

Aus der Klinik für Neurologie

(Direktorin: Prof. Dr. med. D. Berg)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**ZUFÄLLIGE ZAHLENGENERIERUNG ALS INDIKATOR FÜR
DYSEXEKUTIVE STÖRUNGEN BEI MORBUS PARKINSON**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

SEBASTIAN BAIER

aus Neubrandenburg

Kiel 2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Karsten Witt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Robert Göder

Tag der mündlichen Prüfung: 16.09.2019

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 10.07.2019 (Prof. Dr. Johann Roider)

Für meinen Bruder

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	III
II.	Abbildungsverzeichnis	IV
III.	Tabellenverzeichnis	V
1	Prolog	1
2	Einleitung	2
2.1	Random Number Generation Task	2
2.1.1	Anforderungen an den Probanden	2
2.1.2	Grundlagen der exekutiven Funktionen	2
2.1.3	Physiologische und pathologische Phänomene	4
2.1.4	Bekannte Scores	5
2.1.5	Vorhersage des RNGT als neuen Ansatz	6
2.2	Morbus Parkinson und kognitive Beeinträchtigung	8
2.2.1	Exekutive Dysfunktion bei Morbus Parkinson	9
2.2.2	RNGT Untersuchungen bei Patienten mit Morbus Parkinson	10
2.3	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	10
3	Methoden	12
3.1	Stichprobe	12
3.2	Studiendesign.....	13
3.3	Störvariablen.....	13
3.3.1	Versuchsleitereffekt.....	13
3.3.2	Probanden	13
3.3.3	Experimentalbedingungen.....	14
3.4	Testmaterial und Geräte	14
3.4.1	Materialien zur Information und Aufklärung.....	15
3.4.2	Materialien zur Kontrolle von Störvariablen	15
3.4.3	Materialien des Experimentalparadigmas.....	17
3.5	Ablauf.....	22
3.6	Auswertung.....	23
3.6.1	Stichprobe.....	23
3.6.2	Hauptkomponentenanalyse	24
3.6.3	Klinische Anwendbarkeit	25
3.6.4	Software.....	27
4	Ergebnisse	28
4.1	Stichprobe	28
4.2	Hauptkomponentenanalyse	29
4.3	Klinische Anwendbarkeit	33
4.3.1	Reliabilität.....	33
4.3.2	Gegenüberstellung von RNGT-Scores und etablierten neuropsychologischen Tests	34
4.3.3	Kognitiver und Motorischer Verlauf	37
4.3.4	Diskriminationsfähigkeit der verschiedenen Verfahren	38

5	Diskussion	40
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	40
5.2	Bezug zur initialen Fragestellung	41
5.3	Klinische Anwendbarkeit des RNGT.....	41
5.3.1	Aufschlüsselung der Komponenten.....	42
5.3.2	Test-Retest Reliabilität.....	43
5.3.3	Gruppenunterschiede.....	45
5.3.4	Interkorrelation der Verfahren.....	46
5.3.5	Diskriminationsfähigkeit	47
5.3.6	Zusammenfassung der klinischen Anwendbarkeit	48
5.4	Stellungnahme der von Schulz beschriebenen Scores	49
5.4.1	Kurvencharakteristika der 3er Muster-Scores.....	50
5.4.2	Parameter der Mustervorhersage	51
5.4.3	Zusammenfassung der von Schulz beschriebenen Scores	52
5.5	Limitationen der Studie	52
5.5.1	Beurteilung der Stichprobe.....	52
5.5.2	Beurteilung der Versuchsdurchführung	53
5.5.3	Beurteilung der Auswertung.....	53
5.6	Ausblick	54
6	Zusammenfassung	55
7	Literaturverzeichnis	57
8	Anhang.....	63
8.1	Ethik-Kommission	63
8.2	Aufklärung und Einwilligung	64
8.3	Brain-Bank-Kriterien	66
8.4	Medizinischer Fragebogen.....	67
8.5	Neuropsychologische Tests.....	68
8.5.1	Mattis Dementia Rating Scale.....	68
8.5.2	Beck Depression Inventar	77
8.5.3	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest.....	79
8.6	RNGT-Instruktion	81
8.7	Unified Parkinsons Disease Rating Scale.....	82
8.8	Komponentenanalyse nach Towse	84
9	Danksagung.....	85

I. Abkürzungsverzeichnis

RNG(T)	Random Number Generation (Task)
Seriation	Aneinanderreihung auf- oder absteigender Ziffern in der RNG
Cycling	Tendenz, bei der RNG alle Antwortalternativen zu nutzen, bevor ein Element wiederholt wird
Repetition	Wiederholung von Ziffersequenzen einer bestimmten Länge in der RNG

RNGT-Scores

Adjacency	Parameter zum Nachweis von Seriation (Quotient aus Anzahl benachbarter Itempaare und Anzahl aller Itempaare x 100)
Counting Score	Parameter zum Nachweis von Seriation
Coupon	Parameter zum Nachweis von Cycling
Phi-Score	Parameter zum Nachweis von Repetition
Redundancy	Parameter zum Homogenitätsnachweis einer Zifferverteilung
Repetition Hap	Parameter zum Nachweis von Cycling
RNG 1 + 2	Parameter syn. Evans Score
Runs (up, down)	Parameter zum Nachweis von Seriation
TPI	Turning Point Index, Nachweis von Seriation
Time-Scores (A-C)	RNGT-Parameter zur Ziffernvorhersage in Abhängigkeit der vorherigen Ziffererelementzahl
Space-Scores (A-C)	RNGT-Parameter zur Ziffernvorhersage in Abhängigkeit der Länge des Vorhersagemodells
3er Muster Scores	RNGT-Parameter zur Beschreibung der Kurvencharakteristika der summierten inversen Lebensthein-Distanzen aller 3er-Tupel eines Probanden

Sonstige

AUC	Area under the Curve
BDI	Beck Depression Inventar
DOT-A	Digit-Ordering-Task (entspricht Verbal Memory sort)
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
PD	Parkinson's Disease
ROC	Receiver Operating Characteristic
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
Verbal Memory (simple, reverse, sort)	Arbeitsgedächtnistest (Zifferwiederholung vorwärts, rückwärts, sortiert) syn. Digit-Span-Tests
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley	4
Abbildung 2: Damerau-Levenstein-Distanz von Schulz et al.	7
Abbildung 3: Vorhersagerate in Abhängigkeit der bekannten Ziffernhistorie	8
Abbildung 4: Screenshot aus dem Programmabschnitt zur Aufnahme des verbalen RNG.....	18
Abbildung 5: Exemplarische Verteilung der 3er-Muster Scores.....	19
Abbildung 6: Ablauf der Versuchsdurchführung	23
Abbildung 7: Eigenwerte aller Komponenten.....	29
Abbildung 8: Hauptkomponenten im Gruppenvergleich	32
Abbildung 9: Boxplots des RNGT und neuropsych. Tests im Gruppenvergleich	36
Abbildung 10: ROC-Kurve für die Diskrimination eines Morbus Parkinson.....	39

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: RNGT-Scores für die Hauptkomponentenanalyse.....	24
Tabelle 2: Übersicht der soziodemographischen Daten	28
Tabelle 3: Testabfolge und Ausschluss- / Parallelisierungsparameter	29
Tabelle 4: Hauptkomponentenanalyse	31
Tabelle 5: Hauptkomponenten im Gruppenunterschied.....	33
Tabelle 6: Intrakorrelation der zweifach durchgeführten Testungen.....	34
Tabelle 7: Gruppenunterschiede zwischen Parkinson- und Kontrollprobanden.....	35
Tabelle 8: Korrelation zwischen RNGT-Scores und neuropsychologischen Exekutiv-Tests.....	37
Tabelle 9: Korrelation zwischen RNGT- und UPDRS-Scores.....	38
Tabelle 10: AUC für verschiedenen Testverfahren	39

1 Prolog

„Der Mensch schafft sich eine Ordnung und legt diese Ordnung als die Welt aus.“

- Philip Kapleau

Seit Anbeginn der Menschheit ist ihr Dasein vom Streben nach Ordnung geprägt. Dieses nur allzu menschliche Bestreben hat seine Berechtigung. So lag in der Geschichte beispielsweise im Bau von Siedlungen, der Umsetzung des Ackerbaus, der Domestizierung von Tieren ein gewisser evolutionärer Vorteil, der das Überleben des Menschen gesichert bzw. verbessert hat, wobei Ordnung hierbei am ehesten als eine dem Menschen nützlich oder erstrebenswert erscheinende Konstellation von Umständen verstanden werden kann. So ist beispielsweise das Bauwesen von Kenntnis des Materials, einer gewissen Planung von Fundament und Grundriss, von günstigen Umgebungsfaktoren abhängig. Auch soziokulturelle Errungenschaften erfordern eine gewisse Ordnung. Staatsapparate funktionieren nur durch konkret festgelegte Institutionen mit den ihnen betrauten Aufgaben und Befugnissen. Selbst z.T. vermeintlich frei von Ordnung stehende Errungenschaften, wie die Kunst, folgen in aller Regel einer Ordnung. Auch abstrakteste Bilder haben ein gewisses Konzept, eine gewisse Farb- und Formführung. Musik folgt einer gewissen Rhythmik und Harmonik. Und nicht zuletzt wurde mit dem Zeitalter der Digitalisierung eine neue Ebene des Ordnungsbestrebens erreicht - Netzinfrastruktur, Mailverkehr, Personalisierung, Automatisierung - Ordnung und das Wissen um sie optimiert unseren Alltag, in nahezu jedem Bereich unseres Lebens.

In diesem Zusammenhang kann man sich die Frage stellen, inwieweit ein Wesen, welches über die Jahrtausende gelernt hat, sich die chaotisch zufällige Welt nach seinen Vorstellungen zu ordnen, selbst in der Lage ist, den Zufall zu produzieren.

2 Einleitung

2.1 Random Number Generation Task

Der „Random Number Generation Task“ (RNGT) ist eine Untersuchungstechnik, welche sich über die letzten Jahrzehnte innerhalb der Erforschung kognitiver Leistung etabliert hat. Hierbei ist es die Aufgabe der Probanden, möglichst zufällig Zahlen einer bestimmten Spanne (z.B. 1-9) in einer vorgegebenen Frequenz (z.B. 1Hz) wiederzugeben.

2.1.1 Anforderungen an den Probanden

Für die Bewältigung dieser vermeintlich simplen Aufgabenstellung ist eine Vielzahl verschiedener Prozesse notwendig. Die Zufallsgenerierung beim Menschen ist zum einen von ständigen Assoziationen begleitet (z.B. Zählendenzen, Aufkommen von bekannten Zifferfolgen wie Telefonnummern) (Sexton und Cooper 2014; Brown et al. 1998; Jahanshahi et al. 2006), welche dem Konzept einer tatsächlichen Zufälligkeit widersprechen. Diese Assoziationen müssen möglichst unterdrückt werden. Ferner muss unter ständiger Wiedergabe das vorgegebene Antwort-Set (1-9) berücksichtigt werden. Außerdem verfolgt man bei der Zufallsgenerierung eine gewisse Strategie bzw. ein gewisses Zufallskonzept. Sollte dieses Konzept nicht mehr zu adäquaten Ergebnissen während der Testung führen, so muss dieses bei Bedarf geändert oder adaptiert werden. Diese Monitor- und Modifizierungsfunktion setzt wiederum die Kenntnis einer gewissen Ziffernhistorie voraus, das Arbeitsgedächtnis ist also ebenfalls ein Faktor, welcher die RNGT-Leistung beeinflussen kann. Somit unterliegt die Random Number Generation (RNG) multiplen Leistungen, beginnend mit einem „Generator“, der den Zufall imitieren soll, bis hin zu Strategiebildung und Monitoring beeinflussenden Variablen, welche möglicherweise dem Arbeitsgedächtnis und der kognitiven Flexibilität entsprechen. Ferner ist dies eine Untersuchungsmethode, die eine kognitive Leistung abfordert, die für den Probanden völlig neu ist, da wir im täglichen Leben nicht die Fertigkeit benötigen, den Zufall zu imitieren. Dies mag damit einhergehen, dass die unterschiedliche Ausprägung kognitiver Fertigkeiten durch Ausbildung und Beruf weniger Einfluss auf die RNG-Fertigkeiten hat.

2.1.2 Grundlagen der exekutiven Funktionen

Diese Prozesse werden durch die Exekutiven Funktionen vermittelt, jenen Funktionen, welche als „Regulations- und Kontrollmechanismen“ zusammengefasst werden und ein „zielorientiertes und

situationsangepasstes Handeln ermöglichen“ (Drechsler 2007). Insbesondere die basalen Regulationsprozesse der exekutiven Funktionen, welche laut Drechsler (2007) das Aufrechterhalten und Erneuern von Informationen im Arbeitsspeicher, Wechseln, Hemmen sowie das Initiieren beinhalten, werden im RNGT gefordert. Das Verwenden exekutiver Funktionen unter dem RNGT erfordert insgesamt ein hohes Maß an Aufmerksamkeit (Baddeley 2012). Laut Baddeley ist das Äquivalent für diese gerichtete Aufmerksamkeit die sog. Zentral-Exekutive seines Arbeitsgedächtnismodells (siehe Abbildung 1). Dabei handelt es sich um ein übergeordnetes System, welches insbesondere dann gefordert wird, wenn neue - nicht habituierte - Aufgaben zu bewältigen sind oder aber alle untergeordneten Prozesse ein bestimmtes Kapazitätslimit übersteigen und die „kognitiven Ressourcen“ sinnvoll verteilt werden müssen. Diese Zentral-Exekutive steuert letztlich das Arbeitsgedächtnis, wobei Arbeitsgedächtnis als erweitertes Kurzzeitgedächtnis mit der Möglichkeit einer Manipulation temporär gespeicherter Daten zu verstehen ist. Hierbei unterscheidet Baddeley nochmal zwischen zwei voneinander getrennten modularen Einheiten des Arbeitsgedächtnisses: Der phonologischen Schleife, sowie dem räumlich-visuellen Notizblock. Die phonologische Schleife ist ein temporärer Speicher, welcher Informationen in ihrer phonetischen Form bis zu einer gewissen Zeit und Kapazität behält. Diese Form des Arbeitsspeichers sei insbesondere dann effektiv, wenn die zu verarbeitenden Inhalte aus kurzen Einheiten (Wörtern) bestehen und Ähnlichkeiten bzw. einen Zusammenhang aufweisen. Dem gegenüber steht der räumlich-visuelle Notizblock, dessen Speicher Informationen sowohl anhand ihrer Lokalisationen zueinander bzw. im Raum, als auch anhand ihrer äußeren Merkmale (z.B. Form, Farbe) sichern kann. Der Vollständigkeit halber sei hier noch der Episodic Buffer erwähnt, einem Modul, welches sich neben der phonologischen Schleife und dem räumlich-visuellen Notizblock einordnet. Der Episodic Buffer wird als eine Schnittstelle zwischen Zentral-Exekutive und episodischem Langzeitgedächtnis beschrieben und hat demzufolge einen wesentlichen Anteil an der Überführung frisch wahrgenommener Informationen in das Langzeitgedächtnis. Ähnlich wie die anderen Elemente unterliegt auch der Episodic Buffer einer begrenzten Kapazität. Sowohl die phonologische Schleife als auch der räumlich-visuelle Notizblock können im Rahmen der RNGT je nach Aufgabenstellung gezielt angesprochen werden. So spricht die weiter verbreitete verbale Form des RNGT, bei welcher die zufällig generierten Ziffern genannt werden, primär die phonologische Schleife an. Eine manuelle Version, bei welcher z.B. in einer 3x3-Button-Matrix Knöpfe zufällig gedrückt werden sollen, spricht wiederum primär den räumlich-visuellen Notizblock an.

Sowohl diese beiden Speicherformen, als auch ihre übergeordnete Zentral-Exekutive sind in ihrer Leistung bis zu einer bestimmten Grenze limitiert. Diese Limitierung schwankt interindividuell, was wiederum die Verwendung des RNGT als Messinstrument für diese kognitiven Parameter nahelegt.

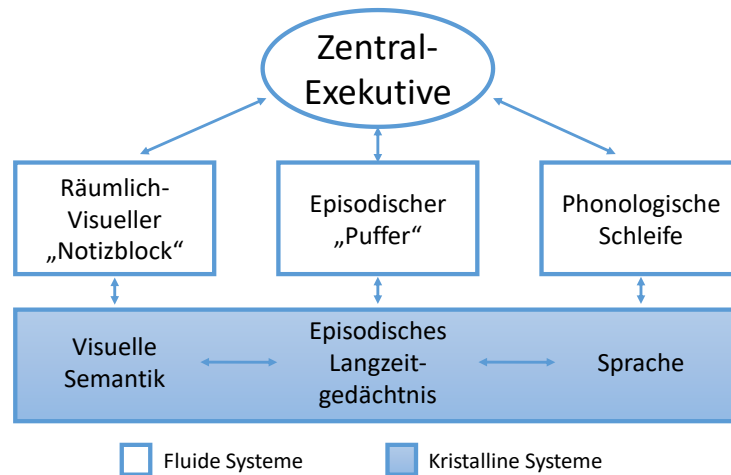


Abbildung 1: Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley (2012)
Es werden die verschiedenen Systeme des Arbeitsgedächtnisses (fluide Systeme) dargestellt, welche der Zentral-Exekutiven unterstellt sind. Sie sind Grundlage für die weitere Speicherung in den Systemen der kristallinen Intelligenz.

2.1.3 Physiologische und pathologische Phänomene

Eine Vielzahl klinischer Krankheitsbilder wie z.B. Frontalhirnschäden (Baddeley und Wilson 1988), M. Parkinson (Schneider 2007) oder Schizophrenie (Abraham et al. 2007) gehen regelhaft im Verlauf mit einer Störung der exekutiven Funktionen einher. In Studien konnte gezeigt werden, dass diese Patienten bei der RNGT signifikante Unterschiede zu gesunden Kontrollgruppen entwickeln (Spatt und Goldenberg 1993; Brugger et al. 1996; Brown et al. 1998; Rosenberg et al. 1990).

Aber auch gesunde Probanden zeigen regelhaft Muster, welche von einem mathematischen Zufallskonzept abweichen. So stellten Ginsburg und Karpiuk (1994) bei gesunden Probanden im Vergleich zu computersimulierten Datensätzen fest, dass diese eine gesteigerte Tendenz zur Wiederholungsvermeidung aufeinander folgender Items haben (z.B. selten folgt auf 5 die 5). Ein zweites beobachtetes Phänomen ist das sog. Cycling: Probanden bevorzugen die Strategie, zunächst alle Antwort-Alternativen zu verwenden, bevor ein Item wiederholt wird. Ursächlich für diese beiden Phänomene wird ein fehlerhaftes Zufallskonzept bzw. die Unfähigkeit angesehen, die eigene Sequenz als zufällig oder nicht zufällig wahrzunehmen (Sexton und Cooper 2014; Wagenaar 1972; Bar-Hillel und

Wagenaar 1991). Ferner zeigt sich ein Seriationsbestreben: Probanden neigen dazu, häufiger Vor- und Nachfolgeelemente eines vorherigen Items zu nennen (z.B. 5-4, 3-4-5). Hinzu kommen individualspezifische Musterhäufungen und -vermeidungen. Hierfür werden die bereits erwähnten präpotenten Assoziationen als ursächlich angesehen, welche sich im Rahmen der RNGT auch nur begrenzt unterdrücken lassen. Die Seriation, also die Auf- und Abwärts-Zähl tendenz sei hierbei eine der stärksten assoziativen Verbindungen, weshalb sich diese im Rahmen dysexekutiver Syndrome z.B. beim M. Parkinson recht ausgeprägt bemerkbar macht (Brown et al. 1998).

2.1.4 Bekannte Scores

Die Häufigkeit derartiger Muster steigt z.T. mit zunehmender Einschränkung der exekutiven Funktionen. Diese Muster bzw. deren Häufigkeiten sind mit verschiedenen Auswertungsalgorithmen quantifizierbar. Da Zufall nur indirekt über die Abwesenheit von Ordnung messbar ist, und es verschiedene Systeme der Ordnung gibt, ist die Verwendung mehrerer Algorithmen (Scores) gerechtfertigt (Towse 1998). Im Folgenden sind einige der etablierten Scores aufgeführt, welche z.T. auch in dieser Arbeit Verwendung finden:

Adjacency	Quotient aus Anzahl der benachbarten Itempaare (auf- und absteigend) und Anzahl der Gesamtitempaare x 100, Nachweis von Seriation (Towse und Neil 1998)
Coupon	Durchschnittliche Anzahl an gegebenen Antworten, bis alle Antwort-Alternativen genannt wurden, Nachweis von Cycling (Ginsburg und Karpiuk 1994)
Counting Score	Summe der quadrierten Sequenzlängen aufeinanderfolgender Itemserien (auf- und absteigend sowohl in 1er als auch 2er-Schritten), Nachweis von Seriation, durch das Quadrieren der Sequenzlängen erhalten längere Sequenzen ein höheres Gewicht (Spatt und Goldenberg 1993)
Phi-Index	Nachweis von Wiederholungstendenzen über eine bestimmte Länge (Towse und Neil 1998; Wiegersma 1982)

Redundancy	Maß für die Homogenität der Verteilung aller Antwortalternativen (Towse und Neil 1998)
Repetition Gap	Durchschnitt, Median und Modalwert aller Abstände aller gleichen Ziffern innerhalb einer Itemserie (Ginsburg und Karpiuk 1994)
RNG	Syn. Evans Score, Maß für die Verteilung von Ziffernpaaren (Evans 1978)
RNG2	Analog zu RNG, wobei zwischen den betrachteten Paaren eine Ziffer ausgespart wurde (Neuringer 1986)
Runs	Maß für die Länge von auf- bzw. absteigenden Ziffernfolgen (ohne zwangsläufige Nachbarschaft der Ziffern) (Ginsburg und Karpiuk 1994; Neuringer 1986)
Turning Point Index	Parameter für die Häufigkeit der Wechsel zwischen auf- und absteigenden Folgen, Berechnung in Relation zu einer erwarteten Häufigkeit dieser Wechsel (Towse und Neil 1998; Azouvi et al. 1996)

2.1.5 Vorhersage des RNGT als neuen Ansatz

Generell analysieren diese Scores auf vergleichsweise einfache Weise die bereits beschriebenen Phänomene der Seriation, Wiederholung (bzw. Wiederholungsvermeidung), des Cycling und der Zifferverteilung innerhalb einer Itemserie. Individuelle Muster werden nur bedingt berücksichtigt, am ehesten spiegelt dies noch der RNG bzw. Evans Score wider, welcher die Verteilung aller Ziffernpaare aufzeigt sowie die Phi-Indices, welche Musterwiederholungen spezifischer Länge repräsentieren. Ein 2012 veröffentlichter Algorithmus (Schulz et al.) analysiert individuelle Muster in weit größerem Umfang. Dieser verfolgt den Ansatz, die wiedergegebene Itemserie eines Probanden als Markow-Kette zu betrachten, d.h. dass die Itemserie nur begrenzt zufällig generiert und - in Kenntnis der unmittelbaren Ziffernhistorie – bis zu einem gewissen Grad vorhersagbar ist. Diese Annahme ist durch das Vorhandensein präpotenter Assoziationen, aber auch bestimmter Bewältigungsstrategien der Zufallsgenerierung begründet, welche in ihrer Anzahl limitiert sind und damit aller Voraussicht nach im Verlauf reproduziert werden. Als mathematisches Hilfsmittel wird hierbei die Damerau-Levensthein-Distanz verwendet, welche die Anzahl der minimal notwendigen Editoroperationen

(z.B. Insertion, Elimination, Austausch) berechnet, welche nötig sind um ein beliebiges Muster einer Länge n in ein anderes aktuell betrachtetes Muster zu transformieren. Diese wird für alle Tupel bzw. Muster verschiedener Musterlängen n über die gesamte Itemserie an jeder Stelle berechnet. Diese ist in Abbildung 2, welche direkt aus dem Methodenpaper von Schulz übernommen ist (Schulz et al. 2012), veranschaulicht.

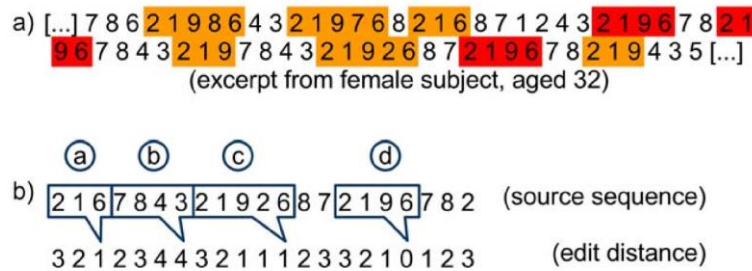


Abbildung 2: Veranschaulichung der Damerau-Levenstein-Distanz von Schulz et al. (2012) anhand eines Ausschnittes, erhoben an einer Probandin. Die Ziffernfolge in a) zeigt eine wiederkehrende Sequenz „2196“ (rot markiert) sowie nahe Variationen dieser Sequenz (orange markiert). Analog zu dieser Sequenz zeigt b) die für das 4er-Tupel „2196“ erhobenen Damerau-Levenstein-Distanzen zu jeder Position in der Folge.

