

# **Veränderungen der Handlungsüberwachung durch die Parkinson-Krankheit und normales Altern**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
eines Doktors der Philosophie an der  
Technischen Universität Dortmund  
(Fachbereich 14)

vorgelegt von  
Dipl.-Psych. Rita Willemsen  
aus Uedem

Dortmund 2009

Gutachter: Prof. Dr. Michael Falkenstein  
Prof. Dr. Uwe Kleinbeck



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	6
Tabellenverzeichnis .....	7
Abbildungsverzeichnis .....	8
<b>Einleitung .....</b>	<b>11</b>
<b>1 Theoretischer Teil .....</b>	<b>13</b>
1.1 Die Parkinson-Krankheit .....	13
1.1.1 Historischer Überblick .....	13
1.1.2 Systematik .....	15
1.1.3 Epidemiologie .....	17
1.1.4 Diagnose und Differenzialdiagnose .....	18
1.1.5 Ätiopathogenese .....	19
1.1.6 Symptomatik .....	21
1.1.6.1 Kardinalsymptome .....	21
1.1.6.2 Fakultative Begleitsymptome .....	23
1.1.7 Die Basalganglien .....	24
1.1.7.1 Neuroanatomie der Basalganglien .....	25
1.1.7.2 Das dopaminerge System .....	26
1.1.7.3 Funktionen der Basalganglien .....	28
1.1.7.3.1 Modelle der Basalganglienorganisation .....	28
1.1.7.3.2 Verarbeitung innerhalb der Basalganglien .....	31
1.1.8 Pathophysiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms .....	32
1.1.9 Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms .....	36
1.1.9.1 Pharmakotherapie .....	37
1.1.9.2 Neurochirurgische Verfahren .....	39
1.1.10 Neuropsychologie der Parkinson-Krankheit .....	41
1.1.10.1 Exekutivfunktion .....	42
1.1.10.2 Gedächtnis und Aufmerksamkeit .....	43
1.1.10.3 Verarbeitungsgeschwindigkeit .....	45
1.1.10.4 Depression, Psychose und Demenz .....	46
1.1.11 Der Einfluss der dopaminergen Therapie .....	48
1.2 Physiologie des normalen Alterns .....	51
1.2.1 Theoretische Erklärungsansätze zu Altersveränderungen .....	51
1.2.2 Neuronale und kognitive Korrelate normalen Alterns .....	52
1.3 Reiz-Reaktionskompatibilität .....	55
1.4 Fehlerverarbeitung .....	58
1.4.1 Ereigniskorrelierte Potenziale .....	60
1.4.2 Fehlerbezogene Hirnaktivität .....	62
1.4.2.1 Die Fehlernegativität .....	62
1.4.2.2 Die funktionelle Bedeutung der $N_e$ .....	64
1.4.2.3 Die Fehlerpositivität .....	70
1.4.2.4 Die funktionelle Bedeutung der $P_e$ .....	71
1.4.3 Neuronale Quellen der fehlerbezogenen EKPs .....	73
1.4.4 Fehlerverarbeitung im Alter und bei der Parkinson-Krankheit .....	76

<b>2</b>	<b>Experimenteller Teil.....</b>	<b>81</b>
2.1	Einleitung .....	81
2.1.1	Zusammenfassung des Forschungsstandes und Zielsetzung der vorliegenden Studie.....	81
2.1.2	Ableitung der Fragestellungen und Studienplanung .....	83
2.2	Methoden.....	87
2.2.1	Rahmenbedingungen.....	87
2.2.2	Stichprobenbeschreibung .....	87
2.2.2.1	Auswahlkriterien bei der Selektion der Probanden .....	87
2.2.2.2	Medizierte Patienten und Kontrollprobanden.....	88
2.2.2.3	De novo Parkinson-Patienten und Kontrollprobanden .....	89
2.2.3	Allgemeine Untersuchungsdurchführung .....	90
2.2.4	Neuropsychologische, psychometrische und klinische Testung.....	91
2.2.4.1	Beck-Depressions-Inventar.....	92
2.2.4.2	Leistungsprüfsystem 50+ .....	93
2.2.4.3	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, Form B .....	93
2.2.4.4	Wisconsin Card Sorting Test .....	94
2.2.4.5	Unified Parkinson's Disease Rating Scale.....	95
2.2.5	Versuchsaufbau .....	95
2.2.5.1	Reizmaterial und Reizdarbietung.....	95
2.2.5.2	Versuchsplan.....	97
2.2.5.3	Apparatur .....	99
2.2.6	Datenerfassung und -aufzeichnung .....	100
2.2.6.1	Erfassung der Verhaltensdaten .....	100
2.2.6.2	Elektrophysiologische Registrierung.....	100
2.2.7	Datenanalyse .....	102
2.2.7.1	EEG-Analyse .....	102
2.2.7.2	Parametrisierung .....	103
2.2.7.3	Statistische Auswertung.....	105
2.3	Ergebnisse .....	106
2.3.1	Neuropsychologische und klinische Testergebnisse .....	106
2.3.2	Verhaltensdaten.....	110
2.3.2.1	Korrekte Reaktionszeiten.....	110
2.3.2.2	Fehler .....	112
2.3.2.2.1	Fehlerraten .....	112
2.3.2.2.2	Inkorrekte Reaktionszeiten.....	114
2.3.2.2.3	Korrekturraten .....	115
2.3.2.2.4	Post error slowing .....	116
2.3.3	Elektrophysiologische Ergebnisse.....	118
2.3.3.1	Die Fehlernegativität.....	118
2.3.3.2	Die Fehlerpositivität .....	125
2.4	Diskussion .....	133
2.4.1	Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse .....	133
2.4.2	Neuropsychologische, psychometrische und klinische Messungen.....	134
2.4.2.1	Depression .....	134
2.4.2.2	Intelligenz .....	136
2.4.2.3	Exekutivfunktion .....	137
2.4.2.4	Motorische Untersuchung der PD-Patienten .....	138

