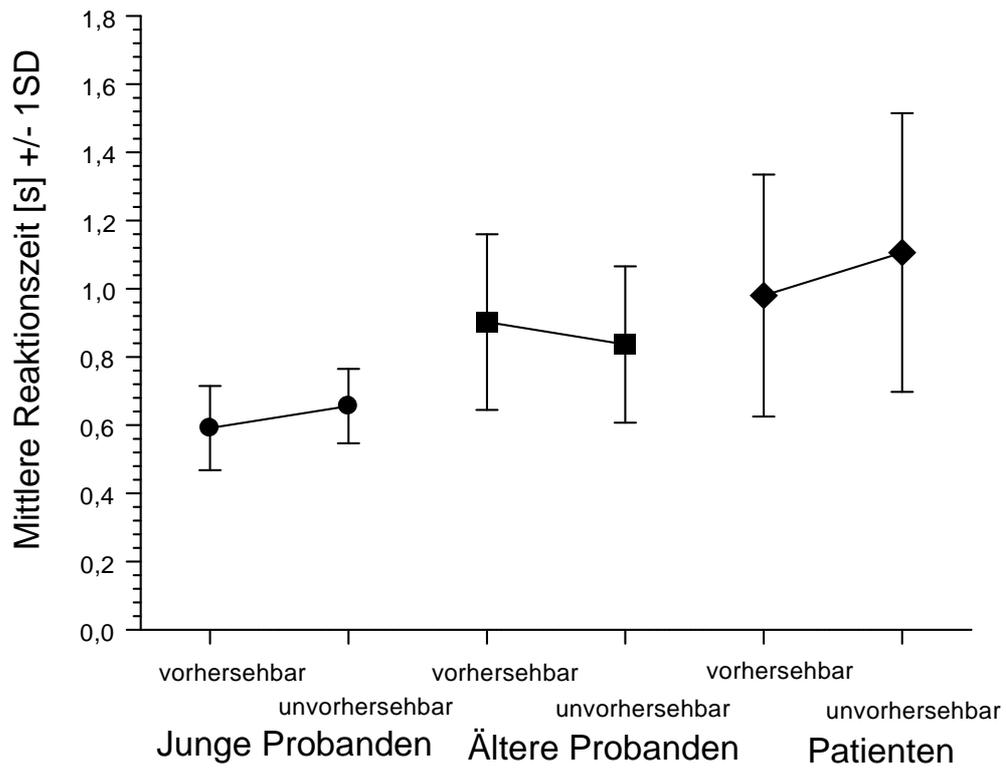
Die ANOVA-Auswertung der Patienten-Daten aus den Untersuchungen mit den within-subject Faktoren „Foreknowledge“, „switch“ und „cross-talk“ ergab einen signifikanten Effekt für Foreknowledge [$F(1,19) = 8.4, p = 0.009$] mit signifikant kürzeren Reaktionszeiten in der vorhersehbaren Bedingung, sowie einen signifikanten Effekt von „switch“ [$F(1,19) = 31.3, p < 0.001$] und „cross-talk“ [$F(1,19) = 40.6, p < 0.001$] mit signifikant verlängerten Reaktionszeiten in der „switch“ und in der „cross-talk“-Bedingung.

3.2.2 Ergebnisse der Parkinson-Patienten versus Kontrollen im Task-Switching-Test

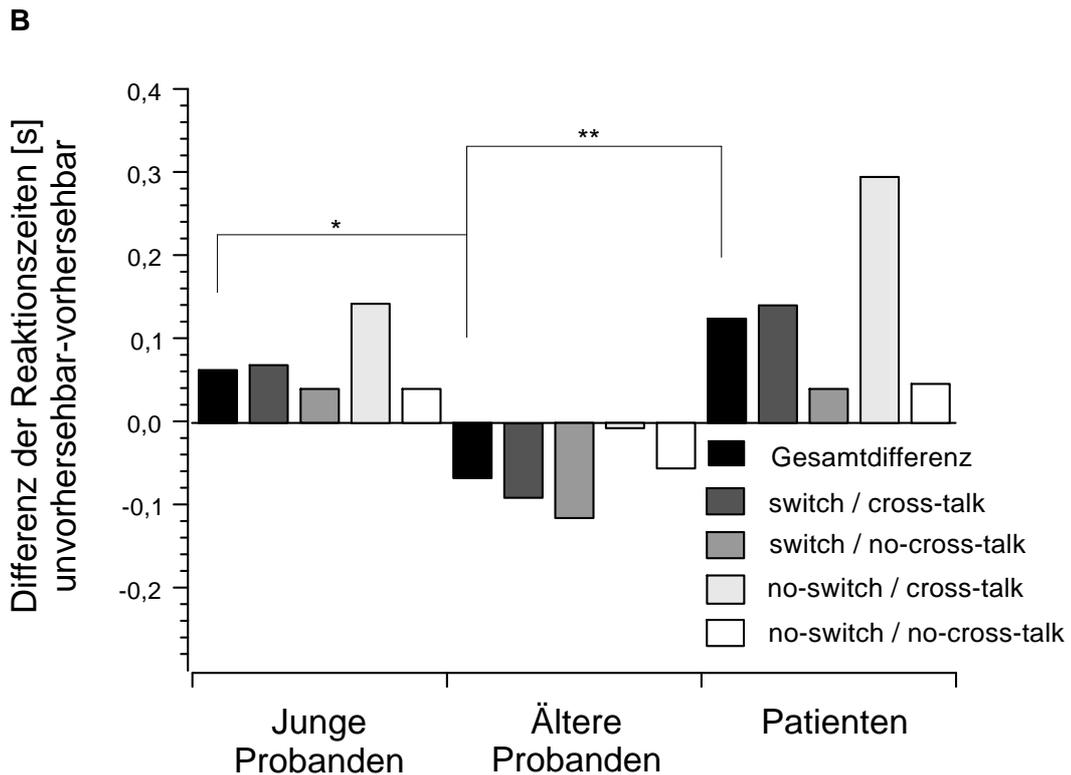
Die Analysen zeigten insgesamt längere Reaktionszeiten in der Patientengruppe im Vergleich zu den Reaktionszeiten in der Kontrollgruppe [$T = 1.77, df 38, p = 0.085$] (siehe Abbildung 3A). Die ANOVA-Auswertung der Daten sowohl von der Patienten- als auch von der Kontrollgruppe (ältere Probanden) mit dem between-subject Faktor „Gruppe“ (Patienten versus Kontrollen) ergab eine signifikante Interaktion der Faktoren „Foreknowledge“ x „Gruppe“ [$F(1,39) = 11.8, P = 0.001$] mit einem unterschiedlichen Einfluß von Foreknowledge auf die Ergebnisse (siehe Abbildung 3B). Bei den Patienten sieht man kürzere Reaktionszeiten in der vorhersehbaren Bedingung und längere Reaktionszeiten in der unvorhersehbaren Bedingung. Die Werte der älteren Kontrollen hingegen zeigen ein entgegengesetztes Muster mit

längeren Reaktionszeiten in der vorhersehbaren und kürzeren Reaktionszeiten in der unvorhersehbaren Bedingung.

A



A: mittlere Reaktionszeiten der jüngeren und älteren Kontrollen sowie der Parkinson-Patienten in der vorhersehbaren (predictable) und in der unvorhersehbaren (unpredictable) Bedingung



B: Gesamtdifferenz zwischen den Reaktionszeiten in der vorhersehbaren (predictable) und der unvorhersehbaren (unpredictable) Bedingung (schwarze Balken). Der Effekt des Vorwissens ist aufgeschlüsselt für die „switch“- und die „cross-talk“-Bedingungen, positive Werte stehen für einen positiven Effekt des Vorwissens, negative Werte für eine Verschlechterung in den vorhersehbaren Versuchen (* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$)