Invertiert und aufsummiert ergeben die Damerau-Levenstein-Distanzen damit für jedes Muster eine bestimmte Gewichtung, anhand derer sich ableiten lässt, wie prominent dieses Muster (und seine Variationen) innerhalb einer Itemserie repräsentiert ist. Die Gesamtheit dieser Musterscores ergibt eine bestimmte Häufigkeitsverteilung, deren Kurvencharakteristika für diese Arbeit Verwendung finden und unter 3.4.3.1 näher beleuchtet werden. Ferner lassen sich auf dieser Grundlage zukünftige Ziffern anhand vorherig analysierter Musterpräferenzen vorhersagen, indem eine Wahrscheinlichkeitsrangfolge für die vorherzusagende Ziffer erstellt wird. So konnte in der Studie von Schulz bereits an 20 gesunden Probanden gezeigt werden, dass über den RNGT erzeugte Sequenz-Elemente im Durchschnitt zu bis zu 27% vorhersagbar sind (im Gegensatz zu einer bei mathematischer Zufälligkeit erwarteten Vorhersagerate von 11,1% bei einem Antwort-Set von 1-9). Diese Vorhersagen geschehen in Abhängigkeit der Ziffernhistorie, die Erfolgsrate der individuellen Vorhersagen ist letztlich ein Maß für die Häufigkeit überrepräsentierter Mustervarianten und damit ggf. auch indirekt ein Maß für kognitive Leistungsparameter.

Trägt man die individuellen Vorhersageraten in Abhängigkeit der jeweiligen Ziffernhistorie (h) auf, erhält man näherungsweise eine Exponentialfunktion, welche – analog zu Schulz (2012) - in Abbildung

3 exemplarisch für einen Probanden dargestellt ist. Mittels Ausgleichfunktion lassen sich hieraus 3 Parameter ableiten, welche diese Kurve in ihrer Gesamtheit eindeutig beschreiben: Eine Amplitude A an der Stelle $h=0$, eine Zerfallsrate B und ein Offset-Punkt C, zu welchem die Funktion mit steigendem h konvergiert. Im Gegensatz zum 2012 veröffentlichten Paper von Schulz (2012) traten in der hier vorgelegten Arbeit diverse Modifikationen hinzu, welche in Punkt 3.4.3.1 genauer beleuchtet werden. Die Untersuchung des Stellenwertes dieser Parameter ist mitunter wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit.

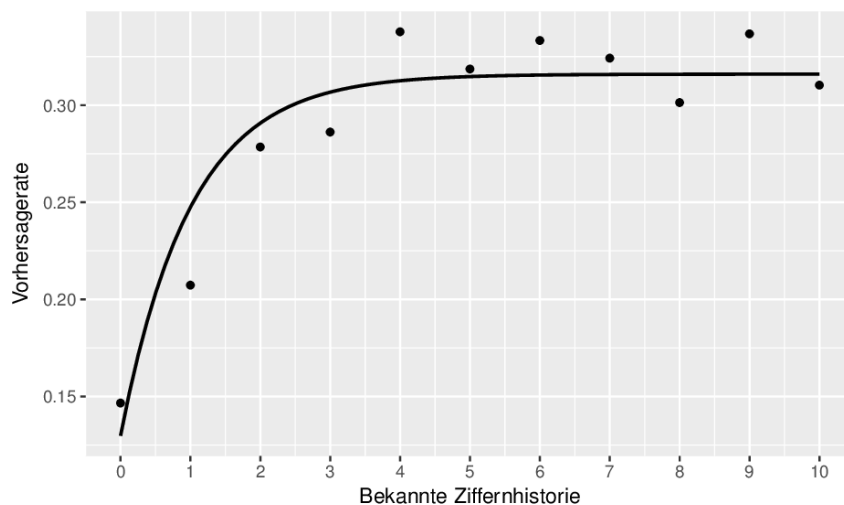


Abbildung 3: Vorhersagerate in Abhängigkeit der bekannten Ziffernhistorie nach Schulz (2012)

2.2 Morbus Parkinson und kognitive Beeinträchtigung

Der idiopathische Morbus Parkinson ist mit einer Prävalenz von 1% unter den über 60-Jährigen eines der häufigeren Krankheitsbilder des alternden Menschen. Neben den in erster Linie motorischen Symptomen wie Rigor, Tremor, Akinese, ist der M. Parkinson im zunehmenden Verlauf, z.T. aber auch schon vor jeglicher motorischer Manifestation mit neuropsychologischen Symptomen assoziiert, speziell einer allmählichen Reduktion des Gedächtnisses, Sprach- und Aufmerksamkeitsdefiziten, sowie Einschränkungen der exekutiven Funktionen (Muslimovic et al. 2005). Diese Einschränkung kann im Verlauf zu einem dysexekutiven Syndrom führen, welches sich durch kognitive Defizite, sowie Verhaltensauffälligkeiten, auszeichnet. So wird bei einem dysexekutiven Syndrom ein Defizit der Inhibition beschrieben (Ceravolo et al. 2012), also der Fähigkeit, habituelle Automatismen zu unterdrücken, die in der jeweiligen Situation unangebracht sind. Es geht mit einer Einschränkung des

Set-Shifting einher (Witt et al. 2006), also der Fähigkeit, zwischen verschiedenen Aufgaben zu wechseln. Ferner sei die mentale Flexibilität reduziert, sodass es Patienten schwerfällt, situativ erforderliche Handlungs- oder Denkalternativen zu generieren, außerdem sei generell die Fähigkeit, Strategien für neue Aufgaben zu entwickeln, eingeschränkt. Klinisch fallen die Betroffenen durch eine Apathie, eine vermehrte Ablenkbarkeit sowie einen Hang zu Perseverationen auf. Der Übergang zu einem dysexekutivem Syndrom ist fließend, weshalb oben beschriebene Auffälligkeiten z.T. als Prodromi bzw. Erstmanifestationen eines dysexekutiven Syndroms auftreten können.

2.2.1 Exekutive Dysfunktion bei Morbus Parkinson

Die exekutiven Funktionen sind weitgehend mit dem präfrontalen Kortex assoziiert, allerdings können Schädigungen, welche ein dysexekutives Syndrom nach sich ziehen auch andernorts lokalisiert sein - so z.B. beim Morbus Parkinson. Hierbei sind durch die Degeneration der dopaminergen Neurone der Substantia nigra im Wesentlichen die striatofrontalen Projektionen über den Globus pallidus und den ventrolateralen Thalamus gestört. Owen (2004) differenziert hierbei nochmal zwischen den jeweiligen Zielstrukturen: In frühen Stadien des M. Parkinson ist bei exekutiv gestörten Patienten auf kortikaler Ebene häufig die Aktivität des dorsolateralen frontalen Kortex eingeschränkt. Dieser ist vorrangig in höhere exekutive Funktionen, wie der Manipulation und des Monitorings von Informationen des Arbeitsgedächtnisses und der Strategiegenerierung eingebunden. Dem gegenüber steht der ventrolaterale frontale Kortex, welcher laut Owen (2004) für niedrigere kognitive Funktionen wie einfache Vergleiche oder nicht-manipulierte Wiedergabe von gemerkten Stimuli verantwortlich ist. Er behauptet, dass die Funktion des ventrolateralen frontalen Kortex vergleichsweise lange erhalten bleibt.

Diese häufig beobachteten Manifestationen erlauben es, Parkinson-Patienten exemplarisch für exekutive Störungen im Rahmen einer RNGT-Testung zu untersuchen. Hierbei sei erwähnt, dass nicht jeder Patient mit diagnostiziertem M. Parkinson unter kognitiven Störungen leidet. So wird der Anteil leicht kognitiv eingeschränkter Personen unter nicht-dementen Parkinson-Patienten mit ca. 22% angegeben (Lopez et al. 2003), die Häufigkeit eines dysexekutiven Syndroms generell unter Parkinson-Patienten wird auf 39-42% geschätzt (Godefroy et al. 2010).

2.2.2 RNGT Untersuchungen bei Patienten mit Morbus Parkinson

Bereits in der Vergangenheit gab es RNGT-Testungen an Parkinson-Patienten, welche gewisse Unterschiede zu gesunden Probanden aufzeigten. So scheinen Parkinson-Patienten zunächst einmal auf dasselbe „falsche Zufallskonzept“ in Bezug auf Wiederholungsvermeidung und Zifferverteilung zurück zu greifen, wie Probanden einer gesunden Kontrollgruppe. Scores, welche Zählenden, also Seriation, nachweisen, wurden hingegen als signifikant erhöht beschrieben (Spatt und Goldenberg 1993). Ursächlich hierfür wird der kapazitative Charakter der Zentral-Exekutiven nach Baddeley angesehen. Die Inhibition präpotenter Assoziationen ist ein aktiver Prozess, welcher die Zentral-Exekutive als Korrelat für gerichtete Aufmerksamkeit in gewissem Maße voraussetzt. Bei bereits eingeschränkten exekutiven Funktionen setzen sich diese Assoziationen also häufiger durch.

2.3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die Random Number Generation Task war bereits häufig Gegenstand theoretischer und klinischer Studien. Die allgemeinen Systematiken, welche gesunde Probanden bei der Bewältigung dieser Aufgabe an den Tag legen (Cycling, Seriation, Wiederholungsvermeidung, Zifferverteilung), sowie auch Muster, die verstärkt bei exekutiven Störungen auftreten, wurden vielfach beschrieben. So ist mitunter auch die Tendenz zu individualspezifischen Mustern erwähnt, welche durch die derzeit etablierten Scores nur bedingt abgedeckt wird. Mit dem von Schulz et al. (2012) veröffentlichten Algorithmus wird eine neue Dimension der Musteranalyse beschrieben, deren Wertigkeit in Bezug auf die bereits vorhandenen Algorithmen zu betrachten ist. Hierzu soll mitunter eine Hauptkomponentenanalyse dienen, um nachzuvollziehen, wie sich diese in Gegenüberstellung mit den konventionellen Scores verhalten. Darüber hinaus sind die psychometrischen Eigenschaften der innerhalb der Studie favorisierten Scores im Vergleich mit bereits etablierten neuropsychologischen Tests von Interesse. So könnte sich der RNGT beispielsweise als klinisches Werkzeug zur Detektion exekutiver Störungen erweisen. Viele neuropsychologische Tests wie z.B. der Wisconsin-Card-Sorting-Test, einem weit verbreiteten Exekutiv-Funktionstest, bei welchem Karten entsprechend einer bestimmten Vorschrift sortiert werden sollen, haben den Nachteil, dass sie einer festen Systematik folgen und damit bei wiederholter Anwendung trainierbar und damit bei späterer Durchführung nur bedingt verwertbar sind (Drechsler 2007). Eine Aufgabe der Zufallsgenerierung, deren Ziel es ist, jegliche Systematik zu vermeiden, wäre womöglich immun gegen einen derartigen Trainingseffekt und könnte sich damit ggf. auch zur Verlaufskontrolle eignen. So haben bereits Evans (1978) und Jahanshahi (2006) in gestaffelten RNGT-Testungen keine Evidenz für einen Trainingseffekt nachweisen können.

Fragestellung der Arbeit:

- Zeigen die von Schulz beschriebenen RNGT-Scores einen neuen Aspekt der Analyse in Form individualspezifischer Musterhäufungen?
- Besteht eine Überlegenheit der von Schulz beschriebenen RNGT-Scores gegenüber den derzeit etablierten Scores in Bezug auf die Leistungserfassung exekutiver Funktionen?
- Inwieweit eignen sich ausgewählte RNGT-Scores zur Gruppenunterscheidung zwischen Parkinson- und Kontrollprobanden?
- Liefern die Ergebnisse der RNGT-Testung konkordante Ergebnisse in Gegenüberstellung mit derzeit klinisch etablierten neuropsychologischen Exekutiv-Funktionstests, wie dem Wisconsin-Card-Sorting-Test?
- Korrelieren die RNGT-Scores mit den bei Parkinson-Patienten erhobenen UPDRS-Werten als Äquivalent für den Krankheitsfortschritt?

3 Methoden

Im Folgenden wird die Stichprobe der an der Studie beteiligten Probanden vorgestellt. Ferner werden das Studiendesign, vorhandene Störvariablen, verwendete Materialien und Geräte, der Untersuchungsablauf sowie die statistischen Hypothesen und ihre Auswertung beschrieben.

3.1 Stichprobe

Die Durchführung der Studie wurde vor Studienbeginn von der Ethik-Kommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigt (AZ: 103/09, Genehmigung siehe Anhang 1). Die teilnehmenden Probanden wurden vor der Versuchsdurchführung mündlich und schriftlich über den Inhalt, den Ablauf, sowie Vor- und Nachteile der Studie aufgeklärt (Anhang 2). Darüber hinaus unterschrieben sie eine Einwilligungserklärung über die Versuchsdurchführung und Datenerfassung (Anhang 3). Die Teilnahme an der Studie wurde mit einer Aufwandsentschädigung von jeweils 15€ vergütet. Ein Rücktritt von der Testung war zu jedem Zeitpunkt möglich.

Die an der Studie partizipierenden Parkinson-Patienten wurden im Rahmen eines stationär-neurologischen Aufenthaltes am UKSH Kiel zu Beginn ihres Aufenthaltes rekrutiert. Der Morbus Parkinson der Patienten wurde gemäß den Brain Bank Kriterien (Hughes et al. 1992) diagnostiziert, deren Ein- und Ausschlusskriterien in Anhang 4 gelistet sind. Bei der Kontrollgruppe wurde eine Kohorte mit ähnlicher Alters- und Geschlechtsverteilung angestrebt, welche durch Ausschreibungen sowie klinische und private Kontakte gewonnen wurde.

An der Studie nahmen insgesamt 37 Probanden mit Morbus Parkinson (13 Frauen und 24 Männer), sowie 40 Kontrollprobanden (20 Frauen und 20 Männer) teil. Darunter wurde ein Proband aufgrund eines auffälligen Testergebnisses der Mattis Dementia Rating Scale sowie eine Probandin aufgrund eines auffälligen Wertes des Beck-Depression-Inventars, deren Cut-Off-Werte im Folgenden beschrieben werden, ausgeschlossen.

Analog wurde diese Testung bei 80 Studenten unter anderer Fragestellung und der Bearbeitung meines Forschungspartners Benjamin Böhme durchgeführt.

3.2 Studiendesign

Die experimentelle Studie untersucht die Bedeutung der zufälligen Zahlengenerierung als Indikator für dysexekutive Störungen. Zu diesem Zweck wurde als unabhängige Variable die Diagnose Morbus Parkinson als exemplarisches Beispiel für das teilweise Auftreten exekutiver Störungen gewählt, sodass eine Gruppe mit diagnostiziertem Morbus Parkinson, sowie eine gesunde Kontrollgruppe rekrutiert wurde. Damit handelt es sich um ein zweistufiges Testdesign. In der einmalig stattfindenden Testung entsprechen die abhängigen Variablen den Testergebnissen der in 2.1.4 und 2.1.5 genannten Parameter der zufälligen Zahlengenerierung, sowie den Ergebnissen der im Folgenden aufgeführten Digit-Span bzw. Digit-Ordering-Tests und des Wisconsin-Card-Sorting-Tests. Innerhalb der Gruppe der Parkinson-Probanden wurden darüber hinaus die UPDRS-Werte (on- und off-Phase) mit in die Analyse einbezogen.

3.3 Störvariablen

Im Vorfeld der Studie wurden gewisse Störvariablen ausgemacht, welche sich durch die Versuchsleiter, die Probanden, die Versuchsumgebung oder die Testanordnung ergaben. Diese werden im Folgenden aufgeführt und deren zur weitgehenden Eliminierung ergriffene Kontrollmechanismen erläutert.

3.3.1 Versuchsleitereffekt

Im Rahmen der Untersuchung auftretende Versuchsleitereffekte durch die 3 Untersucher wurden weitgehend eliminiert, indem eine Standardisierung aller Tests erfolgte. Bei zeitlich relevanten Aufgabenstellungen wurden vorgeschriebene Testzeiten bzw. Testrhythmen gewählt. Die jeweiligen Testinstruktionen wurden vereinheitlicht und schriftlich festgehalten. Ein Teil der Tests war versuchsleiterunabhängig computerisiert durchführbar. Die meisten Paper-Pencil-Testdurchführungen erfolgten nach ggf. erforderlicher Instruktionsstellung ebenfalls autonom durch den Probanden.

3.3.2 Probanden

Aufgrund der potentiellen Störgrößen des Alters und des Geschlechts wurde eine weitgehende Parallelisierung des Kontrollkollektivs angestrebt. Um etwaige neuropsychologisch relevante Erkrankungen bzw. Störungen auszuschließen, welche mit den Testergebnissen interferieren könnten, wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

- neurologische sowie psychologische Vorerkrankungen (bzw. für die Parkinson-Probanden andere als Morbus Parkinson)
- stattgehabte Schädel- oder Hirnverletzungen
- Hirnoperationen
- aktuelle Alkohol- oder andere Suchtproblematik
- hirnorganische Erkrankungen
- Schlafstörungen
- Einnahme zentral wirksamer Medikamente (andere als im Rahmen der Parkinson-Therapie benötigte)

Vor der Testung füllten alle Probanden einen Fragebogen zur Erfassung dieser Ausschlusskriterien aus (Anhang 5). Ferner wurde zum Screening auf das mögliche Vorhandensein einer Demenz bzw. einer dementiellen Neigung die Mattis-Dementia-Rating-Scale (Anhang 6) erhoben, wobei ein Gesamtwert von ≤ 130 Punkten zum Ausschluss führte. Darüber hinaus wurde zum Screening einer Depression bzw. depressiven Tendenz das Beck-Depression-Inventar (Anhang 7) erhoben, welches ab einem Gesamtwert von ≥ 18 Punkten zum Ausschluss führte. Zum möglichen Ausschluss relevanter Unterschiede des Bildungsgrades beider Probandenkollektive wurde der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B (Anhang 8) durchgeführt.

3.3.3 Experimentalbedingungen

Die Testungen wurden in einem ruhigen Raum weitestgehend unter Ausschluss von Umgebungslärm und anderen äußeren Störfaktoren durchgeführt. Um etwaige über den Verlauf der Testung auftretende Ermüdungserscheinungen und damit verbundene Messfehler zu eliminieren, wurde die Versuchsreihenfolge in Abhängigkeit des Geburtsjahrs variiert: Bei Probanden mit einem geraden Geburtsjahr erfolgte die Testung, wie in 3.5 beschrieben, entsprechend der Right-Folge, bei Probanden mit einem ungeraden Geburtsjahr entsprechend der Left-Folge.

3.4 Testmaterial und Geräte

Für die Testungen standen zwei identische Laptops des Modells Acer Extensa 5630EZ mit jeweils einem angeschlossenen Touch-Screen des Modells Birch® 15" TFT LCD Monitor TM-2200MB zur Verfügung. Darüber hinaus wurden die im Folgenden beschriebenen Informationsbögen und Paper-Pencil-Tests unterschrieben bzw. bearbeitet.

Die verwendeten Materialien und Tests lassen sich entsprechend ihrem Zweck in Materialien zur Information und Aufklärung, Materialien zur Kontrolle von Störvariablen und Materialien des Experimentalparadigmas einteilen.

3.4.1 Materialien zur Information und Aufklärung

3.4.1.1 Aufklärung

Der zu unterschreibende Aufklärungsbogen (Anhang 2) umfasste eine Erklärung des Konzepts der zufälligen Zahlengenerierung. Darüber hinaus wurde unter Anderem der geplante Testablauf angekündigt, mit der Möglichkeit, die Testung jederzeit auf eigenen Wunsch abbrechen zu können.

3.4.1.2 Einwilligungserklärung

Der zu unterschreibende Einwilligungsbogen (Anhang 3) beinhaltete die Erklärung, hinreichend über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie aufgeklärt worden zu sein, sowie die Zustimmung zur Studienteilnahme zu erteilen.

3.4.2 Materialien zur Kontrolle von Störvariablen

3.4.2.1 Medizinischer Fragebogen

Der Medizinische Fragebogen (Anhang 5) erfasste die Personendaten und nahm die - an den in 3.3.2 beschriebenen Ausschlusskriterien orientierte - medizinische Vorgeschichte mittels dichotomer Fragestellungen auf. Beim Zutreffen eines der in 3.3.2 beschriebenen Ausschlusskriterien wurde von einer weiteren Studienteilnahme des Probanden Abstand genommen.

3.4.2.2 Mattis Dementia Rating Scale

Bei der Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) handelt es sich um ein von Mattis (1988) beschriebenes Bewertungssystem (Anhang 6), welches für die Erfassung von Demenzen entwickelt wurde. Es besteht aus diversen mündlich und praktisch durchzuführenden Teilaufgaben, welche insgesamt 5 verschiedene kognitive Aspekte repräsentieren: Aufmerksamkeit, Konzentration, Konstruktion, Kombinatorik und Gedächtnis. Innerhalb des Tests tauchen z.T. vergleichsweise anspruchsvolle Aufgaben auf, wobei bei deren korrekter Lösung einige einfachere Folgeaufgaben übersprungen werden können, um Zeit zu sparen. Jede Aufgabe wird mit einer bestimmten Punktzahl bewertet, insgesamt sind bis zu 144 Punkte erreichbar. Je nach Proband variiert die Testdauer zwischen rund 5

und 10 Minuten. Neben seinem Einsatz der Erfassung von Demenzen ist auch mehrfach die Möglichkeit des Screenings von prädementiellen milden kognitiven Einschränkungen beschrieben (Villeneuve et al. 2011; Pirogovsky et al. 2014). Ferner sind innerhalb der Kategorien ursachenspezifische Charakteristika beschrieben, so unterscheiden sich z.B. alzheimerbedingte milde kognitive Einschränkungen zu gesunden Probanden insbesondere in der Kategorie Gedächtnis, parkinsonassoziierte milde kognitive Einschränkungen fallen zusätzlich durch Defizite im Bereich Konzentration auf (Matteau et al. 2011). Im Rahmen der vorliegenden Studie diente die Erhebung des MDRS bei beiden Gruppen zum Ausschluss einer Demenz, um demenzassoziierte Einflüsse auf die geplanten Testungen weitgehend ausschließen zu können. Hierfür wurde ein Cut-Off-Wert von ≤ 130 Punkten festgelegt. Der Test ist für die Parkinsonerkrankung validiert (Llebaria et al. 2008).

3.4.2.3 Beck-Depression-Inventar

Unter allen Probanden wurde das Beck-Depression-Inventar (BDI) erhoben, mit dem Ziel, eine unbekannte Depression weitgehend auszuschließen. Beim BDI handelt es sich um ein weit verbreitetes Selbstbeurteilungssystem zur Erfassung der Schwere einer depressiven Symptomatik (Beck et al. 1995). Daneben eignet es sich auch als Screeningverfahren für eine depressive Neigung. Es setzt sich aus insgesamt 21 Items zusammen, welche depressionsassoziierte Aspekte des Alltags innerhalb der letzten 7 Tage erfragen, wobei der Proband unter 4 Antwortmöglichkeiten die am ehesten zutreffende wählen soll (Anhang 7). Jeder Antwortmöglichkeit ist eine Schwere von jeweils 0-3 Punkten zugewiesen, aufsummiert ergibt sich ein Gesamtscore, welcher einen Anhalt für das Vorhandensein einer depressiven Neigung gibt. So weist ein Score von 18 Punkten und mehr auf eine klinische Relevanz hin und soll in diesem Maße als Ausschlusskriterium für die weitere Testung dienen (der BDI ermöglicht keine Diagnosestellung einer Depression, da falsch-positive Ergebnisse in rund 27% der Fälle beschrieben sind). Auch bei Parkinsonpatienten wird ein Cut-Off-Wert von 18 Punkten empfohlen, sodass sich hierdurch kein Unterscheid zwischen den Gruppen ergibt (Silberman et al. 2006).

3.4.2.4 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) wurde zum Zwecke einer Erfassung der Bildungsniveaus beider Probandengruppen durchgeführt (Anhang 8). Er dient der Feststellung der prämorbidem Intelligenz, also der Intelligenz, die weitgehend unabhängig von gegenwärtigen Erkrankungen im Leben erreicht wurde (Lehrl 1999). Hierbei werden dem Probanden auf einem Bogen

diverse Wörter aus dem umgangs-, bildungs- und wissenschaftssprachlichen Bereich mit zunehmender Schwierigkeit dargeboten und pro Zeile je mit 4 weiteren, ähnlich klingenden aber sinnlosen Wörtern vermischt. Der Proband erhält die Aufgabe, das jeweils richtige Wort pro Zeile kenntlich zu machen. Für jedes eindeutig richtig zugeordnete Wort wird 1 Punkt vergeben, in der Summe ist eine Gesamtpunktzahl von 0-37 Punkten möglich. Die hierbei hauptsächlich angesprochene sprachliche Intelligenz hat eine hohe Überschneidung mit generell – der kristallinen Intelligenz, also jener Intelligenz, die als Kumulation von Wissen und Fertigkeiten aus der soziokulturellen Umgebung resultiert. Die kristalline Intelligenz ist in ihrer Leistung im Gegensatz zur fluiden Intelligenz weitgehend unabhängig von äußeren Störgrößen sowie vom Alter und repräsentiert in gewisser Weise das erreichte Bildungsniveau eines Probanden. Da das Bildungsniveau einen Einfluss auf die in unserer Studie verwendeten Testergebnisse haben kann, wurde der MWT-B verwendet, um signifikante Unterschiede zwischen den Probandengruppen ausschließen zu können.