---

2.4.3	Verhaltensdaten .....	139
2.4.3.1	Kongruenz .....	139
2.4.3.2	Parkinson-Patienten und altersadjustierte Kontrollen.....	142
2.4.3.3	Medikation .....	145
2.4.3.4	Altersvergleich .....	149
2.4.4	Elektrophysiologie.....	153
2.4.4.1	Die Fehlernegativität.....	153
2.4.4.1.1	Die $N_e$ bei Parkinson-Patienten .....	155
2.4.4.1.2	Die $N_e$ im Altersvergleich .....	162
2.4.4.2	Die Fehlerpositivität.....	166
2.4.4.2.1	Die $P_e$ bei Parkinson-Patienten.....	167
2.4.4.2.2	Die $P_e$ im Altersvergleich .....	168
2.4.5	Integrative Betrachtungen.....	170
2.4.6	Ausblick und Forschungsperspektiven .....	172
<b>3</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>175</b>
<b>4</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>177</b>
	Anhang.....	217
	Informationsblatt .....	217
	Einverständniserklärung .....	220
	Allgemeine Instruktion .....	221
	Instruktion für die Flanker-Aufgabe.....	222
	LPS: Vergleiche der Einzelskalen .....	223
	Danksagung .....	225
	Eigenständigkeitserklärung .....	227

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer cingulärer Kortex
ANOVA	analysis of variance (Varianzanalyse)
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BG	Basalganglien
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
D <sub>1</sub>	Dopamin D1-Rezeptortyp
D <sub>2</sub>	Dopamin D2-Rezeptortyp
DA	Dopamin
df	degrees of freedom (Freiheitsgrade)
DLB	dementia with Lewy bodies (Lewy-Körperchen-Demenz)
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
dn-PD	de novo Parkinson-Patienten
EEG	Elektroenzephalogramm, Elektroenzephalografie
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
F	Freiheitsgrade
GABA	gamma-aminobutyric acid (Gamma-Aminobuttersäure)
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
KG	Kontrollgruppe
L-Dopa, Levodopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
LPS 50+	Leistungsprüfsystem für 50-90-Jährige
MAO-B	Monoaminoxidase-B
med-PD	medizierte Parkinson-Patienten
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, Form B
N <sub>c</sub>	correct negativity (Negativierung nach korrekten Reaktionen)
N <sub>e</sub>	error negativity (Fehlernegativität)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
p	probability (Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses)
P3	positive EKP-Komponente 300 ms nach Reiz
PD	Parkinson's Disease (Parkinson-Krankheit, Idiopathisches Parkinson-Syndrom)
P <sub>e</sub>	error positivity (Fehlerpositivität)
PFC	präfrontaler Kortex
RT	reaction time (Reaktionszeit)
RTA	response triggered averages (reaktionsbezogene Mittelung)
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SN	Substantia nigra
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticulata
SOA	stimulus onset asynchrony (Zielreizverzögerung)
SRC	stimulus-response compatibility (Reiz-Reaktionskompatibilität)
STN	subthalamic nucleus
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VTA	ventral tegmental area (ventrales Tegmentum)
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Klinische Klassifikation der Parkinson-Syndrome.....	16
Tabelle 2:	Antiparkinson-Medikamente und ihre Wirkprinzipien .....	38
Tabelle 3:	Soziodemografische Charakteristika der medizierten PD-Patienten, der älteren Kontrollprobanden und der jüngeren Probanden.....	88
Tabelle 4:	Antiparkinson-Medikation der medizierten PD-Patienten .....	89
Tabelle 5:	Soziodemografische Charakteristika der de novo PD-Patienten und der Kontrollgruppe .....	89
Tabelle 6:	Antiparkinson-Medikation der de novo PD-Patienten .....	90
Tabelle 7:	Neuropsychologische Testergebnisse der medizierten PD-Patienten und der Kontrollgruppe .....	106
Tabelle 8:	UPDRS der medizierten PD-Patientengruppe.....	107
Tabelle 9:	Neuropsychologische Testergebnisse im Altersvergleich.....	107
Tabelle 10:	Neuropsychologische Testergebnisse der de novo PD-Patienten und der Kontrollgruppe .....	108
Tabelle 11:	UPDRS der de novo PD-Patientengruppe.....	109
Tabelle 12:	Reaktionszeiten korrekter Antworten.....	110
Tabelle 13:	Fehlerraten.....	112
Tabelle 14:	Reaktionszeiten inkorrekt er Antworten.....	114
Tabelle 15:	Korrekturraten .....	115
Tabelle 16:	Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der Korrektheit des voran- gegangenen Durchganges.....	116
Tabelle 17:	$N_e$ - und $N_c$ -Amplituden und -Latenzen .....	125