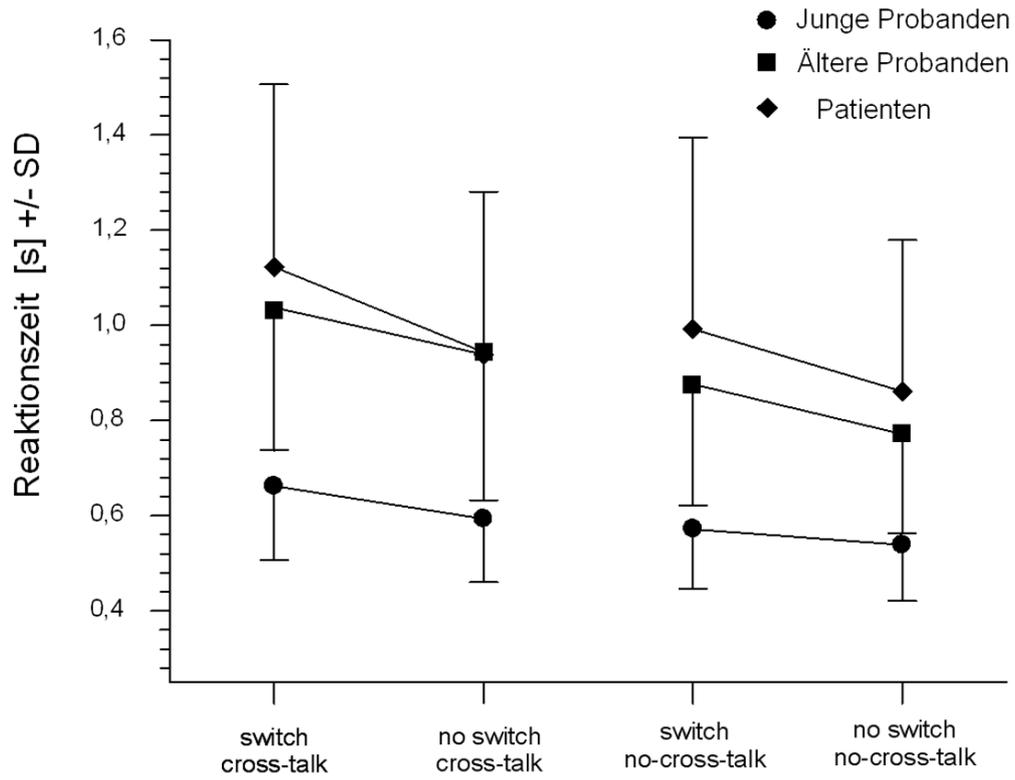
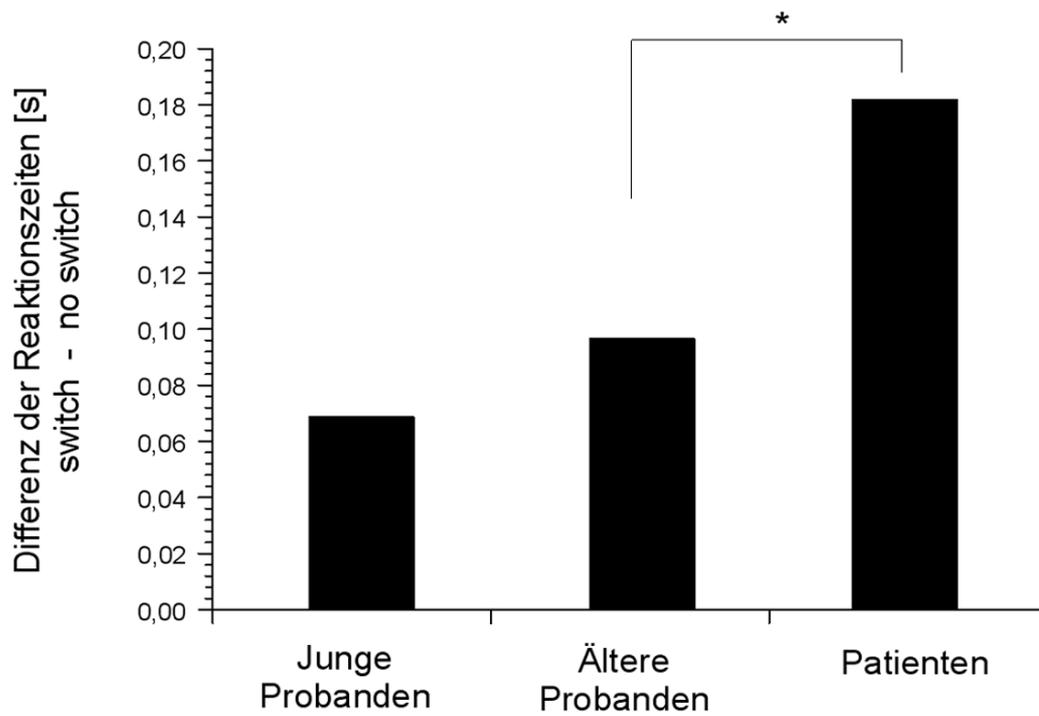
Abbildung 3: Der Effekt von Foreknowledge im Task-Switching-Verhalten

Bei diesen Ergebnissen stellt sich die Frage, ob der Effekt des Vorwissens bei den Parkinson-Patienten in den Analysen das Ergebnis einer verbesserten Testleistung in der vorhersehbaren Bedingung ist, oder ob es im Gegenteil nur das Defizit der Reaktionen in der unvorhersehbaren Bedingung darstellt. Zur Beantwortung dieser Frage wurden zwei T-Tests durchgeführt, um die Reaktionszeiten sowohl in der vorhersehbaren als auch in der unvorhersehbaren Bedingung bei den Patienten und den altersgleichen Kontrollen zu vergleichen. Das Ergebnis dieser Analyse zeigte

keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in den Reaktionszeiten in der vorhersehbaren Bedingung ($T = 0.79$, $p = 0.43$), jedoch einen signifikanten Unterschied der Reaktionszeiten in der unvorhersehbaren Bedingung mit deutlich höheren Werten (längeren Reaktionszeiten) in der Gruppe der Patienten ($T = 2.57$, $p = 0.01$). Zusammengefaßt belegt dies, daß der statistische Effekt des Vorwissens bei den Parkinson-Patienten auf der deutlich verschlechterten Testleistung der Patienten in der unvorhersehbaren Bedingung beruht.

In der Analyse des Task-switching-Verhaltens in der vorhersehbaren Bedingung zeigte sich eine signifikante Interaktion der Faktoren „Gruppe“ x „switch“ [$F(1,39) = 4.3$, $p = 0.04$] mit längeren Reaktionszeiten in der Switch-Bedingung bei den Patienten im Vergleich zu den altersgleichen Kontrollen. Eine zusätzliche Analyse der „cross-talk“- und „no-cross-talk“-Bedingungen belegte die Signifikanz dieser Interaktion nur für die „cross-talk“-Bedingung [$F(1,39) = 4.4$, $p = 0.04$], nicht jedoch für die „no-cross-talk“-Bedingung [$F(1,39) = 1.8$, $p = 0.2$]. Daraus ergibt sich für die Parkinson-Patienten ein spezifisches Defizit bezüglich des task-switchings in der vorhersehbaren „cross-talk“-Bedingung (siehe Abbildung 4). Dieses Defizit fand sich jedoch nicht im Vergleich der älteren Probanden zu den jüngeren Probanden, wie es ursprünglich zu erwarten war.

Die Untersuchung der Auswirkung von Ermüdung auf die Testergebnisse beschreibt eine signifikante Verlängerung der Reaktionszeiten vom ersten bis zum letzten Testblock [$F(1,39) = 9.9$, $p = 0.003$], es treten jedoch keine signifikanten between-subjects Effekte der Gruppen und keine signifikanten Interaktionen der Faktoren „Gruppe“ und „Block“ auf.

A**B**

- A:** Daten des Task-Switchings in der vorhersehbaren und in der unvorhersehbaren Bedingung, getrennt nach „cross-talk“ und „no-cross-talk“
- B:** Switch costs in der „cross-talk“-Bedingung der jüngeren und älteren Kontrollen sowie der Patienten mit Morbus Parkinson (* $p < 0.05$)

Abbildung 4: Testleistung in der vorhersehbaren Bedingung

Die Ergebnisse in den Tests für exekutive Funktionen bei den Patienten mit Morbus Parkinson sowie den altersgleichen Probanden sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

	<i>Patienten^a</i> (<i>n=20</i>)	<i>Ältere Kontrollen^a</i> (<i>n=20</i>)	<i>p^b</i>
Stroop Test			
à Lesezeit (s)	12,55±3,65	9,45±2,72	0,000
à Lesefehler (Anzahl)	0,90±1,94	0,15±0,67	0,05
à Interferenz-Zeit (s)	34,05±12,10	27,60±7,48	0,11
à Interferenz-Fehler (Anzahl)	2,10±3,17	1,10±1,29	0,60
Wortflüssigkeit			
à Semantisch [Wörter/2 min.]	37,95±11,17	50,10±9,27	0,001
à Phonematisch [Wörter/2 min.]	22,40±8,71	34,65±6,12	0,000
WCST			
à Kategorien	5,45±0,60	5,95±0,22	0,013
à Fehler	5,35±2,79	3,10±2,49	0,008
à Perseverationsfehler	1,95±2,42	0,80±0,89	0,14

Abkürzungen: WCST = Wisconsin Card Sorting Test

^a Daten angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung

^b Analyse mit Mann-Whitney U-Test (zweiseitig)

Tabelle 2: Ergebnisse der Tests für exekutive Funktionen bei Patienten mit Morbus Parkinson und den älteren Kontrollen

3.2.3 Analyse der Ergebnisse im WCST und der Switch-Costs

Um eine Verbindung zwischen den Ergebnissen des WCST und der switch costs im Task-Switching aufzudecken, wurde eine Spearman-Korrelationsanalyse mit den Ergebnissen des WCST (erreichte Anzahl der Kategorien, Anzahl der Fehler insgesamt und Anzahl der Wiederholungsfehler) und den switch costs aus der „cross-talk“- und der „no-cross-talk“-Bedingung sowohl in den vorhersehbaren als auch in den unvorhersehbaren Versuchen durchgeführt. Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen der Leistung im WCST und den switch costs gefunden.