3.4.3 Materialien des Experimentalparadigmas

3.4.3.1 Random Number Generation Task

Die Probanden führten insgesamt 2 Durchläufe des verbalen Random Number Generation Task (RNGT) à 300 Ziffern durch. Es wurde ein Antwort-Set von 9 Alternativen (Ziffern 1-9) vorgegeben. Mittels Smartphone wurde ein Takt der Frequenz von 1 Hz eingespielt, sodass ein einzelner Durchlauf bei optimalem Einhalten des Takts jeweils 5 Minuten dauerte. Bezüglich der Durchführung gab es in der Vergangenheit diverse Adaptionen, was die Frequenz, das Antwort-Set und die Gesamtzahl der aufgenommenen Items angeht (Towse 1998). Die hier verwendete Variante wurde angelehnt an die von Schulz et al. (2012) veröffentlichte Studie.

Vor Beginn der RNGT-Testung erhielten die Probanden eine standardisierte Instruktion (Anhang 9), welche Ihnen das geforderte Zufallskonzept anhand zweier Beispiele veranschaulichen sollte.

Der Proband wurde aufgefordert, nach o.g. Instruktion die spontan randomisierte Ziffernfolge im vorgegebenen Takt aufzusagen. Parallel dazu wurden die genannten Ziffern vom Untersucher am Touchscreen eingegeben, wobei sowohl das jeweilige Antwort-Element als auch seine dazugehörige Uhrzeit erfasst wurden. Hierbei war der Touchscreen vom Probanden abgewandt, sodass dieser keine visuelle Präsentation des Antwort-Sets erhält. Zur Aufnahme und Sicherung der Daten wurde ein

eigens von Schulz geschriebenes Programm – geschrieben in Python – verwendet (Abbildung 4). Nach Eingabe von 300 Ziffern erfolgt eine automatische Beendigung des Programmabschnitts.

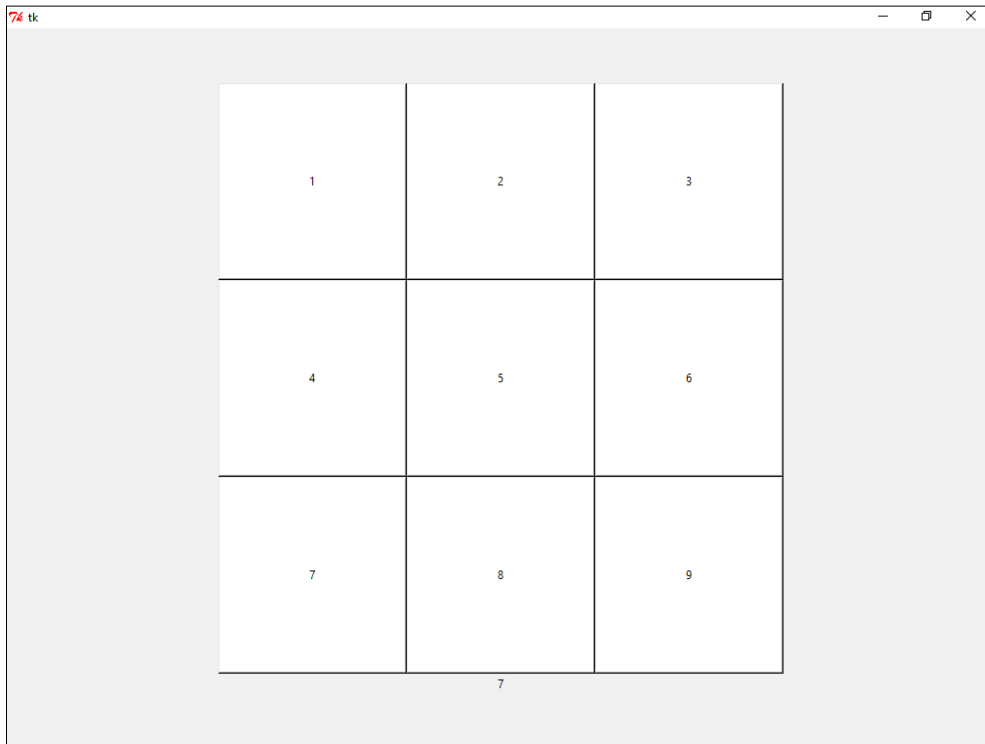


Abbildung 4: Screenshot aus dem Programmabschnitt zur Aufnahme des verbalen RNG, die vom Untersucher eingegeben wird. Der zu testende Proband hat keine visuelle Präsentation dieser Matrix

Analog zu dieser verbalen Variante des RNGT erfolgte analog bei der Kontrollgruppe die Aufnahme einer manuellen Variante. Diese wurde unter anderer Fragestellung für eine Partnerstudie durchgeführt und sei hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

Bei der Analyse wurden die in 2.1.4 und 2.1.5 beschriebenen Scores mittels eines – ebenfalls von Herrn Schulz geschriebenes – Python-Skripts berechnet. Für die von Schulz beschriebenen Scores traten im Gegensatz zum 2012 veröffentlichten Paper in der verwendeten Arbeit folgende Modifikationen hinzu: als Vorhersageparameter wurde nicht die alleinige durchschnittliche Korrektheit der Vorhersage erfasst, sondern die Stelle der tatsächlichen Ziffer innerhalb der Vorhersagerangfolge. Ein an erster

Stelle platziertes Antwortelement entspricht dabei dem wahrscheinlichsten Antwortelement innerhalb der Vorhersage, ein an zweiter Stelle platziertes Element dem zweitwahrscheinlichsten Element usw. Hierdurch konnte nochmal eine zusätzliche Abstufung für nicht-korrekt vorhergesagte Antworten realisiert werden. Es resultierte ebenfalls eine Exponentialfunktion, ähnlich der in Abbildung 3 gezeigten Kurve, deren charakteristische Parameter A, B und C berechnet wurden. A steht hierbei für den Beginn des Kurvenverlaufs an der Stelle $h = 0$, B beschreibt die Zerfallsgeschwindigkeit, mit welcher die Krümmung die Exponentialkurve dargestellt wird, C steht für die Asymptote, an welcher das näherungsweise berechnete Maximum der Exponentialfunktion besteht.

Ferner wurde die Vorhersage nicht nur in Abhängigkeit der unmittelbar vorherigen Ziffernhistorie berechnet (im Folgenden „Time“ genannt), sondern auch in Abhängigkeit der Länge des für das Vorhersagemodell zur Verfügung stehenden Ziffernsets (im Folgenden „Space“ genannt), in diesem Fall für alle 3er-Tupel. Die Hypothese hierbei war, dass längere Zifferblöcke (z.B. 300 Elemente) ein exakteres Vorhersagemodell ermöglichen, als kürzere Ziffernblöcke (z.B. 50 Elemente), es aber auch hier interindividuelle Unterschiede gibt, je nach Konzeptumfang bzw. Kreativität des Probanden.

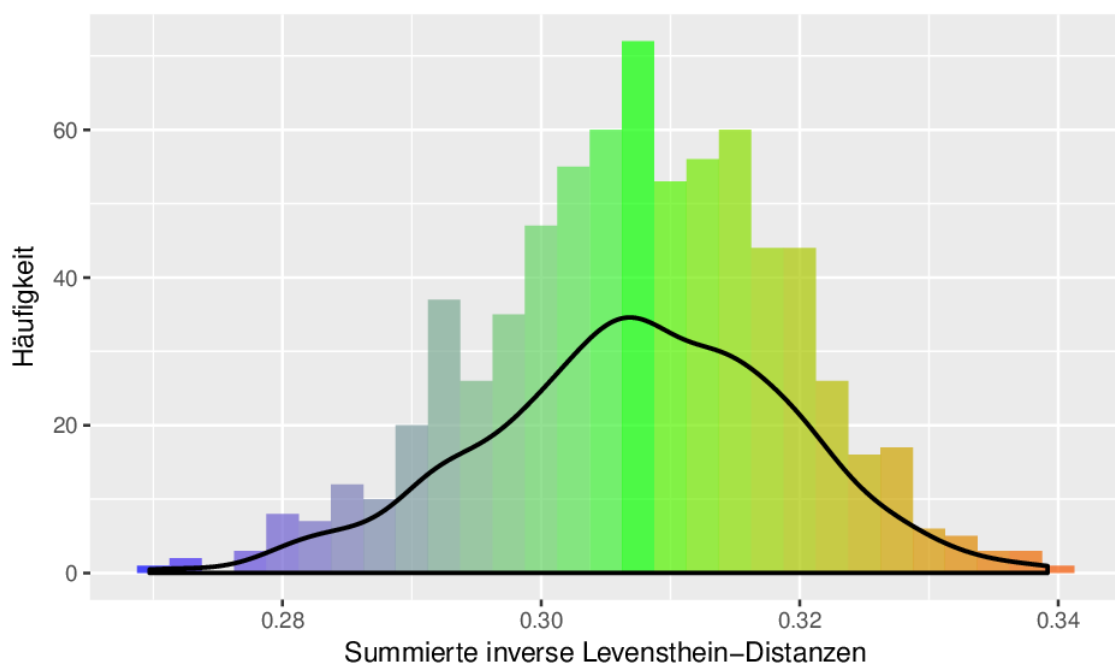


Abbildung 5: Exemplarische Verteilung der 3er-Muster Scores (aufsummierten inversen Damerau-Levensthein-Distanzen) eines Probanden. Hoch gescorte Tupel (rot) stehen für stark repräsentierte Muster, niedrig gescorte Tupel (blau) für schwach repräsentierte Muster.

Wie in 2.1.5 beschrieben wurde für jedes Muster einer bestimmten Länge n die Summe der inversen Damerau-Levenstein-Distanzen berechnet. Diese summierten Inversen entsprechen einem Zwischenschritt der Berechnung der „Time“- und „Space“-Scores, jedoch stand die Frage im Raum, inwieweit diese ggf. die individualspezifischen Musterhäufungen und -vermeidungen besser darstellen können. Die Gesamtheit dieser Scores für alle Muster der Länge n einer Folge ergibt eine bestimmte Häufigkeitsverteilung, deren Charakteristika mit in die Berechnungen einfließen. Abbildung 5 zeigt diese Häufigkeitsverteilung mit einer Dichtekurve anhand eines exemplarischen Probanden für alle möglichen 3er-Muster. Für diese individualspezifischen Kurven wurde der Durchschnitt aller Scores, die Standardabweichung, die Wölbung (Kurtosis) und die Schiefe (Skew) mit einbezogen. Darüber hinaus wurde nochmal der Durchschnitt der obersten und untersten 5% der summierten Inversen berechnet, welche die am stärksten und am schwächsten repräsentierten Muster darstellen.

3.4.3.2 Wisconsin-Card-Sorting-Test

Der Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST) ist ein weit verbreitetes Messinstrument zur Erfassung kognitiver frontallhirnassoziierter Funktionen (Drühe-Wienholt C. und Wienholt W. 1998). Hierbei werden dem Probanden 4 Symbolkarten vorgelegt, welche sich jeweils in Farbe, Symbol und Anzahl der Symbole unterscheiden. Der Proband erhält die Aufgabe, diesen Kategoriekarten ähnliche Karten nach einem dieser 3 gesuchten Merkmale zuzuordnen, wobei eine gesuchte Kategorie eine bestimmte Zeit vorhanden bleibt und bei hinreichend großer Anzahl richtiger aufeinanderfolgender Zuordnungen wechselt. Direkt nach Zuordnung erfolgt eine Rückmeldung, ob eine Karte richtig zugeordnet wurde, eine Korrektur ist nicht möglich. Die für die erfolgreiche Bewältigung der Aufgabe notwendigen Kompetenzen umfassen die Fähigkeit der Konzepterfassung, des Konzeptwechsels, des Planens von Problemlösungsstrategien sowie eine gewisse Aufmerksamkeit.

Der WCST wurde erstmals 1948 beschrieben (Grant und Berg 1948) und unterlag mit der Zeit diversen Verbesserungen und Adaptionen (Nelson 1976; Heaton R. K. 1981). Die hier verwendete Version ist als Veränderter Wisconsin Kartensortiertest bekannt und beinhaltet einige Spezifikationen (Drühe-Wienholt C. und Wienholt W. 1998). Der Test wird vom Probanden am Computer, in unserem Fall über den Touchscreen durchgeführt, die Auswertung erfolgt automatisiert durch Ausgabe eines Protokolls mit Mitschrift der Zuordnungen und der daraus berechneten Parameter. Vor Testbeginn wird dem Probanden die standardisierte Instruktion des Tests dargelegt. Das verwendete Kartenset beinhaltet 4 x 24 Karten, welche in ihrer Zuordnung gegenüber den Kategoriekarten nicht mehrdeutig sind, d.h. sie gleichen sich in maximal einem Kriterium. Die geforderten Kategorien werden in fester Reihenfolge

durchlaufen (2 x Farbe → Symbol → Anzahl), wobei die nächste Kategorie nach 10 erfolgreichen aufeinander folgenden Zuordnungen der vorherigen Kategorie erfolgt. Der Test ist nach erfolgreicher Bewältigung von 6 Kategorien oder der Zuordnung aller 96 Karten beendet.

Im Rahmen der automatisierten Auswertung werden diverse Parameter erfasst, so z.B. die Anzahl erfolgreich absolvierter Kategorien, die Anzahl der Gesamtfehler, die Anzahl der Perseverationsfehler (Fehler, deren falsch gewertetes Kriterium bereits in der vorherigen Zuordnung als falsch zurückgegeben wurde) und der Perseverationsscore (Anteil der Perseverationsfehler an der Gesamtfehlerzahl). Insbesondere die Anzahl der Perseverationsfehler hat bei der Betrachtung der Frontalhirnfunktion einen hohen Stellenwert. In Hinblick auf das erwartete Defizit striatofrontaler Projektionen bei Parkinsonpatienten mit der damit einhergehenden Einschränkung der exekutiven Funktionen soll dieser Parameter innerhalb des WCST vorrangig für die geplanten Analysen dienen.

3.4.3.3 Merkspanne / Arbeitsgedächtnis

Bei dem verwendeten Test der Zahlenwiedergabe handelt es sich um ein Messinstrument der Gedächtnisspanne sowie partiell der exekutiven Funktionen, welcher sich an dem einleitend erwähnten Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley orientiert. Die Aufgaben sind an den von Wechsler (1987) beschriebenen sog. Digit-span Tests bzw. seiner deutschen Adaption (Härting C. et al. 2000) angelehnt. Hierbei werden dem Probanden standardisierte Ziffernfolgen in zunehmender Länge verbal dargeboten (jeweils zwei Ziffernfolgen einer Länge von 2 bis maximal 8 (einfach) bzw. 9 (rückwärts, sortiert) Elementen), wobei vom Untersucher jeweils eine Ziffer pro Sekunde gesprochen wird. Anschließend soll der Proband die Ziffernfolge zunächst in identischer Reihenfolge wiedergeben, in zwei anschließenden analogen Testdurchläufen soll der Proband die genannten Ziffern (von jeweils neuen Folgen) rückwärts und schließlich aufsteigend sortiert wiedergeben. Die letzte Variante der sortierten Wiedergabe (Werheid 2002), die sog. adaptive digit-ordering-task (DOT-A) baut auf den von Wechsler beschriebenen Tests auf, dahingehend, dass sie ähnlich strukturiert bezüglich Zifferndarbietung und ansteigender Ziffernlänge ist. Diese erfordert jedoch im Gegensatz zu den anderen zwei Tests in besonderem Maße eine mentale Reorganisation der erfassten Information, weshalb sich frontallirnassoziierte Störungen mit Einschränkung der exekutiven Funktionen am frühesten in diesem Test widerspiegeln.

Ein Abbruch des Tests erfolgte, sofern bei beiden Ziffernfolgen derselben Länge ein Fehler auftrat. Es ergab sich ein Gesamtpunktwert, wobei jede richtig wiedergegebene Folge mit einem Punkt bewertet

wurde. Ferner wurde - angelehnt an Wechsler - die jeweilige Merkspanne bestimmt, welche der maximal richtig wiedergegebenen Folgenlänge entspricht.

Analog zum verbalen Arbeitsgedächtnistest erfolgte bei den Kontrollprobanden eine räumlich visuelle Variante, welche ausschließlich für eine Partnerstudie eine Rolle spielte.

3.4.3.4 Unified Parkinson's Disease Scale

Die Unified Parkinson's Disease Scale (UPDRS) ist einer der klinisch am häufigsten verwendeten Tests, wenn es um die Erst- und Verlaufsbeurteilung von Parkinson-Patienten geht (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease 2003). Er beinhaltet insgesamt vier Subtests (I-IV), welche unabhängig voneinander durchgeführt werden können, wobei sich jeder Test aus diversen Fragen, Aufgabenstellungen oder Untersuchungsbefunden zusammensetzt, anhand derer Punkte vergeben werden und aufsummiert ein Gesamtscore resultiert. Teil I dient der Beurteilung der Kognition, Teil II erfragt die Aktivitäten des täglichen Lebens, Teil III beinhaltet eine ausführliche Darstellung der Motorsymptomatik und Teil IV erfasst therapieassoziierte Komplikationen. Unter diesen Subtests ist insbesondere Teil III (Anhang 10) der klinisch am häufigsten verwendete. Ansteigende Score-Werte im klinischen Verlauf sind vielfach beschrieben. Der motorische UPDRS-Score als Äquivalent für den Krankheitsprogress wurde für eine Korrelation mit den Scores des RNGT herangezogen, da mit längerfristigem Krankheitsverlauf auch zunehmende Auffälligkeiten der exekutiven Funktionen und damit der RNGT-Testung zu erwarten sind. Im Rahmen des stationären Aufenthaltes erfolgte mindestens eine zweimalige Erhebung des motorischen Teils (III) des UPDRS, jeweils in der On- sowie in einer provozierten Off-Phase.

3.5 Ablauf

Der Testablauf ist in Abbildung 6 skizziert. Vor jeglichen Testungen erfolgten, sofern nicht bereits geschehen, die Durchführung der Aufklärung mit Unterschreiben des Aufklärungs- und Einwilligungsbogens, sowie des medizinischen Fragebogens. Anschließend wurde bei allen Probanden die Erhebung der Mattis Dementia Rating Scale sowie des Beck-Depression-Inventars durchgeführt.

		PD	Kontrolle
		Vorher: Mattis Dementia Scale, Beck Depression Inventar	
Left ↓		Verbal memory (simple, reverse, sort)	
		WCST / MWT	
		Verbal RNGT Folge 1 / 2	
		Verbal RNGT Folge 2 / 1	
			Right ↑

Abbildung 6: Schematischer Ablauf der Versuchsdurchführung

Darüber hinaus wurde die Reihenfolge der Versuchsdurchführung zur Eliminierung von im Verlauf der Testung auftretenden Ermüdungserscheinungen variiert, wie in 3.3.3 beschrieben. Bei Probanden mit einem geraden Geburtsjahr erfolgte die Testung entsprechend der Right-Folge, bei Probanden mit einem ungeraden Geburtsjahr entsprechend der Left-Folge. Die beschriebenen neuropsychologischen Testungen für diese Studie erfolgten in der On-Phase.

Ferner fanden ergänzend die bereits genannten Testungen bei den Kontrollprobanden für eine Partnerstudie statt.

3.6 Auswertung

Der geplanten Analyse ging die Erstellung der deskriptiven Statistik zur Orientierung voraus. Hierbei wurde für alle metrischen Variablen der Kolmogorov-Smirnoff zum Test auf Normalverteilung geprüft. Bei zumeist nicht gegebener Normalverteilung zwischen den Gruppen wurde eine global nicht-parametrische Auswertung durchgeführt. Für alle Tests wurde ein Grundsignifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3.6.1 Stichprobe

Zur Beschreibung des randomisierten Probandenkollektivs wurden diverse Variablen herangezogen. Für die kategorialen Parameter des Kollektivs, also das Geschlecht und die Testabfolge erfolgte die Berechnung des χ^2 -Tests nach Pearson zwischen beiden Probandengruppen - unter Angabe des jeweiligen Signifikanzniveaus. Für das Alter zum Zeitpunkt der Testung, die Gesamtpunktzahl der Mattis-Dementia-Rating-Scale, die Punktzahl des Beck-Depression-Inventars sowie die Punktzahl des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests als metrisch-skalierte Variablen erfolgte die Durchführung

des U-Tests nach Mann-Whitney zwischen beiden Probandengruppen, mit Angabe des zugehörigen Signifikanzniveaus.

3.6.2 Hauptkomponentenanalyse

Aufgrund der bevorstehenden multiplen Testungen der konventionellen in 2.1.4 und neuen, durch Schulz (2012) in 2.1.5 bzw. 3.4.3.1 beschriebenen RNGT-Scores wurde zunächst als explorativer Ansatz sowie zum Ziel der Datenreduktion eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt. In diese flossen die in Tabelle 1 genannten exemplarischen RNGT-Scores gruppenunabhängig mit ein. Es wurden die Scores des jeweils zweiten Durchlaufs verwendet, da bei dem ersten Durchlauf noch von einer gewissen Eingewöhnungszeit auszugehen war, wie vorherige Autoren vermuteten (Capone et al. 2014) und was sich in der vorliegenden Studie im Weiteren bestätigte.

Die Komponentenrotation erfolgte nach dem Varimax-Verfahren. Die Entscheidung über die Übernahme der jeweiligen Komponenten fand nach Betrachtung ihrer jeweiligen Eigenwerte statt.

Im Anschluss an die Hauptkomponentenanalyse wurde die Wertigkeit der resultierenden Hauptkomponenten für die Gruppenunterscheidung untersucht. Hierfür erfolgte für jede der resultierenden Hauptkomponenten die Durchführung des U-Tests nach Mann-Whitney, mit dem Vorhandensein eines Morbus Parkinson als Gruppenvariable.

Tabelle 1: RNGT-Scores für die Hauptkomponentenanalyse

Konventionelle RNGT-Scores	Neue RNGT-Scores (Schulz et al. 2012)
Adjacency	3er Muster Durchschnitt
Counting Score 1 u. 2	3er Muster Standardabweichung
Coupon	3er Muster Kurtosis
Phi 2 – 7	3er Muster Skew
Redundancy	3er Muster obere 5%
Repetition Gap	3er Muster untere 5%
RNG 1 u. 2	Space A – C
Rundowns	Time A – C
Runups	
Turning Point Index	

Anmerkung: Das genaue Zustandekommen der Schulz-Scores ist in 2.1.5 und 3.4.3.1 beschrieben

Für die weitere Analyse wurden mit dem Ziel der Datenreduktion nur die Komponenten verwendet, welche einen signifikanten Gruppenunterschied aufwiesen. Innerhalb der darauffolgenden Analysen wurden zusätzlich die favorisierten Scores mit den höchsten Komponentenladungen der entsprechenden Hauptkomponenten übernommen, da neben der klinischen Anwendbarkeit die Vergleichbarkeit der Scores untereinander untersucht werden sollte, insb. im Vergleich zwischen konventionellen und den von Schulz (2012) beschriebenen Scores.

3.6.3 Klinische Anwendbarkeit

3.6.3.1 Reliabilität

Anhand der zweimalig durchgeführten RNGT-Testungen wurde die Test-Retest-Reliabilität mittels des Korrelationskoeffizienten nach Spearman bestimmt. Ziel der Analyse ist die Frage der klinischen Anwendbarkeit mit einem gewünschten Korrelationskoeffizienten von $> 0,8$ (Anastasi und Urbina 1997). Darüber hinaus erfolgte über die gepaarte Stichprobe der beiden Testdurchläufe die Durchführung des Rangsummentests nach Wilcoxon, um etwaige Unterschiede zwischen beiden Durchläufen aufzudecken. Wie zuvor beschrieben, erfolgte die weitere Analyse mit den anhand der Hauptkomponentenanalyse favorisierten Variablen.

3.6.3.2 Gruppenvergleich der RNGT-Scores und etablierten neuropsychologischen Tests

Für die vorherig betrachteten Parameter ist die Frage nach Unterschieden zwischen Kontroll- und Parkinsonprobanden von Bedeutung. Diese Unterschiede wurden sowohl für die favorisierten RNGT-Scores des zweiten Testdurchlaufs als auch für die exemplarischen Exekutiv-Parameter der bereits eingangs genannten etablierten neuropsychologischen Tests untersucht. Bei den exemplarischen Parametern der etablierten neuropsychologischen Tests handelt es sich für die Arbeitsgedächtnistests um die Gesamtpunktzahl der in 3.4.3.3 genannten einfachen, rückwärtigen und sortierten Ziffernwiedergabe. Für den Wisconsin-Card-Sorting-Test wird die Anzahl der erfolgreich absolvierten Kategorien sowie die Anzahl der Perseverationsfehler analog zu Peters et al. (2007) herangezogen. Zur Testung auf Gruppenunterschiede erfolgte die Durchführung des U-Tests nach Mann-Whitney, sowie die Berechnung des Cohen's d zur Bestimmung der Effektstärke. Die Berechnung des Cohen's d erfolgte nach der Hedges-Korrektur. Bei mehrmaliger Testwiederholung erfolgt eine Anpassung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni.