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Frontalschnitt durch das Gehirn.....	25
Abbildung 2:	Dopaminerge Neuronensysteme im menschlichen Gehirn.....	28
Abbildung 3:	Darstellung der thalamokortikalen Regelkreise.....	29
Abbildung 4:	Pfade der Regelkreise mit den beteiligten Transmittern.....	31
Abbildung 5:	Motorischer Regelkreis unter normalen Bedingungen und bei der Parkinson-Krankheit .....	34
Abbildung 6:	Modell der Fehlerverarbeitung nach Holroyd und Coles (2002).....	69
Abbildung 7:	Anatomie des ACC .....	74
Abbildung 8:	Darstellung der Stimuli .....	96
Abbildung 9:	Darstellung der Elektrodenpositionen.....	101
Abbildung 10:	Schematische Darstellung der $N_e$ -Parametrisierung .....	104
Abbildung 11:	Gruppenmittel der medizierten PD-Patienten für inkorrekte ( $N_e$ ) und korrekte ( $N_c$ ) Durchgänge .....	118
Abbildung 12:	Gruppenmittel der medizierten PD-Patienten und der Kontrollgruppe für inkorrekte ( $N_e$ ) und korrekte ( $N_c$ ) Durchgänge .....	120
Abbildung 13:	Gruppenmittel der älteren und jungen Probanden für inkorrekte ( $N_e$ ) und korrekte ( $N_c$ ) Durchgänge .....	121
Abbildung 14:	Gruppenmittel der de novo PD-Patienten für inkorrekte ( $N_e$ ) und korrekte ( $N_c$ ) Durchgänge .....	122
Abbildung 15:	Gruppenmittel der de novo PD-Patienten und der Kontrollgruppe für inkorrekte ( $N_e$ ) und korrekte ( $N_c$ ) Durchgänge .....	124
Abbildung 16:	Gruppenmittel der medizierten PD-Patienten für inkorrekte ( $P_e$ ) und korrekte Durchgänge.....	126
Abbildung 17:	Gruppenmittel der medizierten PD-Patienten und der Kontrollgruppe für inkorrekte ( $P_e$ ) und korrekte Durchgänge .....	128
Abbildung 18:	Gruppenmittel der älteren und jungen Probanden für inkorrekte ( $P_e$ ) und korrekte Durchgänge.....	129
Abbildung 19:	Gruppenmittel der de novo PD-Patienten für inkorrekte ( $P_e$ ) und korrekte Durchgänge.....	130
Abbildung 20:	Gruppenmittel der de novo PD-Patienten und Kontrollgruppe für inkorrekte ( $P_e$ ) und korrekte Durchgänge .....	131



## Einleitung

Menschen reagieren nicht einfach auf Reize, sondern sie handeln, um wahrgenommene und bewertete Situationen zielgerichtet zu verändern. Somit verändert der Mensch über sein zielgerichtetes Handeln die Umwelt und überdies sich selbst.

Exekutive Funktionen erlauben die Steuerung und Überwachung des eigenen zielgerichteten Handelns; dass es trotz dieses Überwachens zu Fehlern kommt, ist offenbar unvermeidlich. Fehler und Irrtümer begleiten das menschliche Handeln: „Es irrt der Mensch, so lang er strebt“, heißt es in Goethes Faust. Konfuzius mahnte: „Wer einen Fehler gemacht hat und ihn nicht korrigiert, begeht einen zweiten“ und Seneca erkannte „Irren ist menschlich“. Dass etwas nicht so gelingt wie es soll, gehört zum Leben. Menschen machen Fehler, sie erkennen Fehler und sie lernen aus Fehlern.

Die Handlungsüberwachung, insbesondere die der Fehlerverarbeitung und die Aufklärung der ihnen zu Grunde liegenden Mechanismen sind in den letzten Jahren zunehmend in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Mehrere derzeit diskutierte theoretische Modelle schreiben dem Neurotransmitter Dopamin eine zentrale Rolle im Rahmen der Handlungsüberwachung und von Lernprozessen zu. Die Fehlerverarbeitung wird dabei auf der Basis der Belohnungsvorhersage erklärt und die Basalganglien leisten einen entscheidenden Beitrag zur Fehlerdetektion.

Da es bei der Parkinson-Krankheit zu einem fortschreitenden Untergang dopaminergener Neurone in Basalganglienstrukturen kommt und der Verlust des Dopamins zu funktionellen Störungen führt, liegt es nahe, speziell bei der Parkinson-Krankheit ein Fehlerverarbeitungsdefizit anzunehmen.

Insbesondere durch die Untersuchung elektrophysiologischer Korrelate der Handlungsüberwachung hat die vorliegende Arbeit das Ziel, einen Beitrag zur Erweiterung der gegenwärtigen Kenntnisse altersbedingter kognitiver Veränderungen und Veränderungen die durch die Parkinson-Erkrankung als Modell dopaminergener Dysfunktion verursacht werden, zu leisten.

Die Begriffe idiopathisches Parkinson-Syndrom, primäres Parkinson-Syndrom, Morbus Parkinson und Parkinson-Krankheit werden in der Literatur vielfach synonym verwendet.

Nachfolgend wird der Begriff Parkinson-Krankheit bevorzugt und mit PD (Parkinson's disease) bzw. IPS (idiopathisches Parkinson-Syndrom) abgekürzt.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in einen theoretischen und einen experimentellen Teil. Der theoretische Teil (Kapitel 1) umfasst im Einzelnen Ausführungen zur Parkinson-Krankheit (Kapitel 1.1), die mit einem kurzen historischen Überblick (Kapitel 1.1.1) beginnen. Die Systematik der Parkinson-Syndrome (Kapitel 1.1.2), die Epidemiologie (Kapitel 1.1.3) und die Diagnostik (Kapitel 1.1.4) der Parkinson-Krankheit werden anschließend dargestellt. Danach wird die Ätiopathogenese (Kapitel 1.1.5) und die Symptomatik des idiopathischen Parkinson-Syndroms (Kapitel 1.1.6) behandelt.

In Kapitel 1.1.7 werden die Basalganglien und das dopaminerge System beschrieben. Daran schließt sich die Darstellung der Pathophysiologie (Kapitel 1.1.8) und die Therapie der Parkinson-Krankheit (Kapitel 1.1.9). Die Neuropsychologie der Parkinson-Krankheit wird in Kapitel 1.1.10 ausgeführt, und in Kapitel 1.1.11 wird der Einfluss der dopaminergen Medikation auf motorische und kognitive Funktionen aufgezeigt.