4. Diskussion

4.1 Ergebnisse

Gemäß der aufgestellten Hypothesen (siehe S.12) lassen sich die Ergebnisse der Studie wie folgt zusammenfassen:

- i) Junge Probanden wiesen in den vorhersehbaren Versuchen signifikant kürzere Reaktionszeiten auf, womit sich zeigen läßt, daß die jungen Teilnehmer vom Foreknowledge über die zu erwartende Aufgabe profitieren konnten.
- ii) Bei den älteren Probanden sind die Reaktionszeiten in der vorhersehbaren Bedingung im Vergleich zu den nicht vorhersehbaren Bedingungen nicht verkürzt – sie haben die Fähigkeit, vom Foreknowledge zu profitieren, verloren.
- iii) Die Parkinson-Patienten weisen ein spezifisches Defizit in der vorhersehbaren cross-talk-Bedingung auf.
- iv) Beim Vergleich der gesunden älteren Kontrollen mit den jungen Probanden läßt sich dieses spezifische Defizit in der vorhersehbaren cross-talk-Bedingung nicht nachweisen. Das physiologische Altern zeigt somit nicht das typische Muster einer dopaminergen Minderinnervation, die Ausgangshypothese (siehe S. 12) hat sich hier also nicht bestätigt.
- v) Sowohl die Parkinson-Patienten als auch die gesunden älteren Kontrollen können im Gegensatz zu den jungen Probanden nicht signifikant vom Vorwissen profitieren. Aus der Tatsache, daß die Parkinson-Patienten in den vorhersehbaren Aufgaben genauso gut wie ihre altersgleichen Kontrollen waren, in den unvorhersehbaren jedoch wesentlich schlechter, läßt sich schließen, daß die Basalganglien an der Antwortvorbereitung auf erwartbare Situationen nicht relevant beteiligt sind und daß es den Parkinson Patienten deutlich schwerer fiel in der unvorhersehbaren Bedingung einen Reaktionswechsel vorzunehmen.
- vi) Zwischen der Leistung im WCST und den switch costs ließ sich keine signifikante Korrelation nachweisen, so daß anzunehmen ist, daß die Switch-Komponente nicht der entscheidende Parameter im WCST ist, sondern vielmehr andere Fertigkeiten, wie z.B. die Evaluation von

Feedback-Signalen und die Strategiefindung eine größere Rolle spielen können.

4.2 Effekt von Foreknowledge bei den jungen Probanden

Die vorliegende Untersuchung konnte zeigen, daß die jungen gesunden Teilnehmer das Foreknowledge in den vorhersehbaren Bedingungen relevant nutzen konnten und signifikant kürzere Reaktionszeiten erreichten. Dies stimmt mit früheren Ergebnissen überein, welche einen positiven Effekt von Foreknowledge auf die Ausführung einer Aufgabe beschreiben (Sohn und Carlsson, 2000; Sohn et al., 2000). Diese Übereinstimmung zeigt, daß das hier angewandte Task-Switching-Paradigma geeignet ist, Effekte von Foreknowledge zu messen.

4.3 Veränderungen im Task-Switching in Bezug auf das physiologische Altern

Schon in früheren Studien konnte gezeigt werden, daß Foreknowledge im Bezug auf die bevorstehende Aufgabe die Ergebnisse im Vergleich zu einer unbekanntes Aufgabe signifikant verbessert (Sohn und Carlsson, 2000; Sohn et al., 2000). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, daß nur die jungen gesunden Teilnehmer dieses Vorwissen relevant nutzen können (vergl. Abbildung 3). Im Gegensatz dazu können die älteren Probanden dieses Vorwissen in der vorhersehbaren Bedingung nicht nutzen, was sich vor allem in den switch-Aufgaben zeigt (vergl. Abbildung 3B).

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze für die schlechteren Resultate bei den älteren Probanden. Zum einen gibt es die Vermutung, daß im Alter eher die Fähigkeit, verschiedene Aufgabenkonstrukte im Arbeitsgedächtnis bereitzuhalten, verschlechtert ist (Kray & Lindenberger, 2000). Für dieses Phänomen ließen sich mehrere Ursachen wie strukturelle und vaskuläre Veränderungen beim physiologischen Altern verantwortlich machen. Da hier jedoch nachweislich vor allem die Leistung in den switch-Aufgaben verschlechtert ist, liegt der Schluß nahe, daß die dort erforderliche endogene Vorbereitung von Antworten bei älteren Personen herabgesetzt ist. Unterstützt wird diese Annahme durch die Tatsache, daß die

altersabhängig erhöhten switch costs abnehmen, wenn direkt vor der Aufgabe ein ausreichend starker exogener Stimulus präsentiert wird (Kray et al., 2002), der die endogene Vorbereitung erleichtert.

4.4 Veränderungen im Task-Switching bei Morbus Parkinson

Obwohl sowohl beim physiologischen Altern als auch bei der Parkinson-Krankheit eine Abnahme der D2- und D3-Rezeptoren auftritt (Kaasinen et al., 2000; Kaasinen und Rinne, 2002), zeigen die Patienten mit Morbus Parkinson und die älteren Probanden unterschiedliche Ergebnisse im Task-switching Test. Die Sensitivität des Task-Switching Paradigmas für Veränderungen des dopaminergen Levels in frontostriatalen Bahnen (Cools et al., 2001 a, b, 2003) schließt konfundierende Variablen wie Veränderungen des Regeln-Lernens und des Arbeitsgedächtnisses weitestgehend aus. In der vorhersehbaren Bedingung sind die switch costs der älteren Kontrollen mit denen der Parkinson-Patienten vergleichbar. Diese Beobachtung läßt den Schluß zu, daß die bei Morbus Parkinson betroffenen Basalganglien, die für die motorische Dysfunktion verantwortlich gemacht werden (Marsden und Obeso, 1994), nicht in die Vorbereitung einfacher Antworten auf vorhersehbare Reaktionen eingebunden sind. Vielmehr deutet es darauf hin, daß auch die Parkinson-Patienten die typischen Veränderungen, die das physiologische Altern mit sich bringt, zeigen. Dennoch gibt es bei den Parkinson-Patienten ein spezifisches Defizit in der switch cross-talk Bedingung der vorhersehbaren Versuche. Dies wiederum spricht für unterschiedliche Ursachen der kognitiven Dysfunktion bei Parkinson-Patienten und physiologischem Altern.

Beim Aufgabenwechsel und der endogenen Vorbereitung auf eine Aufgabe ist maßgeblich der laterale präfrontale Cortex beteiligt (Sohn et al., 2000; Braver et al., 2003; Dreher et al., 2002; Kimberg et al., 2000). Man geht davon aus, daß die altersbedingten strukturellen und funktionellen Veränderungen des Gehirns sich maßgeblich in diesem Bereich abspielen (West, 1996; Kaasinen et al., 2000) und so eine Erklärung für die verschlechterte Leistung der älteren Kontrollen sind.

Zur Interpretation der unterschiedlichen Ergebnisse bei Parkinson-Patienten und Kontrollen muß man die verschiedenen Anforderungen im Task-Switching-Test näher beleuchten. In dieser Studie wurde der Task-Switching-Test ohne starke exogene

Stimuli durchgeführt. In früheren Studien wurde beschrieben, daß sowohl Parkinson-Patienten als auch ältere Kontrollen einen Nutzen vom Vorwissen haben, wenn direkt vor der Aufgabe ein ausreichend starker exogener Stimulus angeboten wird (Jahanshahi et al., 1992 a, b). In dieser Funktion findet sich bei den Parkinson-Patienten also kein Defizit im Vergleich zu altersgleichen gesunden Kontrollen. In der vorliegenden Studie wurde ohne starke exogene Stimuli „gearbeitet“ und somit allein die endogene Vorbereitung auf den Aufgabenwechsel untersucht. Diese Funktion ist bei den Parkinson-Patienten in gleichem Maße vermindert wie beim physiologischen Altern. Dennoch gibt es ein zusätzliches Defizit der Parkinson-Patienten in der vorhersehbaren switch cross-talk-Bedingung, welches die Hypothese stützt, daß bei Morbus Parkinson noch ein weiterer Mechanismus für die kognitiven Defizite verantwortlich ist. Frühere Untersuchungen zum Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit Morbus Parkinson zeigten bereits, daß Patienten mit einer kognitiven Dysfunktion bei Morbus Parkinson im Gegensatz zu gesunden altersgleichen Kontrollen sowie zu Parkinson-Patienten ohne kognitives Defizit in der funktionellen MRT-Bildgebung signifikante Minderungen der Aktivität im Bereich des Striatums sowie im Frontallappen aufwiesen (Lewis et al., 2003 b), was auf eine spezifische kognitive Dysfunktion bei Morbus Parkinson Patienten hindeutet.