3.6.3.3 Zusammenhang zwischen RNGT-Scores und etablierten neuropsychologischen Tests

Bei der Frage nach einer klinischen Anwendbarkeit der RNGT-Scores ist die Vergleichbarkeit mit den gängigen klinischen Tests zur Beurteilung exekutiver Funktionen von Interesse. Zu diesem Zweck wurden die favorisierten RNGT-Scores des zweiten Testdurchlaufs mit den bereits in 3.4.3.2 und 3.4.3.3 genannten Exekutiv-Parametern der etablierten neuropsychologischen Tests gegenübergestellt und auf Korrelation getestet. Hierbei erfolgte die Bestimmung des jeweiligen Korrelationskoeffizienten nach Spearman unter Angabe des zugehörigen Signifikanzniveaus.

3.6.3.4 Kognitiver und Motorischer Zusammenhang

Der Zusammenhang zwischen motorischem und neuropsychologischem Defizit im Rahmen des Morbus Parkinson (Mortimer et al. 1982) konnte anhand des vorliegenden Studiendesigns ebenfalls auf Nachvollziehbarkeit getestet werden. Hierzu wurden analog zu 3.6.3.3 die favorisierten RNGT-Scores mit jedem, bei den Parkinson-Probanden erhobenen Werten für die motorische Unified Parkinson Disease Rating Scale (on und off) der Parkinson-Probanden korreliert. Da die Zielgrößen Motorik und Kognition in diesem Fall weiter auseinander gehen und auch eine gewisse Altersabhängigkeit insb. des UPDRS zu erwarten ist, erfolgte für diese Analyse eine partielle Korrelation mit Festlegung des Alters als Kontrollvariable.

3.6.3.5 Diskriminationsfähigkeit der verschiedenen Verfahren

Mit dem Ziel, die Random Number Generation Task als klinisches Werkzeug für dysexekutive Störungen bzw. andere kognitive Muster bei Parkinsonpatienten nutzen zu wollen, war die Frage der Diskriminationsfähigkeit der favorisierten Parameter von Interesse. Das Design der vorliegenden Studie eignete sich nur bedingt, um diese mittels einer ROC-Kurve darzustellen, da die RNGT-Scores in erster Linie kognitive Phänomene untersuchen, während als Diskriminationsvariable lediglich das Vorhandensein eines Morbus Parkinson zur Verfügung stand. Dennoch dienen die Parkinson-Probanden aus o.g. Gründen als exemplarische Kohorte für exekutive Funktionsstörungen, ein gewisser Zusammenhang ist zu erwarten. Die aus der ROC-Analyse resultierenden Ergebnisse dienen damit nicht etwa einer Normierung bzw. exakten Einschätzung eines diagnostischen Verfahrens, sondern lediglich der Vergleichbarkeit der betrachteten Parameter untereinander.

Zum Zweck der Datenreduktion wurden für die ROC-Analyse die innerhalb der vorangegangenen Testungen am stärksten favorisierte Parameter herangezogen - aus der RNGT-Testung, den Arbeitsgedächtnistests sowie dem Wisconsin-Card-Sorting-Test.

3.6.4 Software

Die statistische Auswertung wurde mit der Software SPSS 19 für Windows von IBM (<http://www-01.ibm.com/software/de/analytics/spss/>) durchgeführt. Ein Teil der deskriptiven Statistik sowie ein Teil der Abbildungen wurden mit der Software R Version 3.2.3 (<https://www.r-project.org/>) erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Stichprobe

An der vorliegenden Studie nahmen nach Anwendung der in 3.3.2 genannten Ausschlusskriterien 75 Studienteilnehmer im Alter von 41 bis 75 Jahren teil. Das mittlere Alter betrug für die Gruppe der Kontrollprobanden 56,0 Jahre (Standardabweichung (SD) \pm 7,2 Jahre), für die Gruppe der Parkinson-Probanden 59,6 Jahre (SD \pm 9,3 Jahre). Alle Teilnehmer waren frei von neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen (bis auf Morbus Parkinson innerhalb der Parkinson-Gruppe) entsprechend der in 3.3.2 genannten Ausschlusskriterien.

Tabelle 2 zeigt die soziodemographischen Daten beider Probandengruppen. Im χ^2 -Test zeigte sich bzgl. der Geschlechtsverteilung kein signifikanter Gruppenunterschied ($p > 0,05$), jedoch wurde ein signifikanter Unterschied des Alters aufgedeckt. Die Parkinson-Probanden waren im Mittel älter als die Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

Tabelle 2: Übersicht der soziodemographischen Daten zwischen Kontroll- und Parkinsonprobanden

	Kontrolle	Parkinson	χ^2	p-Wert
Probandenzahl	40	35	--	--
Geschlecht				
männlich	20	23	1.884	.17
weiblich	20	12		
			Mann-Whitney-U Z-Wert	p-Wert
Alter (M \pm SD)	56.0 \pm 7.2	59.6 \pm 9.3	-2.031	.042*
* $p < 0.05$				

Anmerkung: Alter in Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung), Absolute Häufigkeiten des Geschlechts

Tabelle 3 zeigt die absoluten Häufigkeiten der Testreihenfolge, sowie die Punktzahlen für die Mattis Dementia Rating Scale, das Beck Depression Inventar und den Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Testabfolge, jedoch ergaben sich hochsignifikante Gruppenunterschiede in den beiden Ausschlusstests: die Parkinson-Probanden erreichten im Mittel einen niedrigeren Wert der Mattis-Dementia-Rating-Scale und einen höheren Wert des Beck-Depression-Inventars (jeweils $p < 0,001$). Ferner erreichten die Parkinson-Probanden eine niedrigere Punktzahl des Mehrfachwahl Wortschatz-Intelligenztests mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Ergebnisse

Tabelle 3: Übersicht der Testabfolge sowie der Ergebnisse der Ausschluss- und Parallelisierungsparameter

	Kontrolle	Parkinson	X ²	p-Wert
Testabfolge				
Left	12	19	1.321	.25
Right	18	16		
			Mann-Whitney-U Z-Wert	p-Wert
Mattis (M ± SD)	142.8 ± 1.0	139.3 ± 3.1	-4.974	<.001**
BDI (M ± SD)	3.4 ± 3.3	7.9 ± 5.0	-4.021	<.001**
MWT-B (M ± SD)	32.6 ± 2.8	30.7 ± 4.0	-2.295	.022*

* p < 0.05
** p < 0.001

Anmerkung: Absolute Häufigkeit der Testabfolgen. Unter Testabfolge ist die Reihenfolge der Testungen entsprechend dem Schema unter 3.5 zu verstehen. In die Kohorte der Kontrollprobanden wurden 10 Probanden mit einbezogen, deren Testungen vor Festlegung des in 3.5 genannten Ablaufs durchgeführt wurden und keiner spezifischen Testabfolge unterlagen. Mattis: Mattis-Dementia-Rating-Scale Gesamtpunktzahl, BDI: Beck Depression Inventar Punktzahl, MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Punktzahl - jeweils Mittelwert ± Standardabweichung.

4.2 Hauptkomponentenanalyse

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Hauptkomponentenanalyse entsprechend der in 3.6.2 genannten Kriterien dargestellt.

Abbildung 7 zeigt die initialen Eigenwerte der jeweiligen Hauptkomponenten. Nach Betrachtung dieser wurde sich auf die Übernahme der ersten vier Hauptkomponenten geeinigt, deren initiale Eigenwerte von 10,50 bis 1,39 reichten.

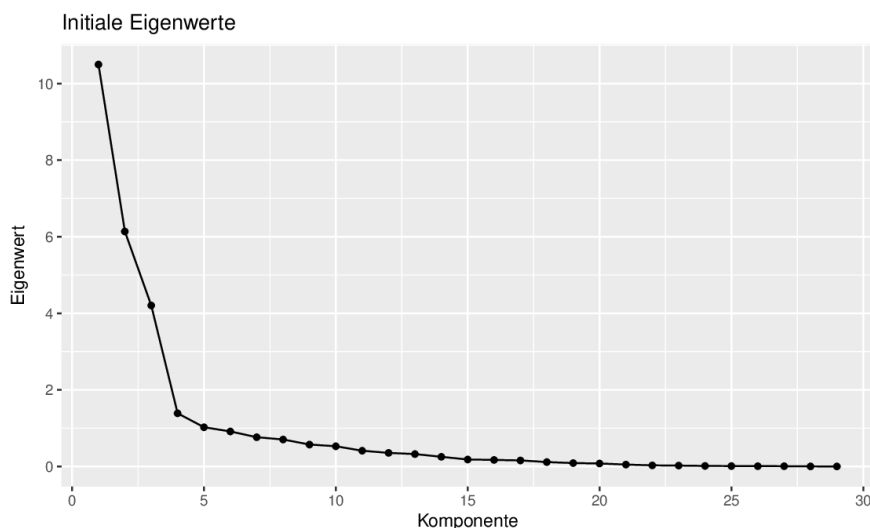


Abbildung 7: Eigenwerte aller extrahierten Komponenten

Tabelle 4 zeigt die Charakteristika sowie die entsprechenden Ladungen aller Variablen für die 4 gewählten Hauptkomponenten nach Rotation. Analog zu Towse (1998) ließ sich eine Systematik der einzelnen Komponenten erkennen, nach welcher diese benannt wurden. Im Folgenden werden die relevanten Ergebnisse jeder Hauptkomponente beschrieben.

Die erste Komponente, welche 26,2% der Gesamtvarianz des vorliegenden Datensets erklärte, repräsentiert die Seriation. Auf dieser Komponente lud der Turning Point Index am höchsten mit einer Komponentenladung von -0,929, es folgte die Adjacency mit einer Ladung von 0,908. Neben den weiter folgenden bereits z.T. von Towse beschriebenen Scores, ordneten sich die von Schulz beschriebenen Variablen der 3er Muster Kurtosis mit einer Ladung von 0,742 und die 3er Muster Skew mit 0,678 ein. Time B, welcher die Stagnationsgeschwindigkeit der Vorhersagerate in Abhängigkeit der bekannten Länge der Zifferanalyse repräsentiert, ordnete sich innerhalb der Seriationskomponente mit einer Ladung von -0,627 am niedrigsten ein.

An zweiter Stelle steht die Komponente der kurzen Repetitionen, welche 24,0% der Varianz erklärte. Die hier führende Variable war der 3er Muster Durchschnitt der inversen Damerau-Levensthein-Distanzen (vgl. 3.4.3.1) mit einer Komponentenladung von 0,940. Es folgten die bereits von Towse beschriebenen Phi-Indices 2,4 und 3. Anschließend ordneten sich die von Schulz beschriebenen Parameter Time und Space C-Parameter ein, welche den asymptotischen Betrag der Vorhersagekurve in Abhängigkeit von bekannter Zifferhistorie und Länge zuvor analysierten Ziffernsatzes repräsentieren. Weiterhin folgten die Parameter Time und Space A, welche den Startpunkt der Vorhersagekurven repräsentieren, beide mit einer Faktorladung von 0,688. Bei beiden Time- und Space-Parametern (jeweils A und C) fand sich davon ab eine erhöhte Komponentenladung innerhalb der Seriationskomponente, betragsmäßig zwischen 0,548 und 0,414.

Die dritte Komponente repräsentiert die Variablen des Cycling und erklärte 19,3% der Gesamtvarianz. Am höchsten lud die Redundancy mit 0,973, an zweiter Stelle standen die unteren 5% der 3er Muster Scores mit -0,968. Es folgte die Standardabweichung der 3er Muster Scores mit einer Komponentenladung von 0,924. Ferner ordneten sich hier der Coupon-Durchschnitt, die analog oberen 5% der 3er Muster Scores, sowie der Repetition-Gap-Durchschnitt ein. Für die oberen 5% der 3er Muster Scores fand sich eine erhöhte Faktorladung von 0,520 innerhalb der 2. Hauptkomponente.

Ergebnisse

Tabelle 4: Resultat der Hauptkomponentenanalyse mit Darstellung der 4 führenden Hauptkomponenten. Dargestellt sind die Eigenwerte, die erklärte Einzel- und Summationsvarianz der Komponenten sowie ihre zugehörigen Komponentenladungen.

	Komponente			
	1. Seriation	2. Repetition kurz	3. Cycling	4. Repetition lang
Eigenwert	10.50	6.14	4.21	1.39
Varianz in %	26.18	24.05	19.32	7.11
Kumulierte Varianz in %	26.18	50.23	69.54	76.66
TPI	-.929		.123	
Adjacency	.908			.160
Runups Durchschnitt	.902	.188		
CS 1	.880			.125
RNG	.847	.337	.326	
3er Muster Kurtosis	.742	.155	-.243	-.247
Rundowns Durchschnitt	.690	.284		.172
3er Muster Skew	.678		.436	-.293
RNG 2	.663	.329	.442	
Time B	-.627	-.245	-.365	
3er Muster Durchschnitt	.104	.940		
Phi 2	.123	.887	.136	
Phi 4		.839	-.139	
Phi 3		.820		
Time C	-.460	-.804		-.272
Space C	-.548	-.749	-.117	-.240
Time A	.414	.688	-.453	.276
Space A	.415	.688	.260	.195
Phi 5		.570	-.398	.236
Space B		-.515	-.322	
Redundancy			.973	
3er Muster Bottom 5%			-.968	
3er Muster SD	.161	.295	.924	
Coupon Durchschnitt		-.201	.757	-.347
3er Muster Top 5%	.325	.520	.753	-.153
Repetition Gap	.122	.340	-.513	.394
Phi 7		.158	-.231	.716
Phi 6		.344	-.306	.681
CS 2	.475	.303	-.105	-.483

Anmerkung: Die vorliegende Hauptkomponentenanalyse wurde mittels Varimax-Rotation erstellt. Komponentenladungen unter 0,1 wurden in der Darstellung nicht berücksichtigt. TPI: Turning Point Index, CS 1 u. CS 2: Counting Score 1 u. 2, RNG u. RNG 2: Evans Score 1 u.2

Ergebnisse

Die vierte Komponente steht für die langen Repetitionen und erklärte 7,1% der Gesamtvarianz. Hierunter fielen die Phi-Scores 6 und 7 sowie der Counting-Score in 2er Schritten.

Insgesamt deckten die 4 Hauptkomponenten 76,6% der Varianz des vorliegenden Datensets ab.

Im Folgenden wurden die extrahierten Hauptkomponenten in Bezug auf Unterschiede zwischen Parkinson- und Kontrollprobanden analysiert, welche in Abbildung 8 veranschaulicht sind.

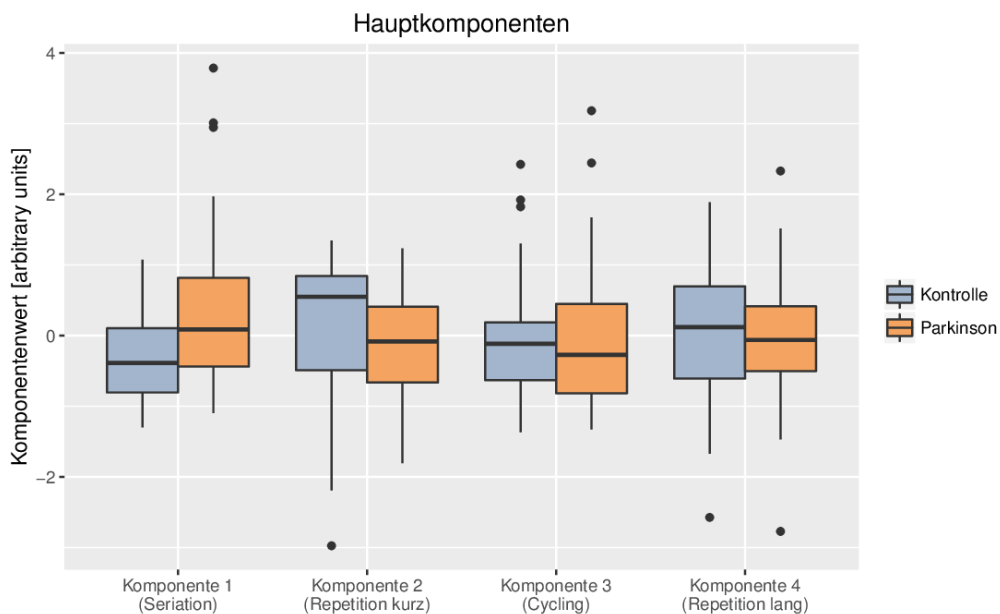


Abbildung 8: Darstellung der 4 aus der Hauptkomponentenanalyse extrahierten Komponenten in Abhängigkeit der Gruppe.

Tabelle 5 zeigt die statistische Auswertung der Gruppenunterschiede für die 4 Hauptkomponenten. Der Mann-Whitney-U-Test ergab einzig für die Seriationskomponente einen signifikanten Unterschied zwischen Parkinson- und Kontrollprobanden ($z = -2,99$, $p = 0,003$). Unter der Korrektur nach Bonferroni resultierte bei den 4 Testungen ein Signifikanzniveau von $p = 0,0125$. Die Seriationskomponente zeigte mit $d = 0,83$ eine hohe Effektstärke. Alle anderen Komponenten wiesen eine weniger als geringe Effektstärke auf ($d < 0,2$).

Die bislang aufgeführte Datenanalyse war Grundlage für das weitere statistische Vorgehen. Da einzig die Seriationskomponente sowohl signifikante Gruppenunterschiede als auch eine hohe Effektstärke aufwies, wurde lediglich diese für die weiteren Betrachtungen herangezogen.

Tabelle 5: Gruppenunterschied der 4 extrahierten Hauptkomponenten mit dem U-Test nach Mann-Whitney, Z-Wert und zweiseitiges Signifikanzniveau, Darstellung der Effektstärke mittels Cohen's d nach Hedges Korrektur.

	Mann-Whitney-U	Z-Wert	p	Cohen's d ^a
1. Komponente (Seriation)	315.0	-2.99	,003*	-0,828
2. Komponente (kurze Repetition)	439.0	-1.42	,156	0,199
3. Komponente (Cycling)	525.0	-.33	,742	-0,037
4. Komponente (lange Repetition)	507.0	-.56	,578	0,081
* p < 0,0125 (Korrektur nach Bonferroni)				
^a korrigiert nach Hedges				

Wie in 3.6.2 beschrieben, wurden neben der Hauptkomponente auch die dieser zugehörigen RNGT-Scores in die weitere Analyse mit eingebunden. Zwecks Datenreduktion wurden jeweils nur die beiden am höchsten - innerhalb der Seriationskomponente – geladenen Scores, sowohl von Schulz als auch von den konventionellen Scores, übernommen. Damit ergaben sich folgende Variablen zur weiteren Analyse:

- Turning Point Index
- Adjacency
- 3er Muster Kurtosis
- 3er Muster Skew
- 1. Hauptkomponente (Seriation)

4.3 Klinische Anwendbarkeit

4.3.1 Reliabilität

Im Folgenden sind die Ergebnisse für die Test-Retest-Reliabilität innerhalb der zweimalig durchgeführten Testungen beschrieben. Tabelle 6 zeigt den Korrelationskoeffizienten nach Spearman für die jeweiligen Scores sowie die Ergebnisse des Wilcoxon-Rangsummentests für die gepaarte Stichprobe, welcher auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden jeweiligen Ziffernfolgen testete, zusätzlich sind dessen p-Werte für eine zweiseitige Testung mit angegeben.

Die Korrelationsanalyse nach Spearman ergab für alle 5 Variablen eine hochsignifikante Korrelation mit $p < 0,001$. Einzig Adjacency zeigte hierbei mit 0,84 einen Korrelationskoeffizienten von über 0,8.

Ergebnisse

Der Rangsummentest nach Wilcoxon zeigte für die erste Testung hochsignifikant niedrigere Werte des Turning-Point-Index ($z = -4,27$, $p < 0,001$), sowie hochsignifikant höhere Adjacency-Werte ($z = -3,90$, $p < 0,001$). Ferner zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Testungen für die 3er Muster Kurtosis ($z = -2,70$, $p = 0,007$). Für die 3er Muster Skew sowie die Seriationskomponente ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

Tabelle 6: Intrakorrelation der jeweiligen Variable innerhalb der zweifach durchgeführten Testungen, Angabe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman und dessen Signifikanzniveau, Wilcoxon Rangsummentest zwischen beiden Testungen mit Angabe des zugehörigen p-Wertes.

	Spearman	M \pm SD Folge A	M \pm SD Folge B	Wilcoxon-Test Z-Wert	p
TPI	.773**	0.79 \pm 0.12	0.83 \pm 0.12	-4.273	<.001**
Adjacency	.836**	0.36 \pm 0.10	0.33 \pm 0.10	-3.898	<.001**
3er Kurtosis	.450**	0.24 \pm 0.42	0.18 \pm 0.49	-2.702	.007*
3er Skew	.607**	-0.01 \pm 0.21	0.00 \pm 0.24	-.364	.716
Seriationskomponente	.766**	-0.001 \pm 1.04	-0.004 \pm 1.01	-.281	.779
* p < 0,05 ** p < 0,001					

Anmerkung: Die statistische Signifikanz bezieht sich auf eine zweiseitige Testung. Spearman: Rho-Korrelationskoeffizient, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, p: p-Wert für den Wilcoxon-Rangsummen-Test

4.3.2 Gegenüberstellung von RNGT-Scores und etablierten neuropsychologischen Tests

Im Folgenden werden die Ergebnisse der relevanten RNGT-Scores und der Parameter der neuropsychologischen Tests zwischen den Parkinson- und Kontrollprobanden dargestellt.

4.3.2.1 Gruppenvergleich

Tabelle 7 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen von Kontroll- und Parkinsonprobanden für die ausgewählten Variablen, die Ergebnisse des U-Tests nach Mann Whitney, sowie des Z-Werts und des zugehörigen p-Wertes für eine 2-seitige Testung. Ferner wurde Cohen's d, korrigiert nach Hedges berechnet. Abbildung 9 zeigt die Gruppenunterschiede in Form von Boxplots bildlich veranschaulicht.

Ergebnisse

Tabelle 7: Gruppenunterschiede zwischen Parkinson- und Kontrollprobanden

	M ± SD Kontrolle	M ± SD Parkinson	Mann-Whitney-U	Z-Wert	p	Cohen's d ^a
WCST Kategorien abgeschlossen	5.8 ± 0,55	4.85 ± 1.50	323.0	-3.07	0.002*	0.808
WCST Perseverationsfehler	3.53 ± 4,37	9.97 ± 8.37	228.0	-3.81	<0.001*	-0.935
Memory Test Verbal normal Punkte	10.67 ± 2,64	10.02 ± 2.23	608.5	-0.98	0.327	0.261
Memory Test Verbal reverse Punkte	8.13 ± 2,52	6.66 ± 2.26	462.0	-2.55	0.011	0.604
Memory Test Verbal sort Punkte	10.05 ± 1,97	8.4 ± 2.05	408.0	-3.14	0.002*	0.813
Adjacency	0.29 ± 0,08	0.39 ± 0.10	289.0	-4.24	<0.001**	-1.094
TPI	0.88 ± 0,10	0.79 ± 0.12	378.0	-3.28	0.001*	0.86
3er Kurtosis	0.04 ± 0,21	0.34 ± 0.65	426.0	-2.76	0.006	-0.628
3er Skew	-0.06 ± 0,15	0.08 ± 0.29	441.0	-2.60	0.010	-0.608
Seriationskomponente	-0.34 ± 0,64	0.44 ± 1.21	315.0	-2.99	0.003*	-0.828

* p < 0,005 (Bonferroni-korrigiert)
 ** p < 0,0001 (Bonferroni-korrigiert)
^a korrigiert nach Hedges

Bei 10-facher Testwiederholung wurde nach Bonferroni-Korrektur ein Signifikanzniveau von $p = 0,005$ festgelegt. Wie in Tabelle 7 zu sehen ist, schneidet innerhalb des WCST sowohl die Anzahl der abgeschlossenen Kategorien als auch die Perseverationsfehlerzahl im Gruppenunterschied signifikant mit hoher Effektstärke ab. Innerhalb der Memory Tests ist einzig die Sortierte Ziffernwiedergabe signifikant, ebenfalls mit hoher Effektstärke. Bzgl. Der RNGT-Tests stellen sich Adjacency, der TPI sowie die Seriationskomponente selbst signifikant und mit hoher Effektstärke dar, wobei einzig über alle Tests hinweg Adjacency eine hochsignifikante Gruppenunterscheidung ($p < 0,0001$) mit der höchsten Effektstärke von $d = -1,094$ erreicht. Für die übrigen Parameter ergaben sich entweder von vornherein oder aber nach Bonferroni-Anpassung keine signifikanten Gruppenunterschiede.