Fortsetzen wird sich der theoretische Teil mit Ausführungen zur Physiologie des normalen Alterns (Kapitel 1.2), und in Kapitel 1.3 wird die Reiz-Reaktionskompatibilität vorgestellt. Die Fehlerverarbeitung (Kapitel 1.4) und deren elektrophysiologischen Korrelate werden insbesondere im Rahmen der Parkinson-Krankheit und des normalen Alterns den theoretischen Teil abschließen.

Kapitel 2 umfasst den experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit und wird mit einer Zusammenfassung des im theoretischen Teil dargestellten Forschungsstandes (Kapitel 2.1.1) und der Ableitung der Fragestellungen beginnen (Kapitel 2.1.2). Das Kapitel 2.2 beschreibt die Methoden der vorliegenden Untersuchung und in Kapitel 2.3 erfolgt die Darstellung der gewonnenen Ergebnisse, die in Kapitel 2.4 unter Einbeziehung der im ersten Teil vorgestellten theoretischen Literaturbefunde diskutiert werden.

*„Parkinson - das ist...  
festkleben und dann loszurennen,  
Parkinson - das ist...  
wollen aber doch nicht können,  
Parkinson heißt:  
Es ertragen  
und sich dazu bekennen.*

*Parkinson - das ist...  
mal zappeln und mal zittern,  
Parkinson - das ist...  
ein Körper hinter Gittern,  
Parkinson heißt:  
Eingesperrt -  
nur die Gedanken sind frei!“*

S. Weißmeier: Parkinson-Lyrik, Parkinson - was ist das? (1988)



# 1 Theoretischer Teil

## 1.1 Die Parkinson-Krankheit

### 1.1.1 Historischer Überblick

Die Parkinson-Krankheit ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, deren genauen Ursachen trotz intensiver Forschung bis heute nicht eindeutig geklärt sind. Bereits in ayurvedischen Schriften (1000-1500 v. Chr.) wurde ein Krankheitsbild beschrieben, das sowohl ein Zittern der Hände als auch eine körperliche Steifheit bzw. den Verlust der Beweglichkeit umfasste. Auch im griechisch-römischen Schrifttum finden sich Beschreibungen parkinsonspezifischer Symptome wie Tremor, Rigor und Bradykinese, z. B. von Erasistratos, 3. Jh. v. Chr. oder von Galen von Pergamon, 2. Jh. n. Chr. (Baloyannis, 2005).

Erst der Londoner Arzt, Apotheker und Paläontologe James Parkinson (1755-1824) charakterisierte 1817 in „An Essay on the Shaking Palsy“ (Eine Abhandlung über die Schüttellähmung) erstmals die später nach ihm benannte Krankheit als eine nosologische Einheit (Parkinson, 1817): „Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace, the senses and the intellects being uninjured.“

Nach den Beobachtungen von James Parkinson beginnt die Krankheit mit einem einseitigen Tremor (lat.: tremere = zittern), der innerhalb eines Jahres auch gegenseitig auftritt. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem vornübergebeugten Gang und zu einer generalisierten Verlangsamung. Innerhalb der nächsten drei bis fünf Jahre wird der Gang kleinschrittig und es tritt eine Fallneigung ein. Schließlich wird der Patient bettlägerig, sein Kopf ist zum Sternum geneigt, und es folgen Dekubitus, Fieber und Delir. Die kognitiven Funktionen sind bis zum Tode erhalten. Als Ursache der von ihm beschriebenen Krankheitseinheit vermutete Parkinson eine Störung des Rückenmarks im Bereich der Halswirbelsäule.

Die erste umfassende Beschreibung der Erkrankung in deutscher Sprache stammt von einem selbst betroffenen Patienten, dem Philosophen und Sprachforscher Wilhelm von Humboldt (1767-1835). Von 1825 bis 1834 zeichnete Humboldt charakteristische Symptome wie den Ruhetremor, den Rigor und die Akinese auf. Er betonte jedoch, dass er

nicht an einer Krankheit leide, sondern sich in einem Zustand verfrühten Alterns befinde (Horowski et al., 2000).

Der französische Neurologe Jean Martin Charcot (1825-1893) korrigierte die Vorstellung James Parkinsons, der Tremor mache die wesentliche Symptomatik der Krankheit aus und beschrieb den Muskelrigor (lat.: rigor = Steifheit, Härte) als ein weiteres Kardinalsymptom der Parkinson-Erkrankung. Außerdem wies er auf die typische Haltung der Hände und Füße der Patienten und auf die Mikrografie hin (Charcot, 1879; Goetz, 1987, 2002; Lehmann, Hartung, & Kieseier, 2004).

Die Bezeichnung Parkinson-Krankheit („maladie de Parkinson“) tauchte vermutlich erstmals in den Vorlesungsaufzeichnungen des französischen Arztes Brissaud, eines Schülers Charcots, auf. Er war es auch, der auf die Substantia nigra (SN) als mögliches anatomisches Substrat für die Entwicklung der Krankheit hinwies (Brissaud, 1895).

Die medikamentöse Behandlung wurde 1867 durch Ordenstein, einen weiteren Schüler Charcots, eingeleitet (Lehmann, Hartung, & Kieseier, 2007). Mit Extrakten aus den Blättern und Wurzeln der *Atropa belladonna* (Tollkirsche) erprobte er die anticholinerge Wirkung gegen das Zittern (Götz, 2006; Kapp, 1992). Schließlich war es dann Tretiakoff (1919), der bei seinen histopathologischen Studien an den Gehirnen verstorbener Parkinson-Patienten den Zelluntergang in der Substantia nigra bestätigen konnte (Kapp, 1992).