Man muß zudem die Anforderungen in den verschiedenen Bedingungen genauer betrachten. Während in der vorhersehbaren Bedingung die Möglichkeit einer endogenen Vorbereitung gegeben ist, fehlt diese Option in der unvorhersehbaren Bedingung. Die unvorhersehbaren Versuche erfordern also mehr Aufmerksamkeit der Teilnehmer sowie wahrscheinlich eine höhere Aktivität übergeordneter kognitiver Mechanismen. Es müssen mehrere Funktionen innerhalb kürzester Zeit ausgeübt werden, wie zum Beispiel Erkennen der relevanten Aufgabe (also Buchstaben- oder Zahlen-Erkennung), Erkennung und Zuordnung der beiden präsentierten Stimuli, Unterdrückung des irrelevanten Stimulus, Entscheidung über die richtige Antwort und Ausführen der Antwort. In diesem Kontext kann ein zweistufiges Modell der lateralen frontalen kortikalen Funktionen bei der Interpretation der Leistungen der Parkinson-Patienten in der unvorhersehbaren Bedingung hilfreich sein (Owen, 2004). Danach gibt es verschiedene Gebiete im Frontallappen, die jeweils für unterschiedliche Aspekte der exekutiven Funktionen zuständig sind. Der ventrolaterale frontale Cortex ist demnach zuständig für Kontrollfunktionen auf niedrigerem Niveau, sogenannte „low-level control processes“ (Owen, 2004). Dazu gehören der Vergleich zwischen

den Stimuli und die Entscheidung für den relevanten Stimulus. In der vorhersehbaren Bedingung bietet das Foreknowledge einen Stimulus, der eine endogene Vorbereitung auslöst und somit die Entscheidung über die richtige Antwort erleichtert. Dieser „low-level control process“ mit der endogenen Vorbereitung der Antwort scheint (bis auf die switch cross-talk-Bedingung) bei den Parkinson-Patienten im Vergleich zu altersgleichen Kontrollen nicht zusätzlich eingeschränkt zu sein. Die unvorhersehbare Bedingung hingegen erschwert die Entscheidung über die richtige Antwort, da die Möglichkeit für eine endogene Vorbereitung fehlt. Hier ist es notwendig, Kontrollfunktionen auf einem höheren Niveau zu aktivieren. Für diesen sogenannten „high-level control“-Prozeß macht man den mittleren-dorsolateralen frontalen Kortex verantwortlich (Owen, 2004). Diese „high-level control“ - Mechanismen sind erforderlich, um die Menge der gleichzeitig auszuführenden Aufgaben zu bewältigen, die in der unvorhersehbaren im Vergleich zu der vorhersehbaren Bedingung größer ist. Die schlechteren Ergebnisse bei den Parkinson-Patienten in der unvorhersehbaren Bedingung sprechen dafür, daß die Funktionen dieser exekutiven Kontrollmechanismen im mittleren-dorsolateralen frontalen Kortex gestört sind.

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich in einer Studie, in der ebenfalls zwei verschiedenen exekutive Mechanismen innerhalb eines Tests bei Parkinson-Patienten untersucht wurden (Lewis et al., 2003 a). Die Parkinson-Patienten mit einer bekannten kognitiven Dysfunktion zeigten auch dort eine intakte Funktion der „low-level control“-Prozesse (Abrufen einer Buchstabenfolge), während die Ergebnisse in den Aufgaben, welche eine „high-level control“ erforderten (Ordnen der Buchstaben nach einer zuvor gelernten Regel), schlechter ausfielen als die der Parkinson-Patienten ohne kognitive Dysfunktion. Mit den angeführten Ergebnissen stimmen auch die Resultate einer fMRT-Studie überein, in der das Task-Switching Paradigma untersucht wurde (Daniels et al., 2004). Es fand sich ausschließlich in der unvorhersehbaren Bedingung eine signifikante positive Korrelation zwischen den Reaktionszeiten (switch und Wiederholungsversuche) und einer Aktivierung des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (BA 46). Dies läßt den Schluß zu, daß die höheren Anforderungen in der unvorhersehbaren Bedingung zu längeren Reaktionszeiten führen, einhergehend mit einer erhöhten Aktivierung des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex, dessen Funktion bei den Parkinson-Patienten gestört ist und somit die schlechteren Ergebnisse hervorruft.

Hinsichtlich der Aktivität des frontalen Kortex gibt es neuere Erkenntnisse, die eine verminderte kortikale Aktivität bei Parkinson-Patienten nur dann beschreiben, wenn die Aufgaben spezifisch die Aktivierung des Nucleus caudatus erforderlich machen (Monchi et al., 2007). Dabei wurden Untersuchungen mit einem speziell entwickelten Card-Sorting-Test durchgeführt, die aufgrund der fMRT-Ergebnisse den Schluß zulassen, daß die Dopamin-Veränderungen nicht nur im nigrostriatalen Bereich sondern auch im mesocorticalen Bereich eine wichtige Rolle bei der exekutiven Dysfunktion bei Parkinson-Patienten spielen. Es ist also eine noch nähere Untersuchung und Lokalisierung der typischen neuronalen Veränderungen bei Parkinson-bedingten kognitiven Dysfunktionen nötig, um einen sinnvollen Therapieansatz zu entwickeln.

4.5 Verhältnis von Switch-Costs und Ergebnissen im WCST

Die oben beschriebenen Ergebnisse zeigen keine signifikante Korrelation zwischen der Fehlerzahl im WCST und der Höhe der switch costs in der vorhersehbaren und unvorhersehbaren Bedingung. Dies bekräftigt die Vermutung, daß bei der Untersuchung mit dem WCST das Task-Switching als exekutive Funktion nicht der wichtigste Faktor ist.

Es ist also anzunehmen, daß eher Defizite in anderen kognitiven Bereichen wie Arbeitsgedächtnis, Regellernen und Strategie-Planung für die schlechtere Leistung der Parkinson-Patienten verantwortlich sind. Diese Ergebnisse stellen daher die Validität des WCST als Maß für ein Task-Switching-Defizit in Frage, da mehrere konfundierende Variablen die Ergebnisse beeinträchtigen.

4.6 Limitationen

In der vorliegenden Studie wurden Patienten untersucht, die allesamt unter einer stabilen Medikation mit L-Dopa standen. Es ist daher nicht auszuschließen, daß einige Einflüsse der Basalganglien auf die kognitiven Prozesse maskiert wurden und somit keinen Einfluß auf die Ergebnisse der Parkinson-Patienten zeigen. Andererseits zeigen alle Patienten eine hypokinetisch-rigide Symptomatik, so dass bei keinem Patienten eine perfekte Restauration des dopaminergen Defizits durch die Medikamente gelang.

Alle Teilnehmer dieser Studie führten zu Beginn der Untersuchungen ein umfassendes Training im Task-Switching durch. Es besteht daher die Möglichkeit, daß sowohl Patienten als auch gesunde Probanden während dieser Trainingszeiten gewisse Automatismen für die Antworten in der vorhersehbaren Bedingung entwickelten. Da die Reaktionszeiten jedoch erst ab den Test-Blöcken und noch nicht während der Trainingssitzungen aufgezeichnet wurden, kann über diese Entwicklungen während des Trainings keine Aussage gemacht werden.

Das feste Stimulus-Intervall von 1000 ms wurde so gewählt, da ab einem Intervall von mehr als 600 ms keine weitere Verringerung der switch costs durch Foreknowledge beschrieben ist (Rogers & Monsell, 1995). Bessere Ergebnisse in der vorhersehbaren Bedingung bei den älteren gesunden Kontrollen und den Parkinson-Patienten sind durch eine Verlängerung der Stimulus-Intervalle also nicht zu erwarten.

Aufgrund der Tatsache, daß den Teilnehmern während des Task-Switching-Tests keine Rückmeldung – weder über die Reaktionszeiten noch über die Zahl der Fehler – gegeben wurde, und daß keine starken exogenen Stimuli benutzt wurden, fokussiert die Untersuchung auf die endogene Vorbereitung und Nutzung des Foreknowledge. Mit einer stärkeren exogenen Stimulierung könnte untersucht werden, ob die Parkinson-Patienten dann ebenso wie junge gesunde Teilnehmer in der Lage wären, daß Foreknowledge positiv zu nutzen.

Die Fehlerraten der einzelnen Gruppen wurden in dieser Studie nicht ausgewertet. Es wäre somit ein weiterer interessanter Aspekt, inwieweit die Fehlerzahlen mit den Reaktionszeiten in den einzelnen Gruppen korrelieren.

5. Zusammenfassung

Morbus Parkinson ist eine Erkrankung der Basalganglien, bei der motorische Symptome wie Rigor, Tremor, Hypo- bis Akinesie und eine posturale Instabilität vorherrschen. Zusätzlich finden sich jedoch kognitive Einschränkungen, die einen erheblichen Einfluß auf die Lebensqualität der Patienten haben. Um diese erfolgreich zu therapieren, ist ein genaues Verständnis dieser kognitiven Störungen notwendig. Insbesondere die Exekutivfunktionen sind im Rahmen der Parkinsonerkrankung häufig gestört. Eine offene Frage ist es, ob die Basalganglien, welche im Rahmen der Parkinsonerkrankung eine Störung aufweisen, an der Vorbereitung eines kommenden Aufgabenwechsels beteiligt sind, somit an einem Teilaspekt exekutiver Funktionen partizipieren. Darüber hinaus prüft diese Studie, ob physiologische Alterungsprozesse eine Auswirkung auf diesen kognitiven Vorbereitungsprozess haben. In dieser Studie wurden 20 Patienten mit Morbus Parkinson, 20 altersgleiche gesunde Kontrollen sowie 20 junge gesunde Probanden hinsichtlich dieser exekutiven Funktionen untersucht. Eine Demenz, eine manifeste Depression und von dem Morbus Parkinson unabhängige ZNS-Erkrankungen waren Ausschlußkriterien. Neben einer neuropsychologischen Testbatterie, welche etablierte Testverfahren zur Untersuchung exekutiver Leistungen einschloss, absolvierten alle Studienteilnehmer ein Task-Switching-Paradigma, in dem zum einen *vorhersehbare Aufgabenwechsel*, zum anderen aber auch *unvorhersehbare Aufgabenwechsel* bearbeitet werden mussten, auf die sich der Proband somit nicht kognitiv vorbereiten konnte. Auf diese Weise kann spezifisch betrachtet werden, ob ein Proband vom Vorwissen über eine kommende Aufgabe profitiert.