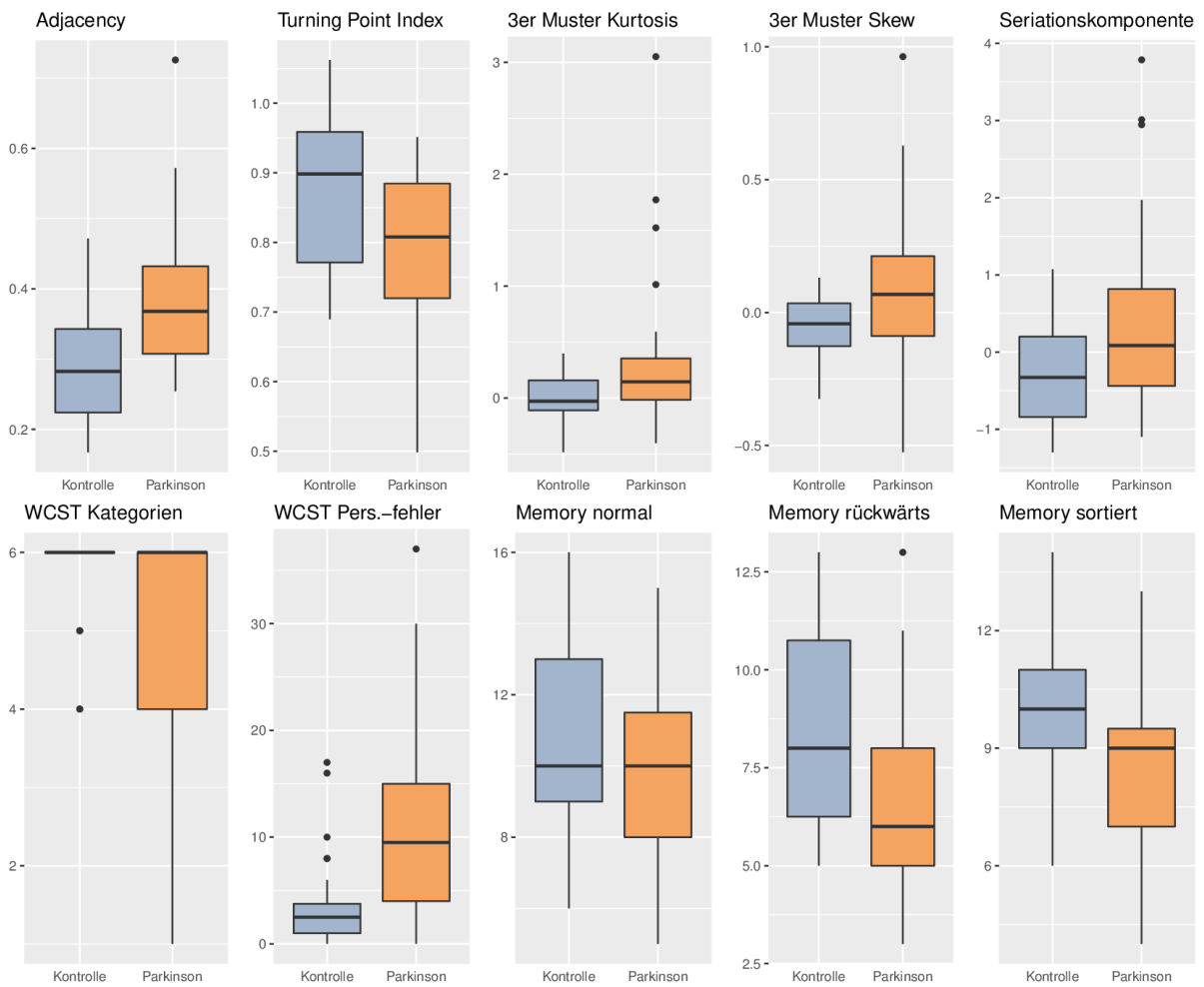


Abbildung 9: Boxplots der aufgeführten RNGT-Scores sowie der WCST- und Arbeitsgedächtnistestparameter im Gruppenvergleich zwischen Kontroll- und Parkinson-Probanden

4.3.2.2 Zusammenhänge

Die bereits oben genannten RNGT-Scores des 2. Testdurchlaufs wurden den gemessenen Exekutiv-Parametern der etablierten neuropsychologischen Tests gegenübergestellt und auf Korrelation getestet. Tabelle 8 zeigt die Korrelationskoeffizienten zwischen allen Variablen nach Spearman und deren Signifikanzniveau.

Bzüglich der Gegenüberstellung von RNGT-Scores und neuropsychologischen Tests ergaben die Interkorrelationen nach Spearman für die Adjacency hochsignifikante Korrelationkoeffizienten mit der Perseverationsfehlerzahl des WCST ($\rho = 0,42$, $p < 0,001$), mit der Punktzahl des Arbeitsgedächtnistests rückwärts ($\rho = -0,42$, $p < 0,001$), mit der Punktzahl des sortierten Arbeitsgedächtnistests ($\rho = -0,43$, $p < 0,001$), sowie eine signifikante Korrelation mit der Anzahl abgeleiteter Kategorien beim

Ergebnisse

WCST ($\rho = -0,36, p < 0,05$) und der Punktzahl des einfachen Arbeitsgedächtnistests ($\rho = -0,26, p < 0,05$). Der Turning-Point-Index korrelierte hochsignifikant mit der Punktzahl des Arbeitsgedächtnistests rückwärts ($\rho = 0,41, p < 0,001$), sowie der Punktzahl des sortierten Arbeitsgedächtnistests ($\rho = 0,38, p < 0,001$) und einfach signifikant mit der Anzahl abgeleiteter Kategorien beim WCST ($\rho = 0,28, p < 0,05$), der Perseverationsfehlerzahl des WCST ($\rho = -0,33, p < 0,05$) und der Punktzahl des einfachen Arbeitsgedächtnistests ($\rho = 0,24, p < 0,05$). Die 3er Muster Kurtosis korrelierte einfach signifikant mit der Punktzahl des sortierten Arbeitsgedächtnistests ($\rho = -0,26, p < 0,05$). Es fand sich eine signifikante Korrelation der 3er Muster Skew mit der Punktzahl des Arbeitsgedächtnistests einfach ($\rho = -0,25, p < 0,05$) und sortiert ($\rho = -0,27, p < 0,05$). Die Seriationskomponente korrelierte einfach signifikant mit der Anzahl abgeleiteter Kategorien des WCST ($\rho = -0,29, p < 0,05$), der Perseverationsfehlerzahl des WCST ($\rho = 0,35, p < 0,05$), sowie mit der Punktzahl des Arbeitsgedächtnistest rückwärts ($\rho = -0,35, p < 0,05$) und sortiert ($\rho = -0,38, p < 0,05$). Insgesamt bot die Adjacency innerhalb der RNGT-Scores die höchste Signifikanz bzw. die stärksten Korrelationskoeffizienten mit den etablierten neuropsychologischen Parametern.

Tabelle 8: Korrelationsmatrix für die Gegenüberstellung zwischen RNGT-Scores und neuropsychologischen Exekutiv-Parametern

	Adjacency	TPI	3er Kurtosis	3er Skew	Seriationskomponente
WCST Kategorien abgeschlossen	-.364*	.282*	-.109	-.195	-.291*
WCST Perseverationsfehler	.424**	-.331*	.160	.200	.347*
Memory Test Verbal normal Punkte	-.261*	.24*	-.117	-.249*	-.229
Memory Test Verbal reverse Punkte	-.417**	.406**	-.158	-.12	-.351*
Memory Test Verbal sort Punkte	-.429**	.379**	-.256*	-.273*	-.381*
* $p < 0.05$ ** $p < 0.001$					

4.3.3 Kognitiver und Motorischer Verlauf

Tabelle 9 beinhaltet die Gegenüberstellung der favorisierten RNGT-Scores mit den bei den Parkinson-Probanden erhobenen UPDRS-Scores (on und off) - in Form ihrer alterskontrollierten Korrelationskoeffizienten. Es zeigten sich ausschließlich signifikante Korrelationen bis auf die Analyse

der 3er Muster Skew und Kurtosis, also letztlich für alle Seriationsscores. Diese ergaben alle durchweg moderate Korrelationskoeffizienten von rund 0,4 bis 0,5, eine klare Überlegenheit war nicht erkennbar.

Tabelle 9: Korrelationsmatrix für die Gegenüberstellung zwischen RNGT- und UPDRS-Scores

	Adjacency	TPI	3er Kurtosis	3er Skew	Seriationskomponente
UPDRS III (motorisch) on	.556*	-.488*	.244	.240	.529*
UPDRS III (motorisch) off	.424*	-.422*	.382	.272	.398*
* p < 0,05					

Anmerkung: Partielle Korrelation mit Alter zum Zeitpunkt der Testung als Kontrollvariable

4.3.4 Diskriminationsfähigkeit der verschiedenen Verfahren

Im Folgenden sind die Ergebnisse für die durchgeführte ROC-Analyse dargestellt. Wie bereits in 3.6.3.5 beschrieben, wurden hierfür die jeweils favorisierten Variablen innerhalb des RNGT, sowie innerhalb des WCST und der Arbeitsgedächtnistests herangezogen.

Im Falle des RNGT handelt es sich dabei um die Adjacency, welche sich bei der Test-Retest-Reliabilität, bei der Testung auf Gruppenunterschiede zwischen Kontroll- und Parkinson-Probanden sowie bei der Korrelationsanalyse überlegen zeigte. Für den Wisconsin-Card-Sorting-Test wurde die Anzahl der Perseverationsfehler als repräsentativer Parameter herangezogen, welcher sowohl in der Literatur (Heaton R. K. 1981) als typischer Indikator für die Exekutivleistung beschrieben wird, als auch in der vorliegenden Analyse den signifikantesten Gruppenunterschied aufwies. Innerhalb der Arbeitsgedächtnistests wurde die Punktzahl der sortierten Ziffernwiedergabe (Digit-Ordering-Task) verwendet, welche ebenfalls sowohl von anderen Autoren Werheid (2002) als der am ehesten exekutiv fordernde Parameter beschrieben wird, als auch in der aktuellen Studie den signifikantesten Gruppenunterschied innerhalb aller Arbeitsgedächtnistests aufwies.

Abbildung 10 zeigt die ROC-Kurve dieser 3 resultierenden Parameter, mit dem Vorhandensein eines Morbus Parkinson als gewählter Diskriminationsvariable. Tabelle 10 beinhaltet die berechnete Fläche für jede der 3 Kurven, sowie die zugehörigen Signifikanzniveaus für die Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Morbus Parkinson.

Ergebnisse

Die Erstellung der ROC-Kurve zeigte eine hochsignifikante Diskriminationsfähigkeit, sowohl für die Anzahl der Perseverationsfehler (AUC (area under the curve) = 0,776, $p < 0,001$), als auch die Adjacency (AUC = 0,786, $p < 0,001$). Die Punktzahl des Arbeitsgedächtnistests sortiert ergab eine signifikante Diskriminationsfähigkeit (AUC = 0,683, $p = 0,008$).

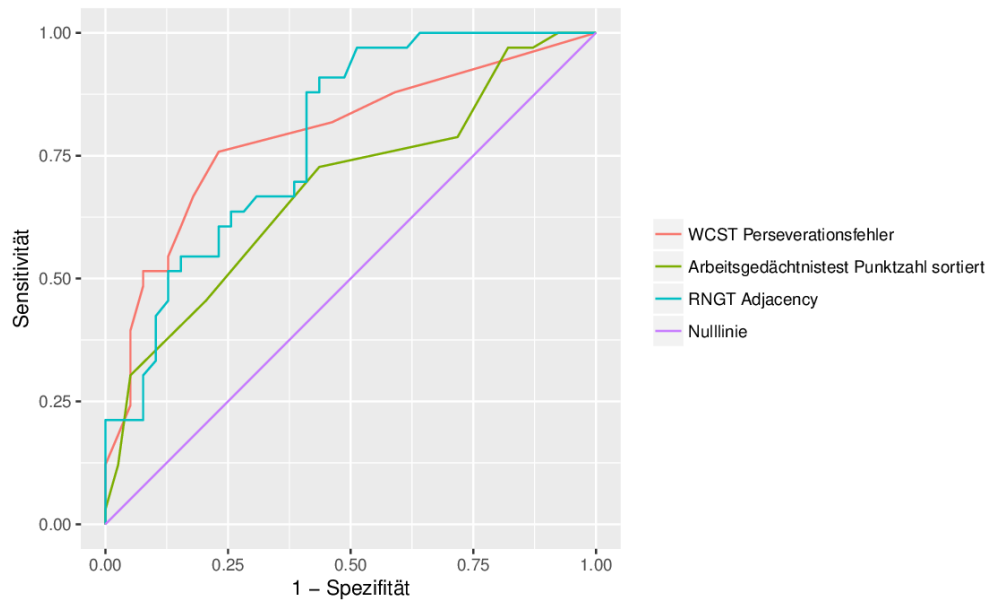


Abbildung 10: ROC-Kurve für die Diskrimination eines Morbus Parkinson, relativiert an einer mittleren Bezugslinie, welche die Unabhängigkeit von der Diskriminationsvariable beschreibt.

Tabelle 10: AUC (area under the curve) für die Variablen der verschiedenen Testverfahren

	Fläche	p
WCST Perseverationsfehler	,791	,000**
Arbeitsgedächtnistest Punktzahl sortiert	,683	,008*
RNGT Adjacency	,786	,000**
* p < 0,05 ** p < 0,001		

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie beinhaltet eine multivariate Analyse, deren relevante zu betrachtende Faktoren mittels einer Hauptkomponentenanalyse explorativ ermittelt wurden. Innerhalb dieser waren die bislang auch in der Literatur beschriebenen Komponenten des RNGT, die Seriation, die Repetition (kurz bzw. lang) sowie das Cycling reproduzierbar (Towse und Neil 1998; Peters et al. 2007). Einzig die Seriationskomponente und deren zugehörige Variablen zeigten signifikante Unterschiede zwischen Parkinson- und Kontrollprobanden, weshalb ausschließlich diese für die weiteren Berechnungen relevant waren, es erfolgte die Übernahme der anhand der Komponentenanalyse favorisierten Scores Turning Point Index (TPI), Adjacency, Kurtosis und Skew der 3er-Muster-Verteilung von Schulz sowie der Seriationskomponente selbst. Diese zeigten allesamt eine hochsignifikante Intrakorrelation innerhalb der zweimalig durchgeführten Testung, wobei die hier relevantesten Parameter, Adjacency und TPI auch hochsignifikante Unterschiede zwischen beiden Testungen im Sinne einer Performanceverbesserung aufwiesen. In Gegenüberstellung mit den exemplarischen Tests etablierter neuropsychologischer Verfahren, dem Wisconsin Card Sorting Test und den Memory Tests, ergab die Untersuchung auf Gruppenunterschiede insbesondere für Adjacency und TPI signifikante bis hochsignifikante Ergebnisse, deren Effektstärke mit den Parametern typischen Exekutiv-Parametern des WCST und der Memory-Tests vergleichbar war. In einer Korrelationsanalyse zeigte sich eine durchweg moderate Korrelation von Adjacency und TPI mit den Parametern des WCST und der Memory-Tests, insb. mit den typischen Exekutiv-Parametern. Ferner wiesen die Seriationscores allesamt eine altersunabhängig signifikant moderate Korrelation mit den unter den Parkinsonpatienten erhobenen UPDRS-Scores auf. Eine Diskriminationsanalyse mittels ROC-Kurve zwischen Adjacency als favorisiertem Score des RNGT und den favorisierten Parametern der etablierten neuropsychologischen Tests ergab eine nahezu äquivalente Diskriminationsfähigkeit mit der Perseverationsfehlerzahl des WCST sowie eine Überlegenheit gegenüber der Punktzahl der Digit-Ordering-Task. Bezüglich der von Schulz beschriebenen Scores fiel ein Großteil dieser bereits nach der Komponentenanalyse heraus, da deren Komponenten keine relevanten Gruppenunterschiede auswiesen. Die innerhalb der Seriationskomponente übernommenen Schulz-Scores Kurtosis und Skew der 3er Muster Verteilung hatten eine gewisse signifikante Unterscheidungsfähigkeit zwischen Kontroll- und Parkinson-Probanden sowie signifikante Korrelationen mit den ausgewählten neuropsychologischen Parametern. Diese waren innerhalb der o.g. Analysen im Vergleich zu den

konventionellen RNGT-Scores nachrangig. Im Folgenden wird explizit auf die einzelnen Analysen in Abhängigkeit der genannten Fragestellungen eingegangen.

5.2 Bezug zur initialen Fragestellung

Vor dem Hintergrund der zuvor erwähnten Ergebnisse waren anhand der Studie folgende Aussagen zu treffen:

- Bezüglich der Performance von Parkinson- und Kontrollprobanden bieten innerhalb des RNGT die reinen Seriationsscores das stärkste Unterscheidungskriterium.
- Ausgewählte RNGT-Scores innerhalb der Seriationskomponente, wie Adjacency, kommen bezüglich der Erfassung allgemein-exekutiver Funktionen an die Qualität der etablierten neuropsychologischen Tests heran und erfüllen potentiell, soweit getestet, die Anforderungen für ein klinisch-diagnostisches Verfahren (Retest-Reliabilität, konvergente Konstruktvalidität).
- Auch könnten diese zur quantitativen Einschätzung des Krankheitsfortschritts dienen, wie sich anhand der Korrelation mit dem UPDRS erahnen lässt.
- Die von Schulz et al. (2012) beschriebenen RNGT-Scores sind in der Frage nach dysexekutiven Störungen den konventionellen Scores unterlegen und eignen sich daher weniger zur klinischen Anwendung. Eine neue Komponente innerhalb des RNGT, welche die Schulz-Scores abdecken, fand sich nicht.

Im Weiteren werden diese Punkte ausführlich dargestellt.

5.3 Klinische Anwendbarkeit des RNGT

Die Erörterung einer möglichen klinischen Anwendbarkeit erfolgt ähnlich wie bereits von Peters et al. (2007) durchgeführt. So wird zunächst die Rolle der Hauptkomponentenanalyse nachvollzogen, im Anschluss wird den Eigenschaften der Reliabilität und Teilaspekten der Validität in Gegenüberstellung mit den etablierten neuropsychologischen Tests nachgegangen. Im Unterschied zu Peters (2007) diente die Hauptkomponentenanalyse in der vorliegenden Studie zugleich als Methode, um sich zum Zweck der Datenreduktion auf wenige relevante Variablen festzulegen, mit welchen die weiteren Analysen erfolgten.

5.3.1 Aufschlüsselung der Komponenten

In der Vergangenheit wurde des Öfteren versucht, die Scores, welche im Rahmen des RNTG erhoben werden können, nach ihrer Systematik zu sortieren. Die bereits 1994 von Ginsburg und Karpiuk beschriebenen Systematiken, die Repetition, die Seriation (z.T. auch präpotente Assoziationen genannt) und das Cycling, konnten in Folgestudien im Rahmen von Hauptkomponentenanalysen zumeist reproduziert werden (John N. Towse, Derek Neil 1998; Peters et al. 2007). Auch in der vorliegenden Studie konnten diese drei Komponenten nachvollzogen werden, wobei – ähnlich wie bei Towse (1998) – nochmal eine Differenzierung der Repetitionskomponente in kurze und lange Wiederholungen sichtbar war. Zum Vergleich ist in Anhang 11 die Hauptkomponentenanalyse von Towse (1998) dargestellt. Die Zuordnung der Variablen zu ihren am stärksten korrespondierenden Komponenten war weitgehend ähnlich, etwaige Ausnahmen fielen auf verhältnismäßig niedrig ladende Scores, welche damit eher vernachlässigbar waren. Die Übernahme der vierten Hauptkomponente war bei einem vergleichsweise niedrigen Varianzanteil von rund 7% des Datensatzes diskutabel, in Analogie zu Towse (1998) wurde diese jedoch beibehalten. Die erklärte Gesamtvarianz der vier Komponenten von 76,7% fiel in der vorliegenden Studie höher aus als die bei Towse festgestellten 66,9%. Die Einordnung der neu hinzugetretenen von Schulz (2012) beschriebenen Scores wird separat unter Punkt 5.4 erörtert.

Ein wesentlicher Unterschied zu Towse ist die Hierarchie der vier resultierenden Komponenten. In der vorliegenden Studie ist die stärkste Hauptkomponente des Datensatzes die Seriation wohingegen bei Towse das Cycling an der Spitze stand, es waren jeweils die erste und dritte Stelle vertauscht. Im Gegensatz zu Towse, welcher für seine Studie hauptsächlich junge und gesunde Probanden verwendet hat, unter denen keine kognitiven Defizite zu erwarten waren, bestand das Datenkollektiv in der vorliegenden Studie aus Parkinson-Patienten sowie gesunden Kontrollprobanden mit höherem Lebensalter. Wie die Folgetestungen ergaben, hatte einzig die Seriationskomponente die Fähigkeit, ausgeprägte Gruppenunterschiede zwischen diesen beiden Gruppen aufzuzeigen. Darin erklärt sich auch die höhere erklärte Varianz der Seriation gegenüber den anderen Hauptkomponenten. Möglicherweise fiel deshalb auch die erklärte Gesamtvarianz der vier Hauptkomponenten in der vorliegenden Studie mit 76,7% größer aus, als bei Towse (1998). Zum Vergleich: bei der von Peters (2007) beschriebenen Komponentanalyse, welche mit Schizophrenie-Patienten ebenfalls kognitive Pathologien enthielt, lag die erklärte Gesamtvarianz immerhin bei knapp 72%, wobei Peters (2007) hier auch lediglich 3 Komponenten mit einfließen ließ.

Wie bereits erwähnt, zeigte in der vorliegenden Studie lediglich die extrahierte Seriationskomponente signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen, dafür jedoch auch mit einer hohen Effektstärke. Diese Beobachtung deckt sich auch mit anderen Studien. So haben bereits Brown et al. (1998) behauptet, die exekutiven Funktionen von Parkinson-Patienten ließen sich am besten mit solchen Scores abbilden, welche Zählenden aufzeigen. Auch Spatt und Goldenberg (1993) stellten fest, dass Parkinson-Patienten höhere Zählenden als gesunde Kontrollprobanden aufweisen. Und auch bei anderen neurodegenerativen Pathologien, wie bei den bereits von Peters (2007) erwähnten Schizophrenie-Patienten zeigte einzig die Seriationskomponente Unterschiede im Vergleich auf. Zusammenschauend sind die Komponenten der RNGT-Scores weitgehend aufgeklärt und vielfach beschrieben. Für die Beurteilung der exekutiven Funktionen im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen, scheint jedoch ausschließlich die Seriation eine Rolle zu spielen. Verantwortlich hierfür ist die ebenfalls beschriebene Zentralexekutive nach Baddeley (2012), welche bei Personen mit exekutiven Funktionsstörungen eingeschränkt ist. Ihre Aufgabe ist es im Rahmen des RNGT, präpotente Assoziationen zu unterdrücken, um eine möglichst zielgetreue Ziffernfolge zu produzieren. Die anderen Komponenten und die mit Ihnen verknüpften RNGT-Scores scheinen von einem Leistungsdefizit der exekutiven Funktionen generell weniger beeinträchtigt bzw. verändert zu werden. Das Cycling, welches im Wesentlichen vom Arbeitsgedächtnis abhängt, sowie auch die Repetition, welche ebenfalls eine gewisse Inhibitionsfähigkeit in Abhängigkeit der unmittelbar zuvor gegebenen Antwort voraussetzt, scheinen zwar vom Konzept her auch gewisse Exekutiv-Funktionen zu beanspruchen, jedoch in weit geringerem Umfang als es bei der Seriation der Fall ist, welche eine ständige Aktivität der Zentral-Exekutiven voraussetzt. Hinzu kommt, dass selbst gesunde Probanden hier, wie bereits eingangs erwähnt, Abweichungen von einer absolut zufällig generierten Zahlenfolge aufweisen, was eine mögliche Differenzierung von exekutiv eingeschränkten Personen ggf. nochmal erschweren kann.