In den 1950er Jahren beschrieben Carlsson et al. erstmals, dass der Neurotransmitter Dopamin Rezeptoren im Putamen und Nucleus caudatus stimuliert (Carlsson, Lindqvist, & Magnusson, 1957; Carlsson et al., 1958; Carlsson, 1959). Carlsson wurde für seine grundlegenden Arbeiten zu Dopamin der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin verliehen.

Die Entdeckung des Dopaminmangels im Striatum verstorbener Parkinson-Patienten durch Ehringer und Hornykiewicz (1960) eröffnete den Weg für ein besseres Verständnis der Parkinson-Erkrankung und zu einer effektiven medikamentösen Therapie mit Levodopa (oder L-Dopa, L-3,4-Dihydroxyphenylalanin) (Barbeau, Murphy, & Sourkes, 1961; Birkmayer & Hornykiewicz, 1961; Hornykiewicz, 2006). Im Laufe der nächsten Jahre wurden weitere Wirkstoffe, wie z. B. Dopaminagonisten, Amantadine, Monoamino-Oxidase-B-Inhibitoren (MAO-B-Hemmer) und Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren (COMT-Hemmer), eingesetzt.

### 1.1.2 Systematik

Bei der Einteilung der Parkinson-Syndrome nach ätiologischen Faktoren steht das primäre Parkinson-Syndrom, das 80 - 85 % aller Parkinson-Diagnosen ausmacht, im Vordergrund (s. Tabelle 1). Die Identifizierung genetischer Ursachen des primären (idiopathischen) Parkinson-Syndroms führte zu einer Unterscheidung der sporadischen Form von der familiären Form (s. Kap. 1.1.5, Rosen et al., 2007).

Nosologisch sind dagegen verschiedene Erkrankungen abzugrenzen, die zu einem ähnlichen Krankheitsbild führen, bei denen jedoch die auslösenden Faktoren ihrer Entstehung bekannt sind: Sekundäre (symptomatische) Parkinson-Syndrome und Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypische Parkinson-Syndrome oder Parkinson-Plus-Syndrome) (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2005).

Bei den symptomatischen Formen kommt es auf Grund einer definierten prä- oder postsynaptischen Störung der nigrostriatalen Dopaminprojektion zu parkinsonähnlichen Symptomen (Poewe, Ceballos-Baumann, & Conrad, 1996). Die medikamentös induzierten und die vaskulären Parkinson-Syndrome spielen hierbei die größte Rolle, insbesondere das Neuroleptika-induzierte Parkinson-Syndrom (Ceballos-Baumann, 2005). Besonderes Augenmerk fand auch das Neurotoxin MPTP (Methylphenyltetrahydropyridin), das ein Parkinson-Syndrom auslösen kann und die pathogenetische Forschung stimulierte. Unter Einsatz von MPTP wurden im Tiermodell zahlreiche Hypothesen zur Pathogenese der Parkinson-Krankheit generiert (Gerlach, Reichmann, & Riederer, 2007).

Bei den atypischen Parkinson-Syndromen oder auch Parkinson-Plus-Syndromen handelt es sich um definierte neurodegenerative Erkrankungen mit parkinsonähnlicher Symptomatik. Der Terminus Parkinson-Plus-Syndrom verweist auf das Vorhandensein zusätzlicher, beim idiopathischen Parkinson-Syndrom fehlender, klinischer Symptome (Gerlach et al., 2007).

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist durch das Auftreten von vier motorischen Kardinalsymptomen definiert (s. Kap. 1.1.6.1): Bradykinese (Bewegungsverlangsamung) oder Hypokinese (Bewegungsverarmung), Rigor (erhöhter Muskeltonus), Ruhetremor und Störung der Stell- und Haltungsreflexe (Jörg, 2002; Poeck & Hacke, 2006). Einige Autoren zählen außerdem die gebeugte Körperhaltung und das Freezing-Phänomen (Bewegungsblockaden) zu den Hauptsymptomen (Jankovic, 2008). Um die Diagnose eines Parkinson-Syndroms stellen zu können, müssen mindestens zwei der vier Hauptsymptome vorliegen, wobei die Bradykinese obligat ist (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2005).

**Tabelle 1: Klinische Klassifikation der Parkinson-Syndrome (nach Ceballos-Baumann, 2005; Gerlach et al., 2007).**

- 
1. Primäres (idiopathisches) Parkinson-Syndrom
    - sporadisch
    - familiär (bekannte genetisch determinierte Formen)
  
  2. Sekundäre (symptomatische) Parkinson-Syndrome
    - medikamentös: z. B. Dopaminantagonisten (typische Neuroleptika, Antiemetika, reserpinhaltige Hypertensiva), Kalziumantagonisten vom Flunarizin-Cinnarizin-Typ
    - metabolisch: z. B. Hypoparathyreoidismus, Morbus Wilson
    - infektiös: z. B. postenzephalitisches Parkinson-Syndrom
    - toxisch: z. B. MPTP, Mangan, Blei, Kohlenmonoxid
    - vaskulär: Stammganglieninfarkte oder -blutungen
    - posttraumatisch
    - tumorbedingt
    - Normaldruckhydrozephalus
  
  3. Neurodegenerative Erkrankungen mit Parkinson-Syndromen (atypische Parkinson-Syndrome oder Parkinson-Plus-Syndrome)
    - Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)
    - Kortikobasale Degeneration
    - Multisystematrophien (MSA): Shy-Drager-Syndrom, olivo-ponto-zerebellare Atrophie, striatonigrale Degeneration
    - Demenzielle Erkrankungen: z. B. Parkinsonismus-Demenz-ALS-Komplex, Morbus Alzheimer
- 

Das IPS kann entsprechend der Ausprägung der klinischen Symptome in Subtypen unterteilt werden. Dabei wird zwischen einem Tremordominanz-Typ (im Vordergrund steht der Tremor, Akinese und Rigor sind minimal ausgeprägt), einem Akinese-Rigor-Typ (Akinese und Rigor überwiegen) oder einem Äquivalenztyp (alle Kardinalsymptome sind ähnlich stark ausgeprägt) unterschieden.