Als erstes Ergebnis zeigte sich, dass junge Probanden deutlich vom Vorwissen eines kommenden Aufgabenwechsels profitierten. Somit konnte gezeigt werden, dass die Untersuchungsmethodik auch gut geeignet ist, die oben genannten Fragestellungen zu untersuchen. Als zweites Ergebnis zeigte sich, dass ältere Probanden den Vorteil, vom Vorwissen zu profitieren, verloren haben. Physiologische Alterungsprozesse gehen somit mit einem Verlust einher, von diesem Vorwissen zu profitieren. Das dritte Ergebnis berührt die Hauptfragestellung dieser Studie und zeigte, dass Patienten mit einem Morbus Parkinson keine signifikanten Unterschiede zu den Ergebnissen gesunder älterer Kontrollpersonen zeigen, wenn Aufgaben zum vorhersehbaren Aufgabenwechsel bearbeitet wurden. Daher scheinen die

Basalganglien keinen relevanten Beitrag bei dieser Aufgabenpräparation zu haben. Beim unvorhersehbaren Aufgabenwechsel zeigten sich jedoch signifikant verlängerte Reaktionszeiten als Ausdruck eines beeinträchtigten Antwortverhaltens bei den Patienten mit einem Morbus Parkinson. Somit zeigt sich ein spezifisches Defizit beim unvorhersehbaren Aufgabenwechsel bei Patienten mit einer Basalganglienerkrankung wie dem Morbus Parkinson. Zudem bestand in der Patientengruppe im Vergleich zu den altersgleichen Kontrollen ein zusätzliches spezifisches Defizit in einer Testbedingung, in der neben dem Aufgabenwechsel auch die Inhibition eines irrelevanten Stimulus erfolgen muss.

Dieses Hauptergebnis zeigt, dass in einem „low-level-control“ Prozeß einer exekutiven Aufgabe (Aufgabe mit vorhersehbaren Aufgabenwechseln) das physiologische Altern einen deutlichen negativen Einfluss zeigt, auf der anderen Seite aber eine Basalganglienerkrankung keine signifikanten Defizite verursacht. Im Gegensatz hierzu finden sich bei den Parkinson-Patienten spezifische Defizite in den sogenannten „high-level-control“-Prozessen, welche immer dann beansprucht werden, wenn eine Aufgabe mit unvorhersehbaren Aufgabenwechseln bearbeitet wird oder zwei kognitive Prozesse gleichzeitig beansprucht werden, wie der Aufgabenwechsel und die Inhibition irrelevanter Informationen. In Zusammenschau mit bildgebenden Verfahren könnten diese „low-level“ und „high-level-control“ Prozesse dem ventrolateralen bzw. dem dorsolateralen präfrontalen Kortex zugeordnet werden. Letztere Hypothese sollte in einer weiteren Untersuchung geklärt werden.

6. Literaturverzeichnis

- Allport, A., Styles, E.A., Hsieh, S., 1994. Shifting intentional set: exploring the dynamic control of tasks. *Attention and Performance XV*
- Baddeley, A.D., 1986. *Working Memory*. Oxford Univ. Press, New York
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., 1961. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 561-571
- Benton, A.L., 1968. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia* 6, 53-60
- Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D., de Vos, R.A., Jansen, E.N., Bohl, J., 1996. Pattern of brain destruction in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J. Neural Transm.* 103, 455-90
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R.A., Jansen Steur, E.N., Braak, E., 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 24, 197-211
- Braver, T.S., Barch, D.M., 2002. A theory of cognitive control, aging cognition and neuromodulation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 26, 809-817
- Braver, T.S., Reynolds, J.R., Donaldson, D.I., 2003. Neural mechanisms of transient and sustained cognitive control during task switching. *Neuron* 39, 713-726
- Cabeza, R., Anderson, N.D., Locantore, J.K., McIntosh, A.R., 2002. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage* 17, 1394-1402
- Carter, C.S., Braver, T.S., Barch, T.M., Botvinick, M.M., Noll, D., Cohen, J.D., 1998. Anterior cingulate cortex, error detection and the online monitoring of performance. *Science* 280, 747-749
- Chaytor, N., Schmitter-Edgecombe, M., 2004. Working memory and aging: a cross-sectional and longitudinal analysis using a self-ordered pointing task. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 10, 489-503
- Cools, R., Barker, R.A., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., 2001 a. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb. Cortex* 11, 1136-1143

- Cools, R., Barker, R.A., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., 2001 b. Mechanisms of cognitive set flexibility in Parkinson's disease. *Brain* 124, 2503-2512
- 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
- Cools, R., Barker, R.A., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., 2003. L-DOPA medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 41, 1431-1441
- Daniels, C., Witt, K., Wolff, S., Nabavi, A., Jansen, O., Deuschl, G., Siebner, H., 2004. Neuronal activity of two subfunctions of executive control mechanisms – an event-related fMRI study concerning task switching and response inhibition. *Akt. Neurol. (Suppl. 1)*, 209
- De Keyser, J., Ebinger, G., Vauquelin, G., 1990. Age-related changes in the human nigrostriatal dopaminergic system. *Ann. Neurol.* 27, 157-161
- Dreher, J.C., Koechlin, E., Ali, S.O., Grafman, J., 2002. The roles of timing and task order during task switching. *NeuroImage* 17, 95-109
- Elbaz, A., Dufouil, C., Alperovitch, A., 2007. Interaction between genes and environment in neurodegenerative diseases. *C R Biol.* 330, 318-328
- Gerlach, M., Desser, H., Youdim, M.B., Riederer, B., 1996. New horizons in molecular mechanisms underlying Parkinson's disease and in our understanding of the neuroprotective effects of selegiline. *J. Neural. Transmiss. Suppl.* 48, 7-21
- 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 (Pt. 2), 299-321
- Grady, C.L., McIntosh, A.R., Bookstein, F., Horwitz, B., Rapoport, S.I., Haxby, J.V., 1998. Age-related changes in regional cerebral blood flow during working memory for faces. *NeuroImage* 8, 409-425
- Henik, A., Singh, J., Beckley, D.J., Rafal, R.D., 1993. Disinhibition of automatic word reading in Parkinson's disease. *Cortex* 29, 589-599

- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., Lees, A.J., 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55, 181-184
- Jahanshahi, M., Brown, R.G., Marsden, C.D., 1992 a. The effect of withdrawal of dopaminergic medication on simple and choice reaction time and the use of advance information in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55, 1168-1176
- Jahanshahi, M., Brown, R.G., Marsden, C.D., 1992 b. Simple and choice reaction time and the use of advance information for motor preparation in Parkinson's disease. *Brain* 115 (Pt. 2), 539-564
- Jersild, A.T., 1927. Mental set and shift. *Archives of Psychology* 89
- Kaasinen, V., Rinne, J.O., 2002. Functional imaging studies of dopamine system and cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 26, 785-793
- Kaasinen, V., Vilkmann, H., Hietala, J., Nagren, K., Helenius, H., Olsson, H., Farde, L., Rinne, J., 2000. Age-related dopamine D2/D3-receptor loss in extrastriatal regions of the human brain. *Neurobiol. Aging* 21, 683-688
- Kimberg, D.Y., Aguirre, G.K., D'Esposito, M., 2000. Modulation of task-related neural activity in task-switching: an fMRI study. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 10, 189-196
- Klepac, N., Trkulja, V., Relja, M., Babic, T., 2008. Is quality of life in non-demented Parkinson's disease patients related to cognitive performance? A clinic-based cross-sectional study. *Eur. J. Neurol.* 15, 128-133
- Klinke, R., Pape, H.C., Silbernagl, S., 2005. *Physiologie*. 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Kray, J., Lindenberger, U., 2000. Adult age differences in task switching. *Psychol. Aging* 15, 126-147
- Kray, J., Li, K.Z., Lindenberger, U., 2002. Age-related changes in task-switching components: the role of task uncertainty. *Brain Cogn.* 49, 363-381
- 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 (Berlin)* 107, 394-404
- Lehrl, S., Triebig, G., Fischer, B., 1995. Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol. Scand.* 91, 335-345
- Lewis, S.J., Cools, R., Robbins, T.W., Dove, A., Barker, R.A., Owen, A.M., 2003 a. Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 41, 645-654
- Lewis, S.J., Dove, A., Robbins, T.W., Barker, R.A., Owen, A.M., 2003 b. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J. Neurosci.* 23, 6351-6356
- Marsden, C.D., Obeso, J.A., 1994. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 117 (Pt. 4), 877-897
- Mattis, S., 1988. Dementia Rating Scale. Psychological Assessment Resources Inc., Odessa, FL
- Meiran, N., 1996. Reconfiguration of processing mode prior to task performance. *J. Exper. Psychol., Learn., Mem., Cogn.* 22, 1423-1442
- Monchi, O., Petrides, M., Mejjia-Constain, B., Strafella, A.P., 2007. Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain* 130 (Pt. 1), 233-244
- Monsell, S., Sumner, P., Waters, H., 2003. Task-set reconfiguration with predictable and unpredictable task switches. *Mem. Cogn.* 31, 327-342
- Mosley, R.L., Benner, E.J., Kadiu, I., Thomas, M., Boska, M.D., Hasan, K., Laurie, C., Gendelman, H.E., 2006. Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's Disease. *Clin. Neurosci. Res.* 6, 261-281
- Mumenthaler, M., Mattle, H., 2002. *Grundkurs Neurologie*. 1. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Owen, A.M., Doyon, J., Dagher, A., Sadikot, A., Evans, A.C., 1998. Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET.