5.3.2 Test-Retest Reliabilität

Die Intrakorrelationen der anhand der Hauptkomponentenanalyse favorisierten Scores waren allesamt hochsignifikant. Allerdings fand sich einzig für die Adjacency ein für ein klinisches Testverfahren gewünschter Korrelationskoeffizient von $> 0,8$ (Anastasi und Urbina 1997). Dies verdeutlicht zum einen, dass für die Scores innerhalb der Seriationskomponente nochmal unterschiedliche Stärken der Stabilität bestehen. Zum anderen zeigt dies, dass ein einzelner Score der extrahierten Komponente im vorliegenden Fall stabiler als die Komponente selbst zu sein scheint. Andererseits wiesen sowohl die

Adjacency als auch der TPI wesentliche Unterschiede im Sinne einer Leistungsverbesserung der Seriation zwischen beiden Testdurchläufen auf. In diesem Zusammenhang ergibt sich die Frage eines Trainingseffektes, welcher in der Literatur z.T. sehr kontrovers diskutiert wird. So beschreibt Capone (2014), dass es im Zuge weiterer RNGT-Testungen zu einer Verbesserung mitunter der Seriationscores kommt, andere Autoren wie Jahanshahi (2006) hingegen konnten keinerlei Evidenz für einen Trainingseffekt im Zuge multipler RNGT-Testungen nachweisen. Im Falle der vorliegenden Studie zeigten Adjacency und TPI innerhalb des zweiten Testdurchlaufs eine hochsignifikant bessere Performance. Folgende Annahme scheint diese Erscheinung zu erklären und die vermeintlich gegenläufigen Beobachtungen beider oben genannter Autoren zu berücksichtigen: Ursächlich für die Performancesteigerung ist eine gewisse notwendige Eingewöhnungszeit. Capone (2014) hat die Aussage Jahanshahis (2006), dass kein Trainingseffekt bestünde, kritisiert, da ein Großteil seiner Studienteilnehmer den RNGT bereits zuvor durchlaufen hatten. Dies legt den Verdacht nahe, dass Performancesteigerungen nur anfangs möglich sind, solange ein Proband mit dem RNGT noch gänzlich unvertraut ist. So hat es Capone anhand der Probanden, welche den RNGT anfangs nicht kannten, nachgewiesen. So zeigten es die Probanden in dieser vorliegenden Studie, denen der RNGT bis dahin ebenfalls fremd war. Und so konnte es Jahanshahi (2006) nicht dokumentieren, da ihren multiplen Testungen mit der Frage nach einem Trainingseffekt ja bereits RNGT-Versuche bei den meisten Probanden vorausgingen. Der hier beschriebene Trainingseffekt ist daher in erster Linie als Eingewöhnung zu verstehen: Eine Verbesserung ist anfangs möglich, bis nach einer gewissen Zeit die endgültige Performance erreicht ist. Die Eingewöhnungszeit dient dazu, sich mit der ungewohnten Aufgabenstellung der zufälligen Zahlengenerierung vertraut zu machen, sich mit den Regeln (z.B. dem vorgeschriebenen Takt und dem Pool an zur Verfügung stehenden Ziffern) zu arrangieren sowie annähernd adäquate Konzeptstrategien zu entwickeln. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die in dieser Studie vorgegebene Eingewöhnungszeit nicht ausreichend war, um die Performance innerhalb der beiden Testdurchläufe konstant zu halten. Im Anschluss an die Instruktion erfolgte lediglich eine kurze Prüfung des Verständnisses der bevorstehenden Aufgabe, indem die Probanden einen kurzen Prätest ohne Aufzeichnung von rund 10-15 Ziffern in vorgeschriebenem Takt absolvierten. Diese Information könnte für zukünftige RNGT-Messungen relevant sein. Wenn multiple RNGT-Testungen beispielsweise im Rahmen einer Verlaufskontrolle durchgeführt werden sollten, müssten diese frei von längerfristigen Trainingseffekten sein, da ansonsten eine im Zuge der Eingewöhnung einhergehende Verbesserung ein etwaiges kognitives Defizit maskieren kann. Demnach sollten entweder längere Prätests oder gar, wie in der vorliegenden Studie, eine zweifache Testung à 300 Ziffern durchgeführt werden, wobei lediglich die zweite zur eigentlichen Analyse herangezogen wird. Letztlich kann nicht

sicher gesagt werden, ob im Rahmen dieser Studie im zweiten Testdurchlauf bei den Probanden bereits eine endgültige Performance erreicht wurde bzw. inwieweit hier interindividuelle Unterschiede bestehen. Dieser Frage kann endgültig nur durch Folgestudien nachgegangen werden.

Auf die Reliabilität bezogen bedeutet dies, dass die Adjacency zwar eine klinisch gewünschte Intrakorrelation mit sich bringt, jedoch im Gegensatz zu der Seriationskomponente auch einer ausgeprägten Eingewöhnungszeit unterliegt. Sollten sich diese Unterschiede zwischen beiden Testdurchläufen im Rahmen längerer Eingewöhnung eliminieren lassen, bestünde evtl. eine sogar noch höhere Retest-Reliabilität, auch in Bezug auf den TPI, welcher in der vorliegenden Studie knapp unter dem Kriterium eines Korrelationskoeffizienten von $> 0,8$ lag.

5.3.3 Gruppenunterschiede

Es erfolgte die Gegenüberstellung der RNGT-Scores mit den exemplarischen Parametern des Wisconsin-Card-Sorting-Tests sowie der Digit-Span-Tests im Gruppenvergleich. Zunächst stach innerhalb der RNGT-Scores Adjacency mit dem signifikantesten Gruppenunterschied und der höchsten Effektstärke von $d = -1,1$ hervor, an zweiter Stelle fand sich hier der TPI. Die nicht signifikant unterscheidenden 3er Muster Scores für die Kurtosis und Skew beinhalten, wenn man die Entstehung dieser Werte berücksichtigt, generell Musteraspekte aller 3er-Tupel, welche über reine Zählendenzen hinausgehen. Die verhältnismäßig höhere Gewichtung der Adjacency legt die Schlussfolgerung nahe, dass Zählendenzen bei der Beurteilung der exekutiven Funktion mittels RNGT den wesentlicheren Anteil ausmachen. Mehr noch deckt Adjacency die Häufigkeit auf- und absteigender Antwortelemente auf (vgl. Formel in 2.1.4) und beinhaltet damit neben dem Herauf- auch das Herunterzählen. Der Turning Point Index, welcher der Adjacency in Signifikanz und Effektstärke nachstand, beinhaltet nicht direkt den Nachweis von Seriation im Sinne der Aufdeckung aufeinander folgender Ziffern, sondern lediglich die Wechsel zwischen auf- und absteigenden Folgen, unabhängig vom Rangintervall zwischen den Elementen. Ähnlich wie bei der Analyse der Retest-Reliabilität zeigte sich Adjacency als spezifischer Seriationscore gegenüber der Seriationskomponente selbst als überlegen.

Innerhalb des Wisconsin-Card-Sorting-Tests hat, der Literaturlage entsprechend, die Anzahl der Perseverationsfehler mit einer Effektstärke von $d = -0,94$ das größte Gewicht. Diese ist mitunter auch im Manual (Drühe-Wienholt C. und Wienholt W. 1998) als typischer Exekutiv-Funktionsparameter beschrieben, da exekutiv-eingeschränkte Probanden hier typischerweise aufgrund eines Mangels an Flexibilität zu Wiederholungsfehlern neigen.

Bezüglich der Digit-Span-Tests fällt, ebenfalls der Literatur entsprechend (Werheid 2002), die Digit-Ordering-Task bzw. die sortierte Ziffernwiedergabe mit einer Effektstärke von $d = 0,81$ am stärksten ins Gewicht. Die sortierte Wiedergabe erfordert neben der reinen Merkfähigkeit die Fähigkeit zur höheren Manipulation. Diese Manipulationsfähigkeit wird im Rahmen dysexekutiver Störungen noch vor der reinen Merkfähigkeit beeinträchtigt, weshalb sich im Falle der vorliegenden Studie die Probandengruppen am stärksten in diesem Parameter unterscheiden.

Vergleicht man die prägnantesten Parameter der unterschiedlichen Verfahren untereinander, so zeigten diese alle eine hohe Signifikanz und Effektstärke im Gruppenvergleich. Rein quantitativ betrachtet zeigt sich Adjacency den anderen Parametern sogar geringfügig überlegen. Vor dem Hintergrund der eingangs vergleichsweise hohen Datenmenge und der damit verbundenen multivariaten Statistik ist diese Überlegenheit jedoch kritisch zu hinterfragen. In jedem Fall legen die Ergebnisse jedoch den Verdacht nahe, dass Adjacency eine nicht-unterlegene Kriteriumsvalidität gegenüber den etablierten neuropsychologischen Verfahren bietet.

5.3.4 Interkorrelation der Verfahren

Die Korrelation der RNGT-Scores mit den Parametern der etablierten neuropsychologischen Tests kann orientierend als Teilaspekt der Konstruktvalidität (konvergente Konstruktvalidität) angesehen werden. Betrachtet man die Interkorrelationen der RNGT-Scores mit den Parametern des WCST und der Digit-Span-Tests, so fällt auf, dass insbesondere Adjacency und TPI im Gegensatz zu den 3er Muster Scores durchweg mit allen Parametern mindestens auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ korrelieren. Dies steht im Einklang mit der in 5.3.3 getroffenen Aussage, dass Scores, welche primär nur Zählendenzen aufdecken, solchen Scores überlegen sind, deren Zustandekommen auf mehreren Faktoren beruht, beispielsweise den hier verwendeten Kurvencharakteristika aller 3er-Muster. Analog sind auch hier einzelne Scores, wie Adjacency und TPI der zugehörigen Komponente bezüglich der Korrelationskoeffizienten und des Signifikanzniveaus überlegen. Insbesondere Adjacency zeigte in Gegenüberstellung der „typischen Exekutivparameter“, der WCST Perseverationsfehler und Digit-Ordering-Task (sortierte Ziffernwiedergabe), mit jeweils $\rho > 0,4$ moderate Korrelationskoeffizienten. Die Studie von Peters (2007) beispielsweise deckte eine hochsignifikante Korrelation der Seriationskomponente mit dem Farbennennungsscore des Stroop-Tests auf, sowie eine signifikante Korrelation mit dem Stroop-Interferenzscore. Dies bekräftigt, dass die Inhibitionsfähigkeit der präpotenten Assoziationen beim Zustandekommen der Seriationscores eine zentrale Rolle spielt. Die

moderaten Korrelationskoeffizienten der Adjacency lassen die klinische Anwendbarkeit dieses Parameters zur Beurteilung exekutiver Funktionen als potenziell möglich erscheinen.

Analog zu den neuropsychologischen Testverfahren wurden die RNGT-Scores auch mit den UPDRS-Scores innerhalb der Parkinson-Kohorte korreliert, welche sowohl während der on- als auch der off-Phase erhoben wurden. Bis auf die 3er Muster Skew und Kurtosis zeigten alle Scores signifikante Korrelationen mit moderatem Korrelationskoeffizienten. Dies bestätigt zum einen die bereits in den Voranalysen dargestellte Relevanz und Überlegenheit der reinen Seriationsscores gegenüber den individuellen Musterscores. Zum anderen wird hierdurch die eng miteinander verknüpfte Einheit von kognitiver und motorischer Einschränkung des Morbus Parkinson (Mortimer et al. 1982) verdeutlicht. In frühen Stadien ist diese noch nicht derartig stark ausgeprägt. So konnten beispielsweise Cooper et al. (1991) keine Assoziation zwischen Kognition und motorischem Defizit an Parkinson-Probanden im frühen Erkrankungsalter nachweisen. Die hier ermittelten Ergebnisse lassen erwarten, dass sich der längerfristige Krankheitsprogress des Morbus Parkinson auch mit Hilfe der RNGT-Scores abbilden lässt. Diese Beobachtung ist besonders wertvoll, weil viele neuropsychologische Aufgaben - auch jene, die exekutive Leistungen betreffen, wie z.B. dem WCST, Tower Test und dem Trail-Making Test - eine motorische Komponente besitzen, welche mit neuropsychologischen Ergebnissen konfundiert ist. RNG-Parameter können hier als weitgehend motorisch unabhängig bewertet werden.

Zwar handelte es sich bei dem hier gewählten Verfahren lediglich um eine Querschnittsanalyse mit einer einmalig durchgeführten Testung, mit äquivalenten Korrelationen im Längsschnitt ist jedoch zu rechnen. Hieraus könnten sich die favorisierten RNGT-Parameter als zuverlässiges Instrument der Verlaufskontrolle zur kognitiven Beurteilung von Parkinsonpatienten offenbaren, eine Validierung dieser Hypothese wäre in einer separaten Längsschnittstudie zu klären.

5.3.5 Diskriminationsfähigkeit

Die Diskriminationsfähigkeit mittels ROC-Analyse ergab für Adjacency als favorisierten RNGT-Score und die WCST Perseverationsfehlerzahl nahezu gleich große AUC-Werte, die Punktzahl der Digit-Ordering-Task war bzgl. der AUC und des Signifikanzniveaus unterlegen. Da der ROC-Analyse zum einen eine starke Selektion aller Daten vorausging und zum anderen nur das Vorhandensein eines Morbus Parkinson als Diskriminationsvariable, anstelle einer exekutiven Dysfunktion zur Verfügung stand, wurde auf die Berechnung etwaiger Sensitivitäts- und Spezifitätswerte bei entsprechendem Grenzwert verzichtet. Es ergab sich anhand des vorliegenden Datensets zumindest kein Anhalt dafür, dass

Adjacency bzgl. der Diskriminationsfähigkeit gegenüber den Exekutiv-Parametern der anderen Verfahren unterlegen ist. Diese Aussage sollte jedoch aufgrund der hier stattgefundenen multivariaten Analysen nochmals geprüft werden. Für eine mögliche Folgestudie wäre eine komplexere Erfassung des kognitiven Funktionsniveaus bzw. der exekutiven Funktionen empfehlenswert. Hierbei wäre z.B. eine komplette neuropsychologische Testung denkbar, welcher unter anderem eine klare Zuordnung bzgl. des Vorhandenseins einer exekutiven Dysfunktion bzw. eines dysexekutiven Syndroms folgt.

5.3.6 Zusammenfassung der klinischen Anwendbarkeit

Im Rahmen der vorliegenden Analysen wurde mit Adjacency ein RNGT-Score gefunden, welcher sich gegenüber den anderen RNGT-Scores in den verschiedenen Kriterien überlegen oder mindestens gleichwertig zeigte. So hatte dieser die höchste Stabilität im Sinne einer Test-Retest-Reliabilität, er schnitt am besten in den Gruppenunterschieden zwischen Parkinson- und Kontrollprobanden im Sinne der Kriteriumsvalidität ab und er zeigte die höchsten Interkorrelationen mit den Exekutiv-Parametern der etablierten neuropsychologischen Verfahren. Unter der Annahme, dass die Parkinsonprobanden eine repräsentative Kohorte von Probanden mit exekutiven Einschränkungen darstellen, scheint Adjacency unter allen mit eingeflossenen RNGT-Scores der beste Score zu sein, um exekutive Funktionen als Ganzes zu messen. Dies deckt sich mit der Literaturlage, welche insbesondere die Seriationsscores als entscheidende Parameter zur Messung exekutiver Funktionen sieht (Spatt und Goldenberg 1993; Brown et al. 1998). Neu ist allerdings die Priorisierung eines einzelnen Parameters innerhalb der Seriationskomponente. Die Berechnung des Adjacency-Scores beinhaltet das einfache Verhältnis benachbarter Ziffernpaare zu allen Ziffernpaaren ohne höhere Manipulation (vgl. 2.1.4). Somit scheint sowohl das Herauf- als auch das Herunterzählen direkt benachbarter Antwortalternativen innerhalb der Seriationsscores das stärkste bislang bekannte Unterscheidungskriterium in Bezug auf dysexekutive Störungen zu sein.

Auch im Vergleich zu den etablierten neuropsychologischen Tests zeigte sich Adjacency bzgl. der Gruppenunterscheidung und der Diskriminationsfähigkeit mindestens als gleichwertig. Da hierfür lediglich das Vorhandensein eines Morbus Parkinson als Unterscheidungskriterium diene, ist keine quantitative Aussage über die Diskriminationsfähigkeit kognitiver Störungen z.B. im Sinne eines dysexekutiven Syndroms möglich. Hierfür müsste, wie bereits erwähnt, eine Folgestudie stattfinden, um mit Hilfe von umfangreicheren neuropsychologischen Verfahren auf ein solches Vorhandensein zu testen.

Es zeigte sich für Adjacency im Gruppenvergleich mit rund $d = -1,1$ zwar eine hohe Effektstärke, jedoch bedeutet dies auch, dass noch ein relativ hohes Maß an Überschneidung herrscht. Es ist fraglich, inwieweit dieser Effekt auf die Wahl des Morbus Parkinson als Diskriminationsvariable zu schieben ist oder aber Probanden tatsächlich relativ hohe interindividuelle Unterschiede aufweisen, auch unabhängig vom Vorhandensein exekutiver Störungen. Sollte Zweiteres der Fall sein, so würde dies bedeuten, dass sich der RNGT vermutlich nicht als alleiniges diagnostisches Werkzeug zur Detektion exekutiver Störungen im Sinne eines Such- oder Bestätigungstests eignet. Es würden zu hohe falsch-positiv und falsch-negative Resultate entstehen.

Ein alternatives Anwendungskonzept wäre hier, diese stattdessen als Verlaufstest zu verwenden. Eine entsprechend notwendige Stabilität von Adjacency konnte im Rahmen der Reliabilitätstestungen nachgewiesen werden. Vorausgesetzt, Probanden haben ein individuelles Performance-Niveau, welches sie aber in Wiederholungstestungen halten können, oder bei Einschränkung der exekutiven Funktion eben nicht, wäre dies ein Konzept, welches z.B. auch vielen klinisch etablierten Tumor-Markern ähnelt. Diese zeichnen sich in der Früherkennung meist durch eine mangelhafte Sensitivität und Spezifität aus, entfalten ihr Potential allerdings zur Verlaufskontrolle mit dem Ziel der Detektion einer Progression bzw. eines Rezidivs (Lamerz und Stieber 2004). Im Falle des RNGT könnte so z.B. eine Verschlechterung der Kognition gemessen werden. Ein wesentlicher Vorteil dieses Verfahrens ist, wie eingangs erwähnt und in 5.3.2 bereits diskutiert, dass der RNGT keinem längerfristigen Trainingseffekt zu unterliegen scheint. Zwar ist diese Aussage noch endgültig zu validieren, sollte sie sich aber bestätigen, könnte sich der RNGT bzw. Adjacency gegenüber anderen Verfahren zur Verlaufsmessung überlegen zeigen.

5.4 Stellungnahme der von Schulz beschriebenen Scores

Die Scores von Schulz ordneten sich in die bereits bekannten von Towse (1998) beschriebenen Hauptkomponenten ein. Eine neue Komponente im Sinne noch nicht festgestellter Charakteristika neben Seriation, Cycling und Repetition (kurz, lang) fand sich also nicht. Im Folgenden werden die verschiedenen Scores entsprechend Ihrer Einordnung innerhalb der Hauptkomponentenanalyse betrachtet. Grundsätzlich zu differenzieren sind die Parameter der Kurvencharakteristika der inversen Damerau-Levensthein-Distanzen aller 3er Muster sowie die Kurvencharakteristika der Vorhersagewahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Länge der bekannten Ziffernhistorie sowie Länge der für das Vorhersagemodell verwendeten Zifferaufnahme.

Entsprechend den bereits in den vorangehenden Ergebnis- und Diskussionspunkten festgestellten Priorisierung der reinen Seriationsscores ist zu entnehmen, dass die von Schulz beschriebenen Scores in dieser Studie nur eine nachrangige Rolle spielen. Durch die ausschließliche Verwendung der Seriationskomponente mit einer Auswahl an repräsentierenden Seriationsscores erfolgte bereits eine starke Selektion der von Schulz beschriebenen Scores. Mitunter fielen hierdurch bis auf Time B, also die Zerfallsrate der Mustervorhersagewahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Ziffernhistorie, jegliche Parameter der Mustervorhersage weg, von welchen man sich anfangs einen höheren Stellenwert erhoffte. Selbst Time B schnitt innerhalb der Seriationskomponente mit dem niedrigsten Korrelationskoeffizienten ab, weshalb dieser Parameter von der weiteren Verwendung ausgeschlossen wurde. Die beiden Scores, welche dadurch innerhalb der Kurvencharakteristika der aufsummierten inversen Damerau-Levensthein-Distanzen (im Folgenden 3er-Muster-Scores genannt) bestehen blieben, waren die Kurtosis, also Kurvensteilheit sowie die Skew, die Kurvenschiefe. Nichtsdestotrotz werden im Folgenden zusätzlich nochmal die weiteren Kurvencharakteristika beleuchtet, da ihre Korrelation mit den restlichen Hauptkomponenten zum Verständnis ihres Zustandekommens beiträgt.

5.4.1 Kurvencharakteristika der 3er Muster-Scores

In die resultierende Kurve wurden alle möglichen Tupel der Länge $n=3$ mit ihrem entsprechenden summierten Inversen der Damerau-Levensthein-Distanzen (3er-Muster-Scores) aufgetragen. Hoch gescorte Tupel standen für stark repräsentierte Muster, niedrig gescorte für niedrig repräsentierte Muster innerhalb der gesamten Ziffernfolge (siehe Abbildung 5 in 3.4.3.1).

Zunächst zeigten sich der Seriationskomponente die Kurtosis sowie die Skew mit jeweils positiver und moderat bis hoher Korrelation zugehörig. Daraus folgt, dass ein zunehmendes Seriationsbestreben eher mit einem steilgipfligen Kurvenverlauf sowie einer linkssteilen Verteilung einhergeht. Die Musterrepräsentation scheint sich bei gesteigerter Seriation also eher im Bereich des Durchschnitts zu stabilisieren bzw. ein größerer Teil der Muster sogar unterrepräsentierte Ausmaße anzunehmen. Man hätte annehmen können, dass bei Seriation eher überrepräsentierte Muster (für Tupel aufeinander folgender Elemente) im Sinne hoher 3er-Muster-Scores auftreten, dies mag auch der Fall sein, jedoch geht damit offensichtlich auch ein Repräsentationsabfall der entsprechend anderen Muster einher.

Dies erklärt auch, warum der Durchschnitt der 3er-Muster-Scores weitgehend unabhängig von Seriation zu sein scheint. Dieser hatte den höchsten Korrelationskoeffizienten für die Komponente der kurzen Repetitionen und korrelierte damit auch stark positiv mit den Phi-Indices 2 bis 4. Dies ist gut

nachvollziehbar, da ein insgesamt hoher Anteil von Repetitionen kurzer Elemente (i.S. eines hohen Phi-Index) auch hohe Scores der 3er-Muster-Scores hervorruft.

Ferner ordneten sich die Standardabweichung sowie der Durchschnitt der oberen und unteren 5% der 3er-Muster-Scores innerhalb der Cycling-Komponente mit ein. Der Begriff Cycling wurde in Analogie zu Towse (1998) verwendet, passender wäre der Begriff der Ziffernverteilung, da Redundancy als Maß für die Ziffernverteilung hier den stärksten Korrelationskoeffizienten hat. Standardabweichung und Durchschnitt der obersten 5% korrelierten jeweils positiv, der Durchschnitt der unteren 5% negativ mit der Ziffernverteilungskomponente. Grundsätzlich scheint eine zunehmende Ungleichheit der Ziffernverteilung eine größere Varianz der 3er-Muster-Scores mit sich zu führen, durch die ungleiche Verwendung der Antwort-Elemente resultieren sowohl stärker über- als auch stärker unterrepräsentierte Muster.

5.4.2 Parameter der Mustervorhersage

Wie bereits erwähnt, zeigte innerhalb der Vorhersageparameter ausschließlich Time B, also die „Zerfallsrate“ der Vorhersagewahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Ziffernhistorie, eine Zugehörigkeit zur Seriationskomponente und diese auch nur mit vergleichsweise niedrigem Korrelationskoeffizienten. Die hier gezeigte negative Korrelation lässt vermuten, dass eine erhöhte Seriationsneigung mit einem schnelleren Anstieg bis hin zur endgültigen Vorhersagewahrscheinlichkeit einhergehen (vgl. Abbildung 3). Die produzierten Zifferfolgen scheinen weniger komplex zu sein, weshalb eine entsprechende Vorhersage früher möglich scheint.

Obwohl sich die sonstigen Vorhersagescores zwar innerhalb der 2. Hauptkomponente der kurzen Repetitionen eingliedern, haben jeweils die Time- und Space Scores A und C moderate Korrelationen mit der Seriationskomponente. Insbesondere von Time und Space C, welche die Asymptoten der Vorhersagekurve und damit die maximal mögliche Vorhersagerate repräsentieren sollten, wurde initial eine Beurteilungsfähigkeit der exekutiven Funktionen erwartet, unter der Hypothese, dass ein Mangel an exekutiver Leistungsfähigkeit mit einem Anstieg individueller Musterhäufungen und damit einer erhöhten Vorhersagerate einhergeht. Diese Hypothese konnte zwar anhand der Hauptkomponentenanalyse nicht komplett verworfen werden, wurde jedoch überschätzt. Die höhere Korrelation dieser Parameter mit der Hauptkomponente der kurzen Repetitionen legt nahe, dass diese in erster Linie weniger die Exekutiv-Leistung abbilden, als erwartet.

5.4.3 Zusammenfassung der von Schulz beschriebenen Scores

Die Erstellung der von Schulz beschriebenen Parameter war ein neuer Ansatz in der Analyse zufälliger Zahlenfolgen. Die durch sie repräsentierte Quantifizierung individueller Musterhäufungen und -vermeidungen spielten für die hier betrachtete Diagnostik exekutiver Funktionen allenfalls eine untergeordnete Rolle. Die ihnen gegenüberstehenden Seriationsscores, welche ebenfalls präpotente Assoziationen aufdecken, analysieren nicht nur einen über alle Probanden hinweg einheitliches Muster. Sie sind, wie bereits von Towse (1998) beschrieben, ein alltagsbedingt derart automatisiertes Verhalten, dass ein Mangel an Inhibitionsfähigkeit im Rahmen dysexekutiver Störungen hier am stärksten ins Gewicht fällt.

5.5 Limitationen der Studie

Trotz der oben genannten Rückschlüsse auf Grundlage von teilweise hochsignifikanten Ergebnissen war diese Studie nicht grundsätzlich frei von methodischen Schwächen. Diese sollen im Folgenden erörtert werden.

5.5.1 Beurteilung der Stichprobe

Trotz der Bemühungen, die Probandengruppen hinsichtlich Alter und Geschlecht ähnlich zu strukturieren, ergaben sich hier Unterschiede, die Gruppe der Parkinsonprobanden war im Mittel signifikant älter. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund eines mit zunehmendem Alter einhergehenden Leistungsrückgangs exekutiver Funktionen relevant (Zelazo et al. 2004). Ebenso hatten die Parkinson-Probanden einen niedrigeren Bildungsstand, repräsentiert durch den erreichten Schulabschluss und die Gesamtpunktzahl des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests, welcher ebenfalls einen Einfluss auf die Testungen, etwa in Bezug auf Problemlösungsstrategien, haben kann. Der Mangel an Parallelisierung dieser beiden Aspekte kann als methodische Schwäche der vorliegenden Studie betrachtet werden, ein Einfluss dieser Störgrößen auf die Ergebnisse ist denkbar. Dennoch unterschieden sich die Gruppen in den Parametern lediglich auf einem Signifikanzniveau von $0,01 < p < 0,05$. Ferner spielt in der Studie die Vergleichbarkeit der diagnostischen Verfahren untereinander eine große Rolle, welche unabhängig von etwaigen Störfaktoren zwischen beiden Gruppen ist. Es ist nicht zu erwarten, dass die getroffenen Schlussfolgerungen der Studie einzig aufgrund eines Mangels an Parallelisierung zu verwerfen sind, vielmehr wurde allenfalls ihre statistische Aussagekraft überschätzt.