Die Vielfalt der möglichen Erscheinungsformen der Parkinson-Syndrome und die Einteilungsmöglichkeiten nach verschiedenen Kriterien machen deutlich, dass es sich um eine heterogene Erkrankungsgruppe handelt (Wolters, 2008). Die vorliegende Arbeit bezieht sich in den folgenden Ausführungen, soweit nicht anders angegeben, ausschließlich auf das idiopathische (primäre) Parkinson-Syndrom.



### 1.1.3 Epidemiologie

Die Parkinson-Krankheit verläuft chronisch progredient und ist altersassoziiert, d. h. sie manifestiert sich meist im sechsten Lebensjahrzehnt, wobei das durchschnittliche Erkrankungsalter zwischen 62 und 65 Jahren liegt (Baker & Graham, 2004; Levy, 2007; Thomson et al., 2001). Die Erkrankung betrifft etwa 3 % der über 80-Jährigen, 1 % der über 60-Jährigen und 0.5 % der über 50-Jährigen (Jörg, 2002).

Neuerkrankungen treten bei 5 - 10 % vor dem 40. Lebensjahr auf (Jörg, 2002; Masuhr & Neumann, 2007). Der „juvenile Parkinson“ beginnt vor dem 21. Lebensjahr und der „young-onset“ vor dem 40. Lebensjahr. Wenn die Erkrankung nach dem 40. Lebensjahr diagnostiziert wird, wird sie als „late onset“ und nach dem 75. Lebensjahr als „very late onset“ bezeichnet.

In Deutschland wird von etwa 250 000 Betroffenen ausgegangen; weltweit von etwa 6,3 Millionen (Baker & Graham, 2004), jedoch mit unterschiedlicher regionaler Prävalenz. Die niedrigsten Prävalenzraten weisen Südeuropa, Afrika, Japan und China auf, während für Nord- und Mitteleuropa und Nordamerika von einer Prävalenz von etwa 160/100 000 auszugehen ist. Allerdings zeigen die zahlreichen epidemiologischen Studien eine breite Streuung (Poewe et al., 1996). Auch voneinander abweichende Erhebungsmethoden und eine uneinheitliche Differenzierung zwischen der idiopathischen Form und dem Parkinson-Syndrom anderer Genese lassen an der Vergleichbarkeit der verschiedenen epidemiologischen Studien zweifeln (Von Campenhausen et al., 2005).

Umstritten ist, ob Männer häufiger als Frauen betroffen sind (Deuschl et al., 2006a; Fahn, 2003; Jellinger, 2005; Jörg, 2002; Poeck & Hacke, 2006); Männer erkranken jedoch früher als Frauen (Haaxma et al., 2007; Jörg, 2002; Rajput & Rajput, 2002).

Die Sterblichkeitsrate ist bei unbehandelten PD(Parkinson's disease)-Patienten im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen fast dreifach erhöht. Medikamentös behandelte PD-Patienten haben eine nahezu normale Lebenserwartung (Diem-Zangerl et al., 2009; Herlofson et al., 2004), wobei Gangstörungen, die Abwesenheit des Ruhetremors und ein männliches Geschlecht eher mit einer reduzierten Lebenserwartung assoziiert sind (Diem-Zangerl et al., 2009). Als Todesursachen stehen bei PD-Patienten, wie bei Personen gleichen Alters, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebserkrankungen und Schlaganfälle an erster Stelle.

### 1.1.4 Diagnose und Differenzialdiagnose

Die Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms wird auf der Basis der klinischen Kriterien und unter Ausschluss sekundärer und Parkinson-Syndrome im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen getroffen (Überblick bei: Jankovic, 2008). Ein IPS liegt vor, wenn mindestens zwei der vier Kardinalsymptome vorhanden sind (s. Kap. 1.1.6.1), eine Seitenasymmetrie besteht und die motorischen Symptome ausgezeichnet auf L-Dopa oder Apomorphin ansprechen; das ist bei ca. 80 % der Patienten der Fall (Vieregge, 2008). Überdies dürfen keine weiteren neurologischen Defizite und Normabweichungen in der Bildgebung (Craniale-Computertomografie, Magnetresonanztomografie) und im EEG (Elektroenzephalogramm) nachweisbar sein (Jörg, 2002; Poeck & Hacke, 2006).

Fehldiagnosen stellen insbesondere bei der Früherkennung der Parkinson-Krankheit ein Problem dar, da Parkinson-Syndrome unterschiedliche Ursachen haben können (s. Kap. 1.1.2), die Krankheit sich nicht immer mit dem auffälligen Tremor zeigt oder Symptome fehlgedeutet werden (Caslake et al., 2008; Weintraub, Comella, & Horn, 2008c).

Differenzialdiagnostisch ist es auf Grund prognostischer und therapeutischer Implikationen erforderlich, das IPS von anderen Krankheitsbildern abzugrenzen. Dabei geht es in erster Linie um die Früherkennung der Multisystematrophie, der progressiven supranukleären Blicklähmung, der kortikobasalen Degeneration und der Lewy-Körperchen-Demenz. Des Weiteren sollten folgende Erkrankungen ausgeschlossen werden: Gangstörung bei frontalem Tumor oder Normaldruckhydrozephalus, Depression, Chorea (Westphal-Typ), Demenz-Syndrome, Jakob-Creutzfeld-Erkrankung, Schmerzsyndrome, andere Tremorformen, Multiinfarkt-Syndrome und Morbus Wilson (Jörg, 2002).