- Implications for higher cortical functions. *Brain* 121 (Pt. 5), 949-965
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J., van Huijzen, C., 1991. *Das Zentralnervensystem des Menschen*. 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
- Nelson, H.E., 1976. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 12, 313-324
- Owen, A.M., 2004. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist* 10, 525-537
- Owen, A.M., Roberts, A.C., Hodges, J.R., Summers, B.A., Polkey, C.E., Robbins, T.W., 1993. Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain* 116 (Pt. 5), 1159-1175
- Parkinson, J., 1817. *An essay on the shaking palsy*
- Poeck, K., Hacke, W., 2001. *Neurologie*. 11. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
- Reimers, S., Maylor, E.A., 2005. Task switching across the life span: effects of age on general and specific switch costs. *Dev. Psychol.* 41 (4), 661-671
- Robbins, T.W., Arnsten, A.F., 2009. The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annu Rev Neurosci.* 32, 267-287
- Rodriguez-Aranda, C., 2003. Reduced writing and reading speed and age-related changes in verbal fluency tasks. *Clin. Neuropsychol.* 17, 203-215
- Rogers, R.D., Monsell, S., 1995. Costs of predictable switch between simple cognitive tasks. *J. Exp. Psychol.* 124, 207-231
- Rogers, R.D., Sahakian, B.J., Hodges, J.R., Polkey, C.E., Kennard, C., Robbins, T.W., 1998. Dissociating executive mechanisms of task control following frontal lobe damage and Parkinson's disease. *Brain* 121 (Pt. 5), 815-842
- Rolls, E.T., 2004. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn.* 55, 11-29
- Schacter, D.L., Alpert, N.M., Savage, C.R., Rauch, S.L., Albert, M.S., 1996. Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93, 321-325

- Shook, S.K., Franz, E.A., Higginson, C.I., Wheelock, V.L., Sigvardt, K.A., 2003. Dopamine dependency of cognitive switching and response repetition effects in Parkinson's patients. *Neuropsychologia* 43, 1990-1999
- Sohn, M.H., Carlson, R.A., 2000. Effects of repetition and foreknowledge in task-set reconfiguration. *J. Exper. Psychol., Lear., Mem., Cogn.* 26, 1445-1460
- Sohn, M.H., Ursu, S., Anderson, J.R., Stenger, V.A., Carter, C.S., 2000. Inaugural article: the role of prefrontal cortex and posterior parietal cortex in task switching. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97, 13448-13453
- Spector, A., Biederman, I., 1976. Mental set and shift revisited. *American Journal of Psychology* 89, 669-679
- Spreeen, O., Strauss, E., 1991. *A Compendium of Neuropsychological Tests*. Oxford Univ. Press, New York
- Tornay, F.J., Milan, E.G., 2001. A more complete task-set reconfiguration in random than in predictable task switch. *Q. J. Exp. Psychol., A* 54, 785-803
- Wecker, N.S., Kramer, J.H., Wisniewski, A., Delis, D.C., Kaplan, E., 2000. Age effects on executive ability. *Neuropsychology* 14, 409-414
- Wecker, N.S., Kramer, J.H., Hallam, B.J., Delis, D.C., 2005. Mental flexibility: age effects on switching. *Neuropsychology* 19, 345-352
- West, R.L., 1996. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol. Bull.* 120, 272-292
- Wylie, G., Allport, A., 2000. Task switching and the measurement of „switch costs“. *Psychological Research* 63, 212-233

7. Anhang

7.1 Fragebogen Mattis Dementia Rating Scale

I. Aufmerksamkeit und Konzentration

	Punkte	MAX.
A. Zahlenreihen Vorwärts: 25, 316, 4792 Rückwärts: 14, 539, 8593		(8)
B. Befolgen von 2 aufeinanderfolgenden Befehlen: 1. Öffnen Sie den Mund und schließen Sie die Augen 2. Strecken Sie die Zunge heraus und heben Sie die Hand. (1 Punkte für jede richtige Aufgabe)		(2)

Falls der Patient beide Aufgaben richtig erfüllt, können C und D übersprungen und maximal bewertet werden.

	Punkte	MAX.
C. Befolgen eines verbalen Befehls: 1. Öffnen Sie Ihren Mund 2. Strecken Sie die Zunge heraus 3. Schließen Sie die Augen 4. Heben Sie die rechte Hand (1 Punkt für jede richtig ausgeführte Aufgabe)		(4)
D. Nachahmen 1. Öffnen Sie Ihren Mund 2. Strecken Sie die Zunge heraus 3. Schließen Sie die Augen 4. Heben Sie die rechte Hand (1 Punkt für jede richtig ausgeführte Aufgabe)		(4)

II/A. verbal

	Punkte	MAX.
1. Darf ich Sie bitten, alle jene Dinge aufzuzählen, die Sie in einem Supermarkt finden bzw. kaufen können; Nennen Sie so viele verschiedene Dinge wie möglich. Sie haben eine Minute Zeit. (Score = Zahl der aufgezählten richtigen Gegenstände in 1 Minute, aber nicht mehr als 20)		(20)

(Wenn 14 oder mehr der Gegenstände genannt werden, können die Punkte 2, 3 und 4 übersprungen und maximal bewertet werden.)

Punkte	MAX
--------	-----

2. Schauen Sie, wie ich gekleidet bin. Ich würde Sie bitten, alle Kleidungsstücke aufzuzählen, die ich trage. Beispiel geben wie „Mantel, Schuhe“ ist erlaubt. (Score = Zahl der aufgezählten richtigen Gegenstände in 1 Minute aber nicht mehr als 8)		(8)
3. Wiederholen Sie bitte „da... sah... nah...“. Jetzt sagen sie „da, sah, nah“ viermal hintereinander. (Score = 1 Punkt für 4 richtige Wiederholungen)		(1)
4. Wiederholen Sie bitte „da... di... do...“ Sagen Sie „da, di, do“ viermal hintereinander. (Score = 1 Punkt für 4 richtige Wiederholungen)		(1)

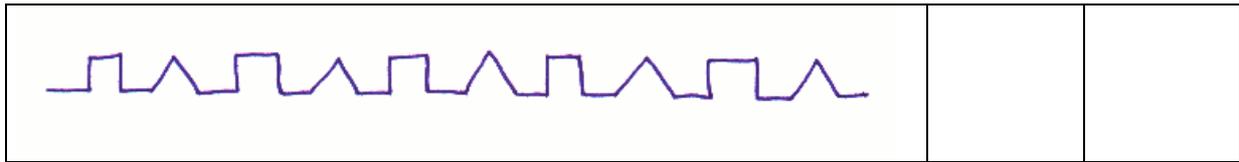
II/B. Motorisch

1. Zwei gleichzeitig alternierende Bewegungen:	Punkte	MAX.
a. Zeigen Sie mit der linken Handfläche nach oben und mit der rechten Handfläche nach unten; dann mehrmals gleichzeitiger Positionswechsel beider Hände. Vormachen erlaubt. (Score = 1 Punkt für richtige Änderung der Handstellung bei 5 aufeinanderfolgenden Wechselbewegungen)		(1)

Falls der Patient die Aufgabe 1a richtig erfüllt, können 1b und 1c übersprungen werden und maximal bewertet werden

	Punkte	MAX.
b. Ballen Sie bitte die rechte Hand zur Faust mit der Handfläche nach unten und strecken Sie die Finger der linken Hand (mit der Handfläche nach unten). Ändern Die Haltung der Finger (Faustschluß/Fingerstreckung) mehrmals gleichzeitig. (Score = 1 Punkt für richtige Änderung der Handstellung bei 5 aufeinanderfolgenden Wechselbewegungen)		(1)
c. Bitte klopfen Sie abwechselnd mit den Zeigefingern jeder Hand auf den Tisch. „Klopfen Sie links, dann rechts, dann links, so wie ich jetzt.“ (Score = 1 Punkt für 10 richtige wechselweise Wiederholungen)		(1)

2. Graphomotorisch (dem Pat. die Vorlage zeigen)	Punkte	MAX.
a. Kopiere		(1)



Wenn der Patient die Aufgabe 2a richtig erfüllt, können 2b,2c und 2d übersprungen und maximal bewertet werden.