5.5.2 Beurteilung der Versuchsdurchführung

Wie bereits eingangs beschrieben, wurde dem Problem etwaiger Ermüdungserscheinungen im Laufe der Testung damit begegnet, dass die Testreihenfolge bei einem Teil der Probanden invertiert und damit eliminiert wurde. Dennoch durchliefen die Parkinson-Probanden eine kürzere Testbatterie als die Kontrollprobanden, da bei diesen der manuelle RNGT sowie der manuelle Arbeitsgedächtnistest wegfielen, wie in 3.5 beschrieben. Wenn man davon ausgeht, dass die Kontrollprobanden aufgrund längerer Testung stärkeren Ermüdungserscheinungen ausgesetzt waren, bedeutet dies, dass der reale Effekt einer niedrigeren Performance der Parkinson-Probanden sogar unterschätzt wurde.

Ferner war ein mögliches Problem bezüglich der Versuchsdurchführung, dass keine einheitliche Regelung bezüglich der Parkinson-Medikation getroffen wurde. In der Mehrzahl der Fälle wurde mit den Testungen der Parkinson-Probanden unmittelbar nach einer ihrer L-Dopa-Einnahmen, sofern verordnet, begonnen, sodass sie sich zum Beginn der Testung zumeist im unmittelbaren On-Status befanden. Dies wurde jedoch nicht als festes Schema vereinheitlicht, was auch ethische Probleme mit sich gebracht hätte. Darüber hinaus reagierten die Probanden sehr individuell bezüglich ihres Dopa-Abfalls im Laufe der Testung, sodass es im Zuge der bis zu 1 ½ Stunden andauernden Versuchsfolge zu Uneinheitlichkeiten zwischen den Probanden kommen konnte, sowohl die Motorik, als auch die Kognition betreffend. Zwar beschreiben z.B. Brown, Soliveri und Jahanshahi (1998), dass kein Effekt auf die RNGT-Performance in Abhängigkeit des Medikationsstatus bei Parkinson-Probanden nachgewiesen werden konnte, jedoch entsprach der Umfang ihrer RNGT-Testungen auch nur einem Bruchteil des Umfangs in der hier vorliegenden Studie. In jedem Fall entspricht der Datensatz einer Stichprobe von in unterschiedlichem Intervall medizierten Parkinson-Patienten, welche damit auch ein Spektrum unterschiedlicher kognitiver Leistungen abdecken. Ihre Rolle, eine Kohorte mit exemplarisch exekutiven Funktionsstörungen zu bilden, wurde jedoch in jedem Fall erfüllt.

5.5.3 Beurteilung der Auswertung

Die vorliegende Studie beinhaltete eine multivariate Analyse, deren relevante zu betrachtende Faktoren mittels einer Hauptkomponentenanalyse explorativ ermittelt wurden. Die mit ihr einhergehenden Schlussfolgerungen sind daher aufgrund der Datenmenge nicht als absolut zu betrachten, sondern sollten ggf. nochmal in Folgearbeiten verifiziert werden.

5.6 Ausblick

Es wurde gezeigt, dass ausgewählte RNGT-Scores, wie Adjacency in der Erfassung allgemein-exekutiver Funktionen potentiell an die Qualität ausgewählter neuropsychologischer Tests heranreichen bzw. diesen nicht unterlegen sind. Zum einen ist diese Grundaussage als solche nochmal aufgrund der bereits erwähnten Datenselektion zu verifizieren. Darüber hinaus bietet es sich an, in Folgestudien konkretere Parameter für eine Diskrimination festzulegen. So diene die Kohorte von Parkinsonprobanden exemplarisch als Kohorte mit exekutiven Funktionsstörungen. Da jedoch, wie in 2.2.1 beschrieben nur ein Teil der Parkinson-Patienten tatsächlich fassbare dysexekutive Störungen aufweist, bietet es sich an, stattdessen Probanden mit der neuropsychologisch gestellten Diagnose eines dysexekutiven Syndroms bzw. mittels neuropsychologisch gestellter Graduierung innerhalb der exekutiven Störungen heranzuziehen. Dies würde eine genauere Abschätzung der Gütemaße der Sensibilität und Spezifität für eine mögliche klinische Umsetzung ermöglichen.

Sollte sich beispielsweise Adjacency weiterhin als stabiler und favorisierter Parameter zur Abschätzung der exekutiven Funktionen innerhalb des RNGT zeigen, so wäre eine Vervollständigung der Untersuchung psychometrischer Eigenschaften zu erwägen. Dies beinhaltet eine exakte Ermittlung der Konstrukt- und Kriteriumsvalidität, welchen man unter Zuhilfenahme umfangreicher neuropsychologischer Tests, ggf. in oben genanntem Szenario mit neuropsychologischer Stellungnahme, nachkommen könnte. Neben der im Rahmen dieser Studie gezeigten Reliabilitätstestung im Sinne einer Test-Retest-Reliabilität wären zukünftig noch weitere Wiederholungstestungen erwägenswert, zum einen im kurzfristigen Rahmen, um der Frage nach dem kontrovers diskutierten Trainingseffekt nachzukommen. Zum anderen wären längerfristig durchgeführte Testungen bei pathologischen Probanden wie z.B. Parkinson-Patienten interessant, um eine konkrete Aussage über den RNGT als Untersuchungstechnik zur Verlaufskontrolle bei exekutiven Störungen machen zu können. Denn wie bereits erwähnt, ist eine Aufgabe der zufälligen Zahlengenerierung mit keinem festen Feedbackmechanismus und damit keinem direkt erlernbaren Bewältigungskonzept verwoben. Die Abwesenheit eines Trainingseffektes des RNGT in Verlaufsmessungen würde sie ggf. über derzeit etablierte psychologische Tests heben, deren Bewältigung für gewöhnlich an ein gewisses Konzept, eine gewisse Ordnung gekoppelt ist und damit eine gewisse Erlernbarkeit mit sich bringt.

6 Zusammenfassung

Der „Random Number Generation Task“ (RNGT) ist ein Testverfahren, welches verschiedene Aspekte der exekutiven Funktionen zur erfolgreichen Bewältigung erfordert. Bereits in den vergangenen Jahrzehnten war sie Gegenstand von klinischen- und Grundlagenstudien, wobei selbst bei gesunden Probanden Abweichungen zu computerisiert randomisierten Ziffernfolgen beschrieben wurden. So konnte über alle Probanden hinweg die Tendenz der Seriation, des Cycling, der Wiederholungsvermeidung beobachtet werden. Insbesondere der Seriation ist eine starke Abhängigkeit von den exekutiven Funktionen nachgesagt, da zur Vermeidung überrepräsentierter Seriation insbesondere die Fähigkeit zur Inhibition als aktiver Prozess und damit eine ständige Aufmerksamkeit erforderlich ist, welche nach Baddeley (Baddeley 2012) der Zentral-Exekutiven seines Arbeitsgedächtnismodells entspricht. Neben der Seriation, welche ein einheitlich über alle Probanden hinweg beschriebenes Verhaltensmuster ist, gibt es noch andere sog. „präpotente Assoziationen“, welche sich in Form individualspezifischer Musterhäufungen darstellen und ebenfalls eine aktive Inhibition erfordern. Ein von Schulz et al. (2012) veröffentlichter Algorithmus resultiert in diversen Parametern, welche zum einen diese individualspezifischen Musterhäufungen, zum anderen die Mustervorhersage auf Grundlage dieser Häufungen als neuen Ansatz beschreiben. Unter der Fragestellung einer klinischen Anwendbarkeit zur Beurteilung der exekutiven Funktionen wurden diese Parameter den etablierten Scores der Random Number Generation Task gegenübergestellt. Ziel war es, innerhalb der verschiedenen Scores einen „Favoriten“ zu finden und dessen psychometrische Eigenschaften - soweit innerhalb der multivariaten Analyse möglich - zu ermitteln und diese einigen exemplarischen neuropsychologischen Tests, wie dem Wisconsin-Card-Sorting-Test sowie Arbeitsgedächtnistests (Digit-Span- und Digit-Ordering-Tests) gegenüber zu stellen.

Zu diesem Zweck wurden 35 Probanden mit Morbus Parkinson als exemplarische Kohorte mit Einschränkung der exekutiven Funktionen (23 Männer und 12 Frauen) im Alter von 39 bis 75 Jahren, sowie 40 Kontrollprobanden (20 Männer und 20 Frauen) im Alter von 41 bis 69 Jahren getestet. Die Probanden waren frei von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen (bis auf den M. Parkinson innerhalb der Parkinson-Gruppe). Zum Ausschluss einer Demenz wurde die Mattis Dementia Rating Scale, zum Ausschluss einer Depression das Beck Depression Inventar (BDI) erhoben. Zur Veranschaulichung des Bildungsniveaus erfolgte die Durchführung des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests (MWT-B). Die Probanden durchliefen eine feste Testbatterie, welche eine zweimalige Durchführung der verbalen Random Number Generation Task beinhaltete. Die Aufzählung erfolgte mit

einem vorgegebenen Takt von 1 Hz, die genannten Ziffern wurden parallel vom Untersucher über einen Touchscreen in einem eigens hierfür in Python geschriebenen Programms eingegeben. Die verschiedenen Scores wurden im Anschluss mittels eines Python-Skripts berechnet. Ferner erfolgte die Durchführung des Wisconsin-Card-Sorting-Tests über den Touchscreen sowie des verbale Digit-Span- und Digit-Ordering-Tests. Neben diesen Tests durchliefen die Kontrollprobanden unter anderer Fragestellung auch eine manuelle Version des RNGT sowie der Arbeitsgedächtnistests und den 5-Punkte-Test, welche für die vorliegende Studie keine weitere Rolle spielen.

In einer Hauptkomponentenanalyse zeigten sich ausschließlich die Scores, welche Seriation repräsentieren in Bezug auf die Gruppenunterscheidung relevant, die von Schulz beschriebene Parameter der individualspezifischen Musterhäufungen sowie der Mustervorhersage ordneten innerhalb der Hauptkomponentenanalyse sowie auch innerhalb der folgenden Testungen nachrangig ein. Daraus lässt sich ableiten, dass individualspezifische Musterhäufungen und -vermeidungen zwar ein ebenfalls auftretendes Phänomen bei der zufälligen Zahlengenerierung sind, diese jedoch weniger anfällig für exekutive Störungen sind, als die reinen Seriationsscores und sich damit weniger für diagnostische Zwecke eignen. Zählen i.S. einer Seriation ist offensichtlich ein alltagsbedingt derart intensiv erlerntes Verhalten, dass es den bislang stärksten bekannten Automatismus bei der zufälligen Zahlengenerierung darstellt und daher auch das höchste Maß an Inhibitionsfähigkeit erfordert.

Innerhalb der etablierten Seriationsscores des RNGT kann in der vorliegenden Studie der „Adjacency“ Score hervorgehoben werden. Dieser Parameter wies eine stabile Reliabilität sowie keine nachweisbare Unterlegenheit insb. gegenüber den Exekutiv-Parametern der etablierten neuropsychologischen Tests auf. Aufgrund der den Ergebnissen vorangegangenen multivariaten Analysen ist diese Aussage nochmal in spezifischeren Folgestudien zu validieren. Ein mögliches Potential in einer Aufgabe der Zufallsgenerierung als diagnostisches Verfahren liegt in der - nach Eingewöhnung - z.Z. noch kontrovers diskutierten Abwesenheit eines Trainingseffektes, welche diese Methode für Wiederholungstestungen attraktiv machen würde.

7 Literaturverzeichnis

Abraham, Anna; Windmann, Sabine; McKenna, Peter; Güntürkün, Onur (2007): Creative thinking in schizophrenia: the role of executive dysfunction and symptom severity. In: *Cognitive neuropsychiatry* 12 (3), S. 235–258. DOI: 10.1080/13546800601046714.

Anastasi, Anna; Urbina, Sussan (1997): *Psychology testing*: New Jersey: Prentice Hall.

Azouvi, P.; Jokic, C.; Van der Linden, M; Marlier, N.; Bussel, B. (1996): Working memory and supervisory control after severe closed-head injury. A study of dual task performance and random generation. In: *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 18 (3), S. 317–337. DOI: 10.1080/01688639608408990.

Baddeley, A.; Wilson, B. (1988): Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. In: *Brain and cognition* 7 (2), S. 212–230.

Baddeley, Alan (2012): Working memory: theories, models, and controversies. In: *Annual review of psychology* 63, S. 1–29. DOI: 10.1146/annurev-psych-120710-100422.

Bar-Hillel, Maya; Wagenaar, W. A. (1991): The Perception of Randomness. In: *Advances in applied Mathematics* (12), S. 428–454.

Beck, Aaron T.; Hautzinger, Martin; Steer, Robert A. (1995): *Testhandbuch*. 2., überarb. Aufl. Bern [u.a.]: Huber (Beck-Depressions-Inventar : (BDI) / [Autoren: Aaron T. Beck & Robert A. Steer]. Martin Hautzinger ... (Bearb. der dt. Ausg.), 1).

Brown, R.G; Soliveri, P.; Jahanshahi, M. (1998): Executive processes in Parkinsons disease—random number generation and response suppression. In: *Neuropsychologia* 36 (12), S. 1355–1362. DOI: 10.1016/S0028-3932(98)00015-3.

Brugger, P.; Monsch, A.U; Salmon, D.P; Butters, N. (1996): Random number generation in dementia of the Alzheimer type: A test of frontal executive functions. In: *Neuropsychologia* 34 (2), S. 97–103. DOI: 10.1016/0028-3932(95)00066-6.

Capone, Fioravante; Capone, Gianluca; Ranieri, Federico; Di Pino, Giovanni; Oricchio, Gianluca; Di Lazzaro, Vincenzo (2014): The effect of practice on random number generation task: a transcranial

direct current stimulation study. In: *Neurobiology of learning and memory* 114, S. 51–57. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.04.013.

Ceravolo, Roberto; Pagni, Cristina; Tognoni, Gloria; Bonuccelli, Ubaldo (2012): The epidemiology and clinical manifestations of dysexecutive syndrome in Parkinson's disease. In: *Frontiers in neurology* 3, S. 159. DOI: 10.3389/fneur.2012.00159.

COOPER, JAMES A.; SAGAR, HARVEY J.; JORDAN, NIGEL; HARVEY, NORMAN S.; SULLIVAN, EDITH V. (1991): COGNITIVE IMPAIRMENT IN EARLY, UNTREATED PARKINSON'S DISEASE AND ITS RELATIONSHIP TO MOTOR DISABILITY. In: *Brain* 114 (5), S. 2095–2122. DOI: 10.1093/brain/114.5.2095.

Drechsler, Renate (2007): Exekutive Funktionen. In: *Zeitschrift für Neuropsychologie* 18 (3), S. 233–248. DOI: 10.1024/1016-264X.18.3.233.

Drühe-Wienholt C.; Wienholt W. (1998): Computergestütztes Kartensortierverfahren Manual. Frankfurt am Main: Swets & Zeitlinger B.V.

Evans, F. (1978): Monitoring attention deployment by random number generation: An index to measure subjective randomness. In: *Bulletin of the Psychonomic Society* 12, S. 35–38.

GINSBURG, N.; KARPIUK, P. (1994): Random generation: Analysis of the Responses. In: *Perceptual and Motor Skills* 79, S. 1059–1067.

Godefroy, Olivier; Azouvi, Philippe; Robert, Philippe; Roussel, Martine; LeGall, Didier; Meulemans, Thierry (2010): Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. In: *Annals of neurology* 68 (6), S. 855–864. DOI: 10.1002/ana.22117.

Grant, David A.; Berg, Esta (1948): A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. In: *Journal of Experimental Psychology* 38 (4), S. 404–411. DOI: 10.1037/h0059831.

Härting C.; Markowitsch H. J.; Neufeld H.; Calabrese P.; Deisinger & J. Kessler K. (2000): Wechsler Gedächtnistest – revidierte Fassung (WMS-R). Deutsche Adaption der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale. 1. Auflage. Bern: Hans Huber.

- Heaton R. K. (1981): A Manual for the Wisconsin Card Sorting Test. Odessa, FL: Psychological Assessment Services.
- 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. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 55 (3), S. 181–184. DOI: 10.1136/jnnp.55.3.181.
- Jahanshahi, Marjan; Saleem, T.; Ho, Aileen K.; Dirnberger, Georg; Fuller, R. (2006): Random number generation as an index of controlled processing. In: *Neuropsychology* 20 (4), S. 391–399. DOI: 10.1037/0894-4105.20.4.391.
- John N. Towse, Derek Neil (1998): Analyzing human random generation behavior: A review of methods used and a computer program for describing performance 30 (4), S. 583–591. DOI: 10.3758/BF03209475.
- Lamerz, R.; Stieber, P. (2004): Tumour markers. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 129 (50), S. 2722–2730. DOI: 10.1055/s-2004-836101.
- Lehrl, Siegfried (1999): Manual zum MWT-B. 4. Aufl. Balingen: Spitta-Verl.
- Llebaria, Gisela; Pagonabarraga, Javier; Kulisevsky, Jaime; Garcia-Sanchez, Carmen; Pascual-Sedano, Berta; Gironell, Alexandre; Martinez-Corral, Merce (2008): Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23 (11), S. 1546–1550. DOI: 10.1002/mds.22173.
- Lopez, Oscar L.; Jagust, William J.; DeKosky, Steven T.; Becker, James T.; Fitzpatrick, Annette; Dulberg, Corinne et al. (2003): Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. In: *Archives of neurology* 60 (10), S. 1385–1389. DOI: 10.1001/archneur.60.10.1385.
- Matteau, Evelyne; Dupré, Nicolas; Langlois, Mélanie; Jean, Léonie; Thivierge, Stéphanie; Provencher, Pierre; Simard, Martine (2011): Mattis Dementia Rating Scale 2: screening for MCI and dementia. In: *American journal of Alzheimer's disease and other dementias* 26 (5), S. 389–398. DOI: 10.1177/1533317511412046.
- Mattis S. (1988): Dementia rating scale: professional manual.

Mortimer, J. A.; Pirozzolo, F. J.; Hansch, E. C.; Webster, D. D. (1982): Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson disease. In: *Neurology* 32 (2), S. 133–137.

Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease (2003): The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 18 (7), S. 738–750. DOI: 10.1002/mds.10473.

Muslimovic, Dino; Post, Bart; Speelman, Johannes D.; Schmand, Ben (2005): Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. In: *Neurology* 65 (8), S. 1239–1245. DOI: 10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95.

Nelson, Hazel E. (1976): A Modified Card Sorting Test Sensitive to Frontal Lobe Defects. In: *Cortex* 12 (4), S. 313–324. DOI: 10.1016/S0010-9452(76)80035-4.

Neuringer, Allen (1986): Can People Behave " Randomly? ". The Role of Feedback. In: *Journal of Experimental Psychology: General* 115 (1), S. 62–75.

Owen, Adrian M. (2004): Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. In: *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 10 (6), S. 525–537. DOI: 10.1177/1073858404266776.

Peters, Maarten; Giesbrecht, Timo; Jelacic, Marko; Merckelbach, Harald (2007): The random number generation task: psychometric properties and normative data of an executive function task in a mixed sample. In: *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 13 (4), S. 626–634. DOI: 10.1017/S1355617707070786.

Pirogovsky, Eva; Schiehser, Dawn M.; Litvan, Irene; Obtera, Kristalyn M.; Burke, Mathes M.; Lessig, Stephanie L. et al. (2014): The utility of the Mattis Dementia Rating Scale in Parkinson's disease mild cognitive impairment. In: *Parkinsonism & related disorders* 20 (6), S. 627–631. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.03.010.

Rosenberg, S.; Weber, N.; Crocq, M. A.; Duval, F.; Macher, J. P. (1990): Random number generation by normal, alcoholic and schizophrenic subjects. In: *Psychological medicine* 20 (4), S. 953–960.

Schneider, J. S. (2007): Behavioral persistence deficit in Parkinson's disease patients. In: *European journal of neurology* 14 (3), S. 300–304. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01647.x.

Schulz, Marc-André; Schmalbach, Barbara; Brugger, Peter; Witt, Karsten (2012): Analysing humanly generated random number sequences: a pattern-based approach. In: *PloS one* 7 (7), S. e41531. DOI: 10.1371/journal.pone.0041531.

Sexton, Nicholas J.; Cooper, Richard P. (2014): An architecturally constrained model of random number generation and its application to modeling the effect of generation rate. In: *Frontiers in psychology* 5, S. 670. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.00670.

Silberman, Cláudia Débora; Laks, Jerson; Capitão, Cláudia Figueiredo; Rodrigues, Cláudia Soares; Moreira, Irene; Engelhardt, Elias (2006): Recognizing depression in patients with Parkinson's disease. Accuracy and specificity of two depression rating scale. In: *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 64 (2b), S. 407–411. DOI: 10.1590/S0004-282X2006000300011.

Spatt, J.; Goldenberg, G. (1993): Components of random generation by normal subjects and patients with dysexecutive syndrome. In: *Brain and cognition* 23 (2), S. 231–242. DOI: 10.1006/brcg.1993.1057.

Towse, J. N. (1998): On random generation and the central executive of working memory. In: *British journal of psychology (London, England : 1953)* 89 (Pt 1), S. 77–101.

Towse, John N.; Neil, Derek (1998): Analyzing human random generation behavior: A review of methods used and a computer program for describing performance. In: *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers* 30 (4), S. 583–591.

Villeneuve, Sylvia; Rodrigues-Brazète, Jessica; Joncas, Steve; Postuma, Ronald B.; Latreille, Véronique; Gagnon, Jean-François (2011): Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. In: *Dementia and geriatric cognitive disorders* 31 (3), S. 210–217. DOI: 10.1159/000326212.

Wagenaar, W. A. (1972): Generation of random sequences by human subjects: A critical survey of the literature. In: *Psychological bulletin*, S. 65–72. Online verfügbar unter <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.211.9085>.

Wechsler, D. (1987): Wechsler Memory Scale—Revised manual. San Antonio, TX.

Werheid, K. (2002): The Adaptive Digit Ordering Test Clinical application, reliability, and validity of a verbal working memory test. In: *Archives of Clinical Neuropsychology* 17 (6), S. 547–565. DOI: 10.1016/S0887-6177(01)00134-2.



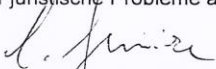
Wiegersma, S. (1982): Sequential response bias in randomized response sequences: A computer simulation. In: *Acta psychologica* 52 (3), S. 249–256. DOI: 10.1016/0001-6918(82)90011-7.

Witt, Karsten; Daniels, Christine; Schmitt-Eliassen, Julia; Kernbichler, Julia; Rehm, Stephanie; Volkman, Jens; Deuschl, Günther (2006): The impact of normal aging and Parkinson's disease on response preparation in task-switching behavior. In: *Brain research* 1114 (1), S. 173–182. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.07.055.

Zelazo, Philip David; Craik, Fergus I. M.; Booth, Laura (2004): Executive function across the life span. In: *Acta psychologica* 115 (2-3), S. 167–183. DOI: 10.1016/j.actpsy.2003.12.005.

8 Anhang

8.1 Ethik-Kommission

MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL		 A.D. 1665
ETHIK-KOMMISSION		
Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel		
Herrn PD Dr. K. Witt Frau Dr. B. Schmalbach Klinik für Neurologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel Haus 41, Arnold-Heller-Str. 3 24105 Kiel	Schwanenweg 20 D-24105 Kiel Telefon 04 31 / 597-18 09 Telefax 04 31 / 597-18 31 Datum: 7.7.2009	
AZ:	A 103/09 (bitte stets angeben)	
Studienplan:	Musteranalyse randomisiert generierter Zahlen Antrag, Informationsbogen und Einverständniserklärung – überarbeitete Version mit Schreiben vom 3.7.2009, Fragebögen	
Projektleiter und Antragsteller:	PD Dr. K. Witt, Dr. B. Schmalbach (geb.Thilo), Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Kiel	
Datum des Erstantrages:	17.12.2008/12.1.2009	
Datum des überarb. Antrages:	3.7.2009	
V o t u m		
Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben bezeichneten Versuchsplan eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft. Die Kommission stimmt darin überein, dass gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine Bedenken bestehen.		
Es wird darauf hingewiesen, dass künftig eventuell für zweckmäßig und notwendig erachtete Änderungen und Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.		
Nach Abschluß der Studie erbittet die Kommission einen „kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.		
 Prof. Dr. med. Jürgen Schaub Vorsitzender der Ethik-Kommission	 Dr. med. Christine Glinicke Geschäftsführung der Ethik-Kommission	

Anhang 1: Genehmigung der Ethik-Kommission

8.2 Aufklärung und Einwilligung

Probandenaufklärung randomisiertes Generieren von Zahlenreihen Studie

Sehr geehrter Teilnehmer,

vielen Dank erstmal, dass Sie sich für die Teilnahme an der Studie „Randomisiertes Generieren von Zahlenreihen“ entschieden haben. Mit diesem Text wollen wir Sie in Kurzform darüber aufklären, was Sie bei der Studie erwartet.