Bildgebende Verfahren dienen der frühzeitigen Differenzialdiagnose unter Ausschluss sekundärer Ursachen der Parkinson-Syndrome (Jankovic, 2008). Dabei ermöglicht der Einsatz von Kontrastmitteln sowohl morphologische Abgrenzungen als auch Funktionsuntersuchungen (Ceballos-Baumann, 2003). Die Single-Photon-Emission-Computertomografie (SPECT) kann mittels präsynaptischer Untersuchungen eine Frühdiagnose bei neu aufgetretenem Parkinson-Syndrom erleichtern und zwischen degenerativen (z. B. IPS, MSA, PSP) und nicht-degenerativen (medikamentinduzierten und vaskulären) Parkinson-Syndromen differenzieren; postsynaptische Untersuchungen helfen dagegen, das IPS von Multisystematrophien abzugrenzen (Poeck & Hacke, 2006).

Die Positronen-Emissionstomografie (PET) liefert neben der qualitativen auch eine absolute quantitative Aussage hinsichtlich des Gesamthirns (Pirker & Brücke, 2004). Fluoro-Dopa-PET-Untersuchungen bestätigen das Vorliegen eines Dopaminmangels: Die Bindung von [18F]Fluoro-Dopa (PET-Ligand) im Striatum reflektiert in erster Linie die Aktivität der Dopa-Decarboxylase in den Nervenendigungen der nigrostriatalen Neurone. Goldstein et al. (2008) konnten bei PD-Patienten eine progressive Reduktion der striatalen [18F]Fluoro-Dopa Aufnahme mit zunehmender Schwere der Erkrankung mittels Fluoro-Dopa-PET-Untersuchungen aufzeigen.

### 1.1.5 Ätiopathogenese

Die Entdeckung genetischer Ursachen des primären Parkinson-Syndroms führte zu einer Abgrenzung der sporadischen Form, d. h. ohne identifizierbaren Vererbungsmodus, von der familiären Form (vgl. Kap. 1.1.2). Die Ätiopathogenese der sporadischen Form des primären Parkinson-Syndroms ist bislang noch unklar, wobei eine mit exogenen Risikofaktoren interagierende polygenetische Determinierung diskutiert wird (Braak & Del Tredici, 2008a; Shastry, 2003; Toulouse & Sullivan, 2008).

Seit 1997 (Polymeropoulos et al.) ist es gelungen, 13 Gene (PARK1-13) zu kartieren sowie 6 Gene zu identifizieren, die eine kausale Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielen (Büeler, 2006; Farrer, 2006; Wood-Kaczmar et al., 2008). Die Untersuchung der Funktion dieser Gene zeigt, dass sie im Rahmen des Stoffwechsels von normalen Proteinen sowie am Abbau von geschädigten, falsch gefalteten Proteinen innerhalb der Zelle beteiligt sind. Da die Nervenzellen in betroffenen Hirnregionen von Parkinson-Patienten typischerweise Ablagerungen von Proteinen enthalten, liegt es nahe, dass der Untergang von Dopamin-produzierenden Nervenzellen durch eine Störung des Abbaus und/oder ein vermehrtes Anhäufen von geschädigten Proteinen in der Zelle erfolgt.

Bei dem familiären Parkinson-Syndrom wurden sowohl autosomal dominante als auch rezessive Formen der Erkrankung identifiziert (Calne, 2001). Die pathophysiologischen Mechanismen der sporadischen und der familiären Form des primären Parkinson-Syndroms sind vermutlich ähnlich, wobei umfassendere dopaminerge Verluste und ein früheres Auftreten der Symptome (im Alter von 20 bis 40 Jahren) bei den familiären Formen beschrieben wurden (Büeler, 2006; Panzacchi et al., 2008). Die genaue Beziehung der familiären zur sporadischen idiopathischen Form ist bislang noch nicht geklärt. Ein eindeutiger Vererbungsmodus lässt sich nur in einer kleinen Anzahl von Familien mit erblichem Parkin-

son-Syndrom ableiten, gleichwohl die Identifizierung der ursächlichen genetischen Veränderungen in diesen Familien einen Ausgangspunkt für die Aufklärung der molekularen Pathogenese der Parkinson-Krankheit bietet und möglicherweise hilfreich bei der Entwicklung künftiger Therapiestrategien sein wird (Litvan et al., 2007a; b; Riess et al., 1999).

Bisher gibt es jedoch keine gesicherten Hinweise, dass die bereits identifizierten Mutationen auch von Bedeutung für die Pathogenese der sporadischen Parkinson-Krankheit sind, obwohl die Funktion der entsprechenden Gene einen Zusammenhang vermuten lassen. Bei den häufigen sporadischen Formen handelt es sich wahrscheinlich um polygene Erkrankungen, bei denen eine spezifische Konstellation mehrerer Genloci, möglicherweise in Kombination mit bislang ebenfalls nicht identifizierten Umweltfaktoren, zur Erkrankung führt (Klein & Schlossmacher, 2006, 2007).