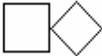
	Punkte	MAX
2. b. Kopiere <div style="text-align: center; margin-left: 100px;">○</div>		(1)
c. Kopiere <div style="text-align: center; margin-left: 100px;">X</div>		(1)
d. Kopiere <div style="text-align: center; margin-left: 100px;">OXOXOXOXOXOXO</div>		(1)

III. Konstruktion:

(dem Pat. die Vorlage zeigen)

	Punkte	MAX.
A. Kopiere <div style="text-align: center; margin-left: 100px;"></div>		(1)

Wenn der Patient A richtig löst, können B, C, D, E und F übersprungen und maximal bewertet werden.

	Punkte	MAX
B. Kopiere <div style="text-align: center; margin-left: 100px;"></div>		(1)
C. Kopiere <div style="text-align: center; margin-left: 100px;"></div>		(1)
D. Kopiere <div style="text-align: center; margin-left: 100px;"></div>		(1)
E. Kopiere <div style="text-align: center; margin-left: 100px;"> </div>		(1)
F. „Schreiben Sie Ihren Namen“		(1)

IV. Kombinatorik

A. Gemeinsamkeiten

„Auf welche Weise gleichen sich : und ?“

	2 Punkte (abstrakt)	1 Punkt (konkret)	0 Punkte	MAX.
1. Apfel – Banane	beides Früchte	zum Essen, Nahrung, zum Schälen	O	(2)
2. Mantel - Hemd	beides Kleidungsstücke	halten warm, aus Stoff	O	(2)
3. Boot – Auto	beides Transportmittel	beide bewegen sich, aus Metall, man kann in/mit beiden fahren	O	(2)
4. Tisch – Sessel	beides Möbelstücke	4 Beine, stehen in der Küche, aus Holz	O	(2)

Wenn der Patient 6 oder mehr Punkte bei A erzielt, können B, C, D, E übersprungen und maximal bewertet werden.

B. Instruiertes induziertes Denken

	Punkte	MAX.
<p>1. Nennen Sie 3 Dinge, die der Mensch ißt.</p> <p>Antworten: , ,</p> <p>„ Auf welche Weise gleichen sich , und ?“</p> <p>Wenn der Patient nicht oder falsch antwortet, sagen Sie: „. . . . , und sind alles Dinge, die der Mensch ißt.“ (Weiter zu B2)</p>		(1)
<p>2. Nennen Sie 3 Dinge, die der Mensch anzieht.</p> <p>Antworten: , ,</p> <p>„ Auf welche Weise gleichen sich , und ?“</p> <p>Wenn der Patient nicht oder falsch antwortet, sagen Sie: „. . . . , und sind alles Dinge, die Menschen anziehen.“ (Weiter zu B3)</p>		(1)
<p>3. Nennen Sie 3 Dinge mit denen man fahren kann.</p> <p>Antworten: , ,</p> <p>„ Auf welche Weise gleichen sich , und ?“</p> <p>Wenn der Patient nicht oder falsch antwortet, sagen Sie: „. . . . , und sind alles Dinge, mit denen man fahren kann.“</p> <p>(1 Punkt für jede richtige Antwort in Bezug auf die</p>		(1)

Gemeinsamkeit)		
----------------	--	--

C. Unterschiede

	Punkte	MAX
<p>Ich nenne Ihnen jetzt jeweils 3 Dinge. Sie sagen mir, welches nicht zu den 2 anderen gehört, welches unterschiedlich ist.</p> <p>1. Hund - Katze - Auto 2. Junge - Tür - Mann 3. Fisch - Auto - Zug</p> <p>(1 Punkt für jede richtige Antwort)</p>		(3)

D. Gemeinsamkeiten (Mehrfachwahl)

	Punkte	MAX
„Äpfel und Bananen sind das beides Tiere, beides Früchte oder beide grün?“ (Satz kann so oft wie notwendig wiederholt werden)		(2)*
2. „Mantel und Hemd sind das beide Kleidungsstücke, beide aus Wolle oder beides Früchte?“ (kann wiederholt werden)		(2)*
3. „Boot und Auto, bewegen sich beide, sind es Transportmittel oder beides Kleidungsstücke?“ (kann wiederholt werden)		(2)*
4. „Tisch und Sessel, sind das beides Transportmittel, sind beide aus Holz oder beides Möbelstücke?“ (kann wiederholt werden)		(2)*
* 2 Punkte für jede richtige abstrakte, 1 Punkt für jede konkrete Antwort		

E. Gleichheit und Ungleichheit

(dem Pat. die Vorlage zeigen)	Punkte	MAX.
A. „Welche 2 sind gleich, gehören zusammen?“ (Zahl der richtigen Antworten)		(8)
B. „Welches davon ist unterschiedlich, gehört nicht zu den beiden anderen?“ (Zahl der richtigen ungleichen, 1 Punkt für jede richtige Antwort)		(8)

--	--	--

V. Gedächtnis

A1: Verbales Material

Bitte Sie den Patienten, folgenden Satz zu lesen: (dem Pat. die Vorlage zeigen)

Der Junge hat einen braunen Hund

Sagen Sie: „Merken Sie sich diesen Satz, weil ich Sie später danach fragen werde.“

B1

	Punkte	MAX.
<p>„Ich würde Sie bitten, einen Satz zu bilden, in dem Sie die Wörter - Mann und Auto - verwenden.“</p> <p>Antwort</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>(1 Punkt für einen vollständigen Satz. Punkt wird der Gruppe Kombinatorik zugezählt - siehe Gesamtbewertungsbogen)</p> <p>„Merken Sie sich auch diesen Satz, weil ich später nach ihm fragen werde.“</p>		(1)

C. Orientierung

	Punkte	MAX.
<p>Tag, Datum, Monat, Jahr, Präsident, Kanzler, Bürgermeister, Name des Krankenhauses, Stadt</p> <p>(1 Punkt für jede richtige Antwort)</p>		(9)

D1

(dem Pat. die Vorlage zeigen)

	Punkte	MAX.
„Zählen Sie alle A's“ (Ein Punkt für jedes richtig identifizierte A. Punkt wird dem Gebiet Konzentration und Aufmerksamkeit zugezählt - siehe Gesamtbewertungsbogen)		(6)

D2

(dem Pat. die Vorlage zeigen)

	Punkte	MAX.
(Ein Punkt für jedes richtig identifizierte A. Punkt wird dem Gebiet Konzentration und Aufmerksamkeit zugezählt - siehe Gesamtbewertungsbogen)		(5)

VI. Satz - Merken - fragen Sie nach den Sätzen

	Punkte	MAX
A2: 4 Punkte für den ganzen Satz oder je einen Punkt für Junge, braun und Hund		(4)
B2: Eigener Satz: 3 Punkte für den kompletten Satz oder 1 Punkt je für Mann und Auto		(3)

Wiedererkennen von Wörtern**E1**

(dem Pat. die Vorlage zeigen)

	Punkte	MAX
„Ich möchte, daß Sie diese Liste von Wörtern 4mal lesen, so daß Sie sich jedes Wort merken.“ Abend Pflanze offen Maschine Feuer (1 Punkt für jedes richtige Lesen aller 5 Wörter. Wird dem Gebiet Konzentration zugezählt)		(4)

E2

(dem Pat. die Vorlage zeigen)

	Punkte	MAX
„Ich zeige Ihnen nun jeweils 2 Wörter nebeneinander. Bestimmen Sie bei jedem Wortpaar, welches Wort in der Liste war, die Sie gerade gelesen haben.“ Abend Kopf Meter Pflanze Land offen Maschine Nacht		(5)

Feuer	Milch		
(1 Punkt für jede richtige Antwort)			

F1

(dem Pat. die Vorlage zeigen)	Punkte	MAX
„Welche dieser Zeichnungen (zeigen Sie auf die untere Reihe) sieht wie diese (zeigen Sie auf die erste Zeichnung aus der oberen Reihe) aus ?“ (Jeder Hinweis erlaubt, der richtiges Erkennen der Übereinstimmung ermöglicht) (4 übereinstimmende Zeichnungen, 1 Punkte für jede richtige Übereinstimmung, wird dem Gebiet Aufmerksamkeit und Konzentration zugezählt)		(4)

F2

(dem Pat. die Vorlage zeigen)	Punkte	MAX
„Ich zeige Ihnen 2 Zeichnungen gleichzeitig. Bestimmen Sie aus jedem Paar jene Zeichnung mit der Sie gerade gearbeitet haben bzw. die Sie gerade gesehen haben.“ (1 Punkt für jede richtige Antwort)		(4)