Beim randomisierten Generieren von Zahlenreihen bildet man lange Reihen aus den Zahlen 1-9, wobei man versucht, diese in einer möglichst zufälligen Abfolge aufzuzählen. Vorangegangene Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass der Mensch dabei nicht in der Lage ist, annähernd eine mathematische Zufälligkeit zu erreichen, wobei die Ergebnisse natürlich individuell variieren. Dieses Wissen könnte dafür genutzt werden, einen derartigen Test zu entwickeln, mit dem man Erkrankungen rechtzeitig erkennen kann, die mit einem Nachlassen kognitiver Fähigkeiten einhergehen (z.B. Parkinson oder Demenz).

In dieser Studie untersuchen wir eine neuartige Methode, diese Zahlenreihen auszuwerten. Um bestimmte Aussagen treffen zu können, werden wir die Ergebnisse außerdem mit anderen neuropsychologischen Scores vergleichen. Dafür möchten wir noch weitere Testungen bei Ihnen durchführen, mit denen wir u.a. Ihr Arbeitsgedächtnis und Ihre kognitive Flexibilität untersuchen. Der Durchlauf dieser Testungen findet einmalig statt und nimmt ungefähr zwei Stunden in Anspruch.

Die neuropsychologische Testung besteht aus folgenden Anteilen

- Sie sollen insgesamt zweimal lange zufällige Reihen aus den Zahlen 1-9 aufzählen (jeweils bestehend aus dreihundert Zahlen). Das gleiche machen Sie noch mal manuell am Bildschirm
- Um das Arbeitsgedächtnis zu untersuchen, sollen Sie sich Zahlen merken und nachsprechen. Auch diesen Teil der Testung führen Sie noch mal in ähnlicher Form am Bildschirm durch.
- Sie sollen am Bildschirm Karten mit bestimmten Symbolen und Farben sortieren.
- Sie sollen in einer zeitlichen Begrenzung möglichst viele unterschiedliche Muster nach bestimmten Vorgaben zeichnen.
- Wir führen mit Ihnen einen Test ihres Wortschatzes durch.
- Um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, sollen sie Fragen zu Ihrer Stimmung, Ihrer gesundheitlichen Vorgeschichte sowie Ihrer schulischen Bildung beantworten.
- Und wir testen mit ein paar Fragen und kleinen Aufgaben Ihre Orientierung, um eine bestehende Demenz auszuschließen.

Sie können die Untersuchung jederzeit ab- oder unterbrechen. Die Ergebnisse und die Teilnahme an diesen Untersuchungen haben keinen medizinisch diagnostischen Wert. Ihre Daten und Testergebnisse werden selbstverständlich vertraulich behandelt.

Gez. Prof. Dr. med. K. Witt
(Leitender Oberarzt der Klinik für Neurologie)

gez. S. Baier und B. Böhme
(Doktoranden)

Ich stimme zu, mich an der Studie „Randomisiertes Generieren von Zahlenreihen“ zu beteiligen.

Kiel, den



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein, Klinik für Neurologie,
Campus Kiel, Schittenhelmstr. 10, D – 24105 Kiel

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein
Campus Kiel

→ **Klinik für Neurologie**
Direktor Prof. Dr. med. G. Deuschl

Einwilligungserklärung

zu der Studie

Randomisiertes Generieren von Zahlenreihen

Über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie bin ich aufgeklärt worden. Ich habe den Informationsbogen gelesen und verstanden. Alle Fragen zu dieser Studie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin mit der Teilnahme an dieser Studie einverstanden. Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von Daten entsprechend des Informationsbogens einverstanden.

Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der klinischen Prüfung meine Daten zur Auswertung der Ergebnisse in anonymisierter Form verwendet werden. Alle im Rahmen dieser Studien erhobenen Daten werden strikt vertraulich gemäß dem Datenschutz behandelt.

Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie. Eine Kopie dieser Einwilligung und eine Kopie des Informationsbogens habe ich erhalten.

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des aufklärenden Arztes

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Bernd Kremer, Prof. Dr. Dieter
Jocham, Dipl.-Kfm. Günter Zwilling,
Dipl.-Kff. (FH) Barbara Schulte

Bankverbindungen
Sparkasse Kiel, Kto.-Nr. 100206, BLZ 21050170
Dresdner Bank Lübeck, Kto.-Nr. 300041200,
BLZ 23080040



Anhang 3: Einwilligungserklärung

8.3 Brain-Bank-Kriterien

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria		
<p>Step 1: Diagnosis of Parkinsonian syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bradykinesia • At least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> ○ Muscular rigidity ○ 4-6 Hz rest tremor ○ postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction 	<p>Step 2: Exclusion criteria for Parkinson's disease</p> <ul style="list-style-type: none"> • History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features • History of repeated head injury • History of definite encephalitis • Oculogyric crises • Neuroleptic treatment at onset of symptoms • More than one affected relative • Sustained remission • Strictly unilateral features after 3 years • Supranuclear gaze palsy • Cerebellar signs • Early severe autonomic involvement • Early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis • Babinski sign • Presence of cerebral tumour or communicating hydrocephalus on CT scan • Negative response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded) • MPTP exposure 	<p>Step 3: Supportive prospective positive criteria for Parkinson's disease (Three or more required for diagnosis of definite Parkinson's disease)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unilateral onset • Rest tremor present • Progressive disorder • Persistent asymmetry affecting side of onset most • Excellent response (70-100%) to levodopa • Severe levodopa-induced chorea • Levodopa response for 5 years or more • Clinical course of 10 years or more

Anhang 4: Brain Bank Kriterien zur Diagnosestellung eines Morbus Parkinson nach Hughes et al. (1992)

8.4 Medizinischer Fragebogen

Fragen zur medizinischen Vorgeschichte

Hatten Sie in der Vergangenheit irgendwelche neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen? ja nein

Hatten Sie in der Vergangenheit jemals Schädel- oder Hirnverletzungen? ja nein

Wurden Sie jemals am Gehirn operiert? ja nein

Liegt aktuell (oder bestand in der Vergangenheit) ein Alkohol- oder Suchtproblematik/missbrauch vor? ja nein

Liegt bei Ihnen eine hirnorganische Erkrankung vor oder eine schwere systemische Erkrankung wie eine generalisierte Arteriosklerose, Diabetes mellitus, Lupus erythematodes, Multiple Sklerose? ja nein

Haben Sie irgendwelche Schlafstörungen? ja nein

Rauchen Sie regelmäßig? ja nein

8.5 Neuropsychologische Tests

8.5.1 Mattis Dementia Rating Scale

Mattis Demenz Skala

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.

2.	Punkte	MAX
b. Kopiere O		(1)
c. Kopiere X		(1)
d. Kopiere OXOXOXOXOXOXO		(1)

III. Konstruktion:

(dem Pat. die Vorlage zeigen)	Punkte	MAX.
A. Kopiere 		(1)

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

	Punkte	MAX
B. Kopiere 		(1)
C. Kopiere 		(1)
D. Kopiere 		(1)
E. Kopiere 		(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 Gemeinsamkeit)</p>		(1)

C. Unterschiede

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

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

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

C. Orientierung

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

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
<p>„Ich möchte, daß Sie diese Liste von Wörtern 4mal lesen, so daß Sie sich jedes Wort merken.“</p> <p style="text-align: center;">Abend Pflanze offen Maschine Feuer</p> <p>(1 Punkt für jedes richtige Lesen aller 5 Wörter. Wird dem Gebiet Konzentration zugezählt)</p>		(4)

E2

(dem Pat. die Vorlage zeigen)	Punkte	MAX
<p>„Ich zeige Ihnen nun jeweils 2 Wörter nebeneinander. Bestimmen Sie bei jedem Wortpaar, welches Wort in der Liste war, die Sie gerade gelesen haben.“</p> <p style="text-align: center;"> Abend Kopf Meter Pflanze Land offen Maschine Nacht Feuer Milch </p> <p>(1 Punkt für jede richtige Antwort)</p>		(5)

F1

(dem Pat. die Vorlage zeigen)

„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)

Punkte	MAX
	(4)

F2

(dem Pat. die Vorlage zeigen)

„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)

Punkte	MAX
	(4)

Dementia Rating Scale (nach MATTIS)/Scoring Sheet

(Die dem Patienten vorzulegenden Seiten sowie die genaue Testbeschreibung befinden sich in den Testanleitungen).

Datum (dd.mm.yy) I__II__I.I__II__I.20I__II__I

1.) Aufmerksamkeit und Konzentration

	Punkte	MAX		Punkte	MAX.
I A (Zahlenreihe)	_	(8)	II A1 (Supermarkt)	_ _	(20)
B (2 Befehle)	_	(2)	A2 (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 (A'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)

2.) Konstruktion

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

4.) Gedächtnis

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

Bemerkungen: _____

8.5.2 Beck Depression Inventar

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 | F | |
| 2 | Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los | 0 | Ich habe nicht das Gefühl gestraft, zu sein |
| 3 | Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage | 1 | Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden |
| | | 2 | Ich erwarte bestraft zu werden |
| | | 3 | Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein |
| B | | G | |
| 0 | Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft | 0 | Ich bin nicht von mir enttäuscht |
| 1 | Ich sehe mutlos in die Zukunft | 1 | Ich bin von mir enttäuscht |
| 2 | Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann | 2 | Ich finde mich fürchterlich |
| 3 | Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann | 3 | Ich hasse mich |
| | | H | |
| | | 0 | Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen |
| C | | 1 | Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen |
| 0 | Ich fühle mich nicht als Versager | 2 | Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel |
| 1 | Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt | 3 | Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefliegt |
| 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 | I | |
| | | 0 | Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun |
| D | | 1 | Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun |
| 0 | Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher | 2 | Ich möchte mich am liebsten umbringen |
| 1 | Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher | 3 | Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte |
| 2 | Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen | J | |
| 3 | Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt | 0 | Ich weine nicht öfter als früher |
| | | 1 | Ich weine jetzt mehr als früher |
| E | | 2 | Ich weine die ganze Zeit |
| 0 | Ich habe keine Schuldgefühle | 3 | Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte |
| 1 | Ich habe häufig Schuldgefühle | | |
| 2 | Ich habe fast immer Schuldgefühle | | |
| 3 | Ich habe immer Schuldgefühle | | |

<p>K</p> <p>0 Ich bin nicht reizbarer als sonst</p> <p>1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher</p> <p>2 Ich fühle mich dauernd gereizt</p> <p>3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr</p> <p>L</p> <p>0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren</p> <p>1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher</p> <p>2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren</p> <p>3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren</p> <p>M</p> <p>0 Ich bin so entschlüßfreudig wie immer</p> <p>1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf</p> <p>2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen</p> <p>3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen</p> <p>N</p> <p>0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher</p> <p>1 Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe</p> <p>2 Ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich häßlich machen</p> <p>3 Ich finde mich häßlich</p> <p>O</p> <p>0 Ich kann so gut arbeiten wie früher</p> <p>1 Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme</p> <p>2 Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen</p> <p>3 Ich bin unfähig zu arbeiten</p> <p>P</p> <p>0 Ich schlafe so gut wie sonst</p> <p>1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher</p> <p>2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen</p> <p>3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen</p>	<p>Q</p> <p>0 Ich ermüde nicht stärker als sonst</p> <p>1 Ich ermüde schneller als früher</p> <p>2 Fast alles ermüdet mich</p> <p>3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun</p> <p>R</p> <p>0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst</p> <p>1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher</p> <p>2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen</p> <p>3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr</p> <p>S</p> <p>0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen</p> <p>1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen</p> <p>2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen</p> <p>3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen</p> <p>Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen</p> <p style="padding-left: 20px;">Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p> <p>T</p> <p>0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst</p> <p>1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung</p> <p>2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken</p> <p>3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann</p> <p>U</p> <p>0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt</p> <p>1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher</p> <p>2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex</p> <p>3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren</p>
--	--

8.5.3 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest

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

Name:

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

8.6 RNGT-Instruktion

Random Number Generation Task

frei nach Towse (2007)

Ihre Aufgabe ist es, eine Folge von zufälligen Zahlen zu produzieren.

Um Ihnen eine Vorstellung davon zu vermitteln, was gefordert ist, möchten wir Ihnen das Konzept der Zufälligkeit anhand von zwei Beispielen aufzeigen:

1) Stellen Sie sich einen perfekten Würfel vor. Jede Seite des Würfels hat die exakt gleiche Wahrscheinlichkeit gewürfelt zu werden. Jeder Wurf ist völlig unabhängig von den vorangegangenen Würfeln. Sie sollen also eine Folge von Zahlen so produzieren, als würden Sie einen perfekten Würfel nachahmen.

2) Stellen Sie sich einen Hut vor, der mit Losen gefüllt ist. Auf jedem Los steht eine Zahl. Sie ziehen ein zufälliges Los aus dem Hut, lesen die Zahl darauf laut vor und legen das Los zurück in den Hut. Danach ziehen Sie ein weiteres Los, lesen die Zahl vor, legen es zurück, usw.. Auch in diesem Fall werden alle Zahlen mit der gleichen Wahrscheinlichkeit gezogen und jede Zahl ist unabhängig von der vorangegangenen Zahl.

Versuchen Sie, die Zahlenfolge so durcheinander und unvorhersehbar wie möglich zu gestalten.

Wir werden Ihnen einen Takt von einem Signalton pro Sekunde vorgeben. Jedes Mal, wenn Sie den Signalton hören, sprechen Sie eine zufällig ausgewählte Zahl aus dem Bereich 1-9 (inklusive) laut aus. Wiederholen Sie dies solange, bis Sie gebeten werden, anzuhalten. Ein Durchlauf dauert ca. 5 Minuten.

Ein wichtiger Teil Ihrer Aufgabe ist es, den vorgegebenen Takt einzuhalten, also Ihre Zahlen zur richtigen Zeit zu nennen. Sollten Sie aus dem Takt kommen, hören Sie nicht auf, sondern versuchen Sie einfach weiterhin, den Takt so gut wie möglich einzuhalten.

Denken Sie daran, dass es keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten gibt - es gibt also keinen Grund, sich Sorgen zu machen.


Versuchen Sie einfach, so gut Sie es können, eine möglichst zufällige Folge von Zahlen zu produzieren.

8.7 Unified Parkinsons Disease Rating Scale

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
 Klinik für Neurologie - Direktor: Prof. Dr. G. Deuschl

U.P.D.R.S - Motor-Score

(Auszug aus der Fassung von 1987, übers. von T. Gasser, M. Ellgring, W. Oertel)



Probandennummer: _____
 Datum: _____
 Testbedingung (1-3): _____

Untersuchungszeitpunkt
 1: _____ 2: _____

Teil III Untersuchung der Motorik

18.) **Sprache:**

0= Normal	0	<input type="checkbox"/>	0	<input type="checkbox"/>
1= Leichter Verlust an Ausdruck, Deutlichkeit und/oder Lautstärke	1	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>
2= Monoton, verwaschen aber verständlich; mäßig beeinträchtigt	2	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>
3= Deutlich beeinträchtigt, schwer verständlich	3	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>
4= Unverständlich	4	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>

19.) **Gesichtsausdruck**

0= Normal	0	<input type="checkbox"/>	0	<input type="checkbox"/>
1= Minimale Hypomimie, könnte als „Poker Face“ noch normal sein	1	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>
2= Leichte aber sichere Verminderung des Gesichtsausdruckes	2	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>
3= Mäßige Hypomimie; der Mund ist zeitweise nicht geöffnet	3	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>
4= Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht; der Mund steht mindestens ½ cm offen	4	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>

20.) **Ruhetremor:**

	Arme	Beine	Kopf		Arme	Beine	Kopf
0= Nicht vorhanden	re. li..	re. li..		0	re. li..	re. li..	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1= Leicht und selten vorhanden	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2= Geringe Amplitude und ständig vorhanden. Oder mäßige Amplitude aber nur zeitweise vorhanden	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3= Mäßige Amplitude und meist vorhanden	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4= Große Amplitude und meist vorhanden	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

21.) **Halte- und Aktionstremor**

	Arme		Arme
0= Nicht vorhanden	re. li..		re. li..
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1= Leicht, nur bei Willkürbewegungen vorhanden	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2= Mäßige Amplitude, bei Willküraktivität vorhanden	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3= Mäßige Amplitude, bei Willküraktivität und bei Halteinnervation vorhanden	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4= Große Amplitude, behindert beim Essen	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

22.) **Rigor:** (beurteilt aufgrund passiver Bewegung der großen Gelenke, während der Patient entspannt sitzt. Das „Zahnrad-Phänomen“ wird vernachlässigt)

	Arme	Beine	Kopf		Arme	Beine	Kopf
0= Nicht vorhanden	re. li..	re. li..		0	re. li..	re. li..	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1= Leicht oder nur feststellbar, wenn durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen provoziert	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2= Leichter bis mäßiger Rigor	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3= Starker Rigor, aber die Endstellung der Gelenke wird ohne Schwierigkeiten erreicht	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4= Schwere Rigor, die Endstellung der Gelenke kann nur mit Schwierigkeiten erreicht werden.	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

23.) **Finger-Tippen:** (Der Patient tippt Zeigefinger und Daumen einer Hand möglichst rasch und mit möglichst großer Amplitude aufeinander. Jede Hand wird einzeln geprüft)

		re. li..		re. li..
0= Normal	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1= Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude.	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2= Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3= Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4= Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden.	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

24.) **Handbewegungen:** (Der Patient öffnet und schließt die Hand möglichst rasch und mit möglichst großer Amplitude. Jede Hand wird einzeln geprüft)

		re. li..		re. li..
0= Normal	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1= Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2= Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anhang 10: Unified Parkinson's Disease Scale (UPDRS) Motorik Blatt 1

Anhang

3=	Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4=	Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25.) Rasche Wendebewegung der Hände: (Gleichzeitige Pronations/Supinations-Bewegung beider Hände, waagrecht oder senkrecht, mit größtmöglicher Amplitude)							
0=	Normal	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1=	Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2=	Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3=	Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4=	Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26.) Bein-Beweglichkeit: (Der Patient tippt mit den Fersen rasch auf den Boden, wobei das ganze Bein angehoben wird. Die Amplitude der Bewegung sollte mindestens 10 cm betragen)							
0=	Normal	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1=	Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2=	Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3=	Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4=	Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27.) Vom Stuhl aufstehen: (Der Patient versucht sich von einem Holz- oder Metallstuhl mit gerader Lehne zu erheben, wobei die Arme auf der Brust verschränkt gehalten werden)							
0=	Normal	0	<input type="checkbox"/>		0	<input type="checkbox"/>	
1=	Langsam, benötigt eventuell mehr als einen Versuch	1	<input type="checkbox"/>		1	<input type="checkbox"/>	
2=	Stützt sich an den Armlehnen ab	2	<input type="checkbox"/>		2	<input type="checkbox"/>	
3=	Fällt leicht zurück, braucht möglicherweise mehr als einen Versuch, aber kann ohne Hilfe aufstehen	3	<input type="checkbox"/>		3	<input type="checkbox"/>	
4=	Kann ohne Hilfe nicht aufstehen	4	<input type="checkbox"/>		4	<input type="checkbox"/>	
28.) Haltung:							
0=	Normal aufrecht	0	<input type="checkbox"/>		0	<input type="checkbox"/>	
1=	Nicht ganz aufrecht, leicht gebeugt; könnte bei einem älteren Menschen normal sein	1	<input type="checkbox"/>		1	<input type="checkbox"/>	
2=	Mäßig gebeute Haltung, eindeutig pathologisch; eventuell leicht zur Seite geneigt	2	<input type="checkbox"/>		2	<input type="checkbox"/>	
3=	Stark gebeute Haltung mit Kyphose; eventuell mäßig zu einer Seite geneigt	3	<input type="checkbox"/>		3	<input type="checkbox"/>	
4=	Ausgeprägte Flexion mit extrem abnormer Haltung	4	<input type="checkbox"/>		4	<input type="checkbox"/>	
29.) Gang:							
0=	Normal	0	<input type="checkbox"/>		0	<input type="checkbox"/>	
1=	Geht langsam, schlurft eventuell kleinschrittig, aber keine Starthemmung oder Propulsionstendenz	1	<input type="checkbox"/>		1	<input type="checkbox"/>	
2=	Gang erschwert, aber keine oder nur geringe Hilfe notwendig; Starthemmung, Kurzschrittigkeit oder Propulsions-tendenz ist möglich	2	<input type="checkbox"/>		2	<input type="checkbox"/>	
3=	Schwere Gangstörung, Hilfe erforderlich	3	<input type="checkbox"/>		3	<input type="checkbox"/>	
4=	Gehen auch mit Hilfe nicht möglich	4	<input type="checkbox"/>		4	<input type="checkbox"/>	
30.) Haltungsstabilität: (Reaktion auf ein plötzliches Rückwärtsziehen an den Schultern, während er mit offenen Augen und leicht gespreizten Beinen aufrecht steht. Der Patient ist darauf vorbereitet)							
0=	Normal	0	<input type="checkbox"/>		0	<input type="checkbox"/>	
1=	Retropulsion, fängt sich aber ohne Hilfe	1	<input type="checkbox"/>		1	<input type="checkbox"/>	
2=	Keine Ausgleichsbewegung, würde fallen, wenn nicht vom Untersucher aufgefangen	2	<input type="checkbox"/>		2	<input type="checkbox"/>	
3=	Sehr unsicher, verliert leicht spontan das Gleichgewicht	3	<input type="checkbox"/>		3	<input type="checkbox"/>	
4=	Kann ohne Hilfe nicht stehen	4	<input type="checkbox"/>		4	<input type="checkbox"/>	
31.) Bradykinese: (Gesamteindruck aus Langsamkeit, Zögern, vermindertem Mitschwingen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsverarmung)							
0=	Nicht vorhanden	0	<input type="checkbox"/>		0	<input type="checkbox"/>	
1=	Minimale Verlangsamung, die Bewegungen erhalten dadurch einen überlegten Charakter; könnte bei manchen älteren Menschen normal sein. Reduzierte Bewegungsamplitude ist möglich	1	<input type="checkbox"/>		1	<input type="checkbox"/>	
2=	Leichte Verlangsamung und Verarmung der Bewegung, die eindeutig pathologisch ist. Alternativ etwas verminderte Bewegungsamplitude	2	<input type="checkbox"/>		2	<input type="checkbox"/>	
3=	Mäßige Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung	3	<input type="checkbox"/>		3	<input type="checkbox"/>	
4=	Ausgeprägte Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung	4	<input type="checkbox"/>		4	<input type="checkbox"/>	
Zusammenfassung:							
Die Werte der seitengetrent erhobenen Items werden für rechts und links gesondert ermittelt, die bilateral erhobenen Items werden ebenfalls extra berechnet. Diese drei Werte werden zum Gesamtmotorscore addiert.							

8.8 Komponentenanalyse nach Towse

APPENDIX				
Factor Loading Scores From				
Principal Components Analysis				
Measure	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4
<i>R</i>	.9451	.0354	.0565	.0461
Repetition gap (mean)	-.8272	-.2364	.0338	-.2283
Coupon	.7561	.0796	-.0320	-.1643
RNG2	.6695	-.2358	.2701	.1703
ϕ (2gram)	.2107	.8342	.0743	.0008
ϕ (3gram)	-.1466	.8255	.0124	.0808
ϕ (4gram)	-.0881	.6693	-.1044	.2650
Repetition gap (mode)	-.2783	-.6357	.0393	-.3268
Runs	-.0905	-.2063	.8568	.0243
TPI	-.1466	-.2086	-.8522	-.0679
<i>A</i>	.0237	.0322	.8231	-.0544
RNG	.5425	-.1856	.6285	.0634
ϕ (5gram)	-.1121	.1642	.1884	.7076
ϕ (7gram)	.0992	.0972	-.0294	.6654
ϕ (6gram)	.0677	.0712	-.0321	.6339
Repetition gap (median)	.5243	-.4028	.0810	.5834

11: Hauptkomponentenanalyse nach Towse und Neil (1998)

9 Danksagung

Folgenden Personen möchte ich herzlich danken, ohne sie wäre diese Arbeit nicht entstanden:

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Karsten Witt für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, die erstklassige Betreuung, die zahlreichen Ratschläge und Hilfestellungen und die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Herrn Prof. Dr. Deuschl sowie Frau Prof. Dr. Berg, Direktor/Direktorin der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, für die Möglichkeit der uneingeschränkten Durchführung dieser Arbeit an der Klinik.

Herrn Marc-Andre Schulz für die Erhebung der methodischen Grundlagen sowie die Auswertung der Primärdaten und weitere stetige Begleitung.

Herrn Benjamin Böhme für die Kooperation in Planung und Datenerhebung.

Frau Dr. Nele Schmidt, Frau Dr. Bettina Möller, Frau Dr. Fanny Krause und Frau Dr. Juliane Döhring für die stetigen Ratschläge insb. in im Bereich Methodik sowie diverse Lesekorrekturen.

Insbesondere allen beteiligten Probanden für ihre engagierte Teilnahme an dieser Studie.

Meiner Familie für Ihre stetige und geduldige Unterstützung.