Neben genetischen Faktoren werden Umweltfaktoren vermutet, die durch komplexe Läsionskaskaden über oxidativen Stress, Eisen-Melanininteraktion, Komplex I-Mangel, Mitochondrienstörungen, gestörte Proteolyse mit Bildung und Ablagerung fehlgefalteter, nicht abbaubarer Proteine (Lewy-Körperchen), Bildung freier Radikale, DNS-Schädigung, Störungen des Kalziumeinstromes und Energiemangel zu Dysfunktion bzw. Tod von Nervenzellen führen (Calabrese et al., 2008; Miller et al., 2009; Riederer et al., 2008; Schapira, 2008). Zwar liefern experimentelle Tiermodelle Aufschlüsse über den Pathomechanismus der Krankheit, die grundlegenden molekularen Vorgänge und die Rolle der Lewy-Körperchen sind jedoch bisher nicht vollständig aufgeklärt (Jellinger, 2005). Nach epidemiologischen Analysen scheinen ebenfalls verschiedene Exotoxine, wie eine Vergiftung durch Pestizide, Herbizide oder Schwermetalle sowie ein ländlicher Lebensraum, möglicherweise vermittelt durch eine erhöhte Exposition gegenüber Pestiziden, Risikofaktoren darzustellen (Rojo et al., 2007).

Als mögliche protektive Faktoren auf das PD-Erkrankungsrisiko werden in der Literatur Nikotin (Quik, 2004; Quik, O'Neill, & Perez, 2007; Singh, Pillay, & Choonara, 2007) und Kaffee- oder Teekonsum (Hu et al., 2007; Kandinov, Giladi, & Korczyn, 2007; Ritz et al., 2007; Sääksjärvi et al., 2007) diskutiert. Die Substanz EGCG (Epigallocatechin-3-gallate) in grünem Tee kann offenbar den Prozess der Plaquebildung (Amyloidosen) bei der PD und Morbus Alzheimer umkehren. Statt der schädlichen Eiweißablagerungen bilden sich durch EGCG harmlose Eiweißaggregate (Ehrnhoefer et al., 2008).

Insgesamt wird vermutet, dass das IPS multifaktoriell bedingt ist, wobei derzeit die Hypothese des oxidativen Stresses favorisiert wird (Beal, 2003; Ceballos-Baumann, 2005;

Double & Halliday, 2006; Miller et al., 2009; Sulzer, 2007). Hierbei wird eine im Dopaminstoffwechsel entstehende zytotoxische Wirkung von Oxiradikalen angenommen, die auf defekte Entgiftungsmechanismen bzw. auf eine gestörte Funktion der Mitochondrien zurückzuführen ist.

### **1.1.6 Symptomatik**

Bei der Parkinson-Krankheit handelt es sich um einen chronisch fortschreitenden Prozess, bei dem die ersten Symptome schleichend und uncharakteristisch auftreten können. Das klinische Bild ist durch eine Konstellation motorischer Symptome gekennzeichnet, wobei Parkinson-Patienten sich häufig hinsichtlich ihrer Symptomausprägung deutlich unterscheiden (Baker & Graham, 2004). Daneben entwickeln zahlreiche Patienten fakultative, nichtmotorische Symptome, insbesondere neuropsychologische, vegetative und sensorische Veränderungen.

#### **1.1.6.1 Kardinalsymptome**

Die vier Kardinalsymptome des IPS sind Bradykinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität. Diese charakteristischen Symptome können mit unterschiedlicher Gewichtung auftreten, wobei die Krankheit typischerweise einseitig beginnt (Hemiparkinson) und im Verlauf oftmals asymmetrisch bleibt (Calne, 2001; Jankovic, 2008).

Die Begriffe Akinese, Hypokinese und Bradykinese werden im klinischen Sprachgebrauch häufig synonym verwendet, obwohl sie verschiedene Aspekte der verminderten Beweglichkeit betreffen. Die Akinese bezeichnet die Hemmung des Bewegungsstartes, die Hypokinese die reduzierte Bewegungsamplitude und die Bradykinese die Verlangsamung der Bewegungsabläufe.

Die allgemeine Bewegungsarmut ist Voraussetzung für die Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms. Sie macht sich bei allen Bewegungen bemerkbar und führt zu einer Beeinträchtigung der willkürlichen und unwillkürlichen Motorik. So vermindern sich sowohl die Gestik und die Mimik (Maskengesicht, Hypomimie) als auch die Lidschlagfrequenz. Die Stimme wird leise, monoton und undeutlich (Hypophonie), die Schluckmotorik verlangsamt sich (Hypersalivation), die Geschicklichkeit der Hände lässt besonders bei schnellen Bewegungen nach, so dass sich beim Schreiben das Schriftbild zunehmend verkleinert (Mikrografie). Die Rumpfbewegungen sind erschwert (vermindertes Umlagern im

Schlaf), das Gangbild wird kleinschrittig und schlurfend; ebenso ist ein verringertes automatisches Mitschwingen der Arme beim Gehen mit Bevorzugung der betroffenen Seite zu beobachten (Harris et al., 2009; Jankovic, 2008; Poewe et al., 1996).

Im fortgeschrittenen Stadium kann es zu Start- und Engpassproblemen kommen, z. B. während des Gehens durch Türdurchgänge. Beim „Freezing-Phänomen“ stehen die Patienten wie festgefroren da (motorische Blockaden) und durch die Angst vor einem Sturz, kann es zu einer hilflosen Immobilität kommen. Akustische oder visuelle Signale können in dieser Situation die intendierte Bewegungsinitiation erleichtern (Schroeteler et al., 2009).

Der Rigor macht sich in der Frühphase der PD vorwiegend mit Muskelschmerzen, insbesondere im Schulter-Armbereich bemerkbar. Er ist als erhöhter Spannungszustand der Muskulatur mit gleichbleibend zähem Dehnungswiderstand gegen passive Bewegung der Beuge- und Streckmuskulatur nachweisbar. Das so genannte „Zahnradphänomen“ wird in der klinischen Praxis vor allem am Hand- und