Zusammenfassung : „Scoring Sheet“

Aufmerksamkeit und Konzentration	Punkte	MAX	Initiierung und Persveration	Punkte	MAX.
I A (Zahlenreihe)		(8)	II A1 (Supermarkt)		(20)
B (2 Befehle)		(2)	B (Kleidung)		(8)
C (verbaler Befehl)		(4)	A3 (da, sah, nah)		(1)
D (Nachahmen)		(4)	A4 (da, di, do)		(1)
V D1 (A's zählen)		(6)	B 1a (Handfläche)		(1)
D2 (Aa's zählen)		(5)	1b (Faust)		(1)
E1 (Liste lesen)		(4)	1c (Klopfen)		(1)
F1 (Zeichnungen zuordnen)		(4)	2a (Kopieren)		(1)
			2b (Kopieren O)		(1)
			2c (Kopieren X)		(1)
			2d (Kopieren OXOX)		(1)
Summe		(37)	Summe		(37)

Konstruktion	Punkte	MAX	Kombinatorik	Punkte	MAX.
---------------------	--------	-----	---------------------	--------	------

III A (Kopieren)	(1)	IV A	(8)
B (Kopieren)	(1)	(Gemeinsamkeiten)	(3)
C (Kopieren)	(1)	B (Denken)	(3)
D (Kopieren)	(1)	C (Unterschiede)	(8)
E (Kopieren)	(1)	D	(16)
F (Name)	(1)	(Gemeinsamkeiten) E (Un-/Gleichheit)	(1)
		V B1 (kompletter Satz)	
Summe	(6)	Summe	(39)

Gedächtnis	Punkte	MAX	Totalscore	Punkte	MAX.
VI A2 (Junge, braun, Hund)		(4)	Aufmerksamkeit und Konzentration		(37)
VI B2 (Mann, Auto)		(3)	Initiierung und		(37)
V C (Orientierung)		(9)	Persveration		(6)
VI E2 (Wortpaare)		(5)	Konstruktion		(39)
VI F2 (Zeichnung erkennen)		(4)	Kombinatorik Gedächtnis		(25)
Summe		(25)	Summe		(144)

Bemerkungen:

7.2 Fragebogen Becks Depressions Inventar

OFF p ON p
BDI

Name:

Geb.:

Datum:

Falls mehrere Aussagen gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren.
 Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

- 0 Ich bin nicht traurig
- 1 Ich bin traurig
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage

B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann
- 3 Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt
- 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein

D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt

E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl gestraft, zu sein
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden
- 2 Ich erwarte bestraft zu werden
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein

G

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht
- 1 Ich bin von mir enttäuscht
- 2 Ich finde mich fürchterlich
- 3 Ich hasse mich

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht

I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher
- 2 Ich weine die ganze Zeit
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr

L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren

M

- 0 Ich bin so entschlußfreudig wie immer
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen

N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher
- 1 Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe

- 2 Ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich häßlich machen
 3 Ich finde mich häßlich

O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher
 1 Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme
 2 Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen
 3 Ich bin unfähig zu arbeiten

P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst
 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher
 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen
 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen

Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst
 1 Ich ermüde schneller als früher
 2 Fast alles ermüdet mich
 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst
 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher
 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen
 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr

S

- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen
 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen
 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen
 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen

Ja p Nein p

T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst
 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung
 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken
 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann

U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt
 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher
 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex
 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren

Subtotale Seite 2 ____

Subtotale Seite 1 ____

Summe ____

7.3 Fragebogen Mehrfachwahl-Wortschatz-Test B

MEHRFACHWAHL-WORTSCHATZTEST-B**Name:****Punkte:****Geb.-Datum:****Untersuchungsdatum:**

„Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht nur ein Wort, das Ihnen bekannt ist, die restlichen 4 Wörter sind Fantasiewörter. Bitte umkreisen Sie in jeder Reihe das Ihnen bekannte Wort.“

1. Nale - Sahe - Nase - Nesa - Sehna
2. Funktion - Kuntion - Finzahn - Tunktion - Tunkion
3. Struk - Streik - Sturk - Streck - Kreik
4. Kulinse - Kulerane - Kulisse - Klubihle - Kubistane
5. Kenekel - Gesonk - Kelume - Gelenk - Gelerge
6. siziol - salzahl - sozihl - sziam - sozial
7. Sympasie - Symmofeltrie - Symmantrie - Symphonie - Symplanie
8. Umma - Pamme - Nelle - Ampe - Amme
9. Krusse - Surke - Krustelle - Kruste - Struke
10. Kirse - Sirke - Krise - Krospe - Serise
11. Tinxur - Kukutur - Fraktan - Tinktur - Rimsuhr
12. Unfision - Fudision - Infusion - Syntusion - Nuridion
13. Feudasmus - Fonderismus - Föderalismus - Födismus - Föderasmus
14. Redor - Radium - Terion - Dramin - Orakium
15. kentern - knerte - kanzen - kretern - trekern
16. Kantate - Rakante - Kenture - Krutehne - Kallara
17. schalieren - waschieren - wakieren - schackieren - kaschieren
18. Tuhl - Lar - Lest - Dall - Lid

19. Dissonanz - Diskrisanz - Distranz - Dinotanz - Siodenz
20. Ferindo - Inferno - Orfina - Firanetto - Imfindio
21. Rilkiase - Kilister - Riliker - Klistier - Linkure
22. kurinesisch - kulinarisch - kumensisch - kulissarisch - kannastrisch
23. Rosto - Torso - Soro - Torgos - Tosor
24. Kleiber - Beikel - Keibel - Reikler - Biekerl
25. Ralke - Korre - Ruckse - Recke - Ulte
26. Lamone - Talane - Matrone - Tarone - Malonte
27. Tuma - Umat - Maut - Taum - Muta
28. Sorekin - Sarowin - Rosakin - Narosin - Kerosin
29. beralen - gerältet - anälteren - untären - verbrämen
30. Kapaun - Paukan - Naupack - Aupeck - Ankepran
31. Sickaber - Bassiker - Kassiber - Sassiker - Askiber
32. Pucker - Keuper - Eucker - Reuspeck - Urkane
33. Spirine - Saprin - Parsin - Purin - Asprint
34. Kulon - Solgun - Koskan - Soran - Klonus
35. Adept - Padet - Edapt - Epatt - Taped
36. Gindelat - Tingerat - Indigenat - Nitgesaar - Ringelaar
37. Berkizia - Brekzie - Birakize - Brikazie - Bakiria

8. Danksagung

Ich bedanke mich für die geduldige Unterstützung bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Karsten Witt und für die gemeinsame Durchführung der Untersuchungen bei Frau Victoria Weber, geb. Daniel. Außerdem gilt mein Dank den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe unter Herrn Prof. Dr. med. G. Deuschl, welche diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

9. Lebenslauf

Studium

2001-2007	Medizinstudium an der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
20.08.2003	Physikum (Note gut)
22.11.2007	Staatsexamen (Note gut)

Berufspraktika

01.03.2002 – 31.03.2002	Pflegedienstpraktikum, Neurologie der Fachklinik Heiligenhafen
08.08.2002 – 08.09.2002	Pflegedienstpraktikum, Park-Klinik (Belegklinik), Kiel
02.08.2004 – 02.09.2004	Famulatur in Gemeinschaftspraxis für Allgemeinmedizin, Oldenburg / Holst.
21.02.2005 – 20.03.2005	Famulatur in der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
29.08.2005 – 02.10.2005	Famulatur in der Forensischen Psychiatrie, Klinik für Psychiatrie und Neurologie, Neustadt / Holst.
20.02.2006 – 19.03.2006	Famulatur in der Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Praktisches Jahr

28.08.2006 – 17.12.2006	Praktisches Jahr, Terial Innere Medizin, Westküstenklinikum Heide
-------------------------	---

18.12.2006 – 08.04.2007	Praktisches Jahr, Tertial Chirurgie, St. Mary's Hospital, London
09.04.2007 – 29.07.2007	Praktisches Jahr, Wahlterial Neurochirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Promotion

„Effekte des physiologischen Alterns und des Morbus Parkinson auf den Aufgabenwechsel“, betreut von Herrn PD Dr. med. Karsten Witt, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, März 2004 – Nov. 2009

Beruf

01.04.2008 – 31.03.2010	Assistenzärztin an der Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Erlangen, Prof. Dr. med. M. Buchfelder
Seit 01.04.2010	Assistenzärztin an der Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Prof. Dr. med. Mehdorn

Veröffentlichungen

2005	C. Daniels, K. Witt, J. Kernbichler, S. Rehm, J. Volkmann, G. Deuschl: Verminderte exekutive Kontrolle bei Parkinsonpatienten als Ausdruck einer Beeinträchtigung der endogenen Präparation beim Aufgabenwechsel, Aktuelle Neurologie, 2005; 32: S. 150
------	---

2006

K. Witt, C. Daniels, J. Schmitt-Eliassen, J. Kernbichler, S. Rehm, J. Volkmann, G. Deuschl: The impact of normal aging and Parkinson's disease on response preparation in task-switching behaviour, *Brain Research*, Vol.1114, No.1. (9. Oktober 2006), pp.173-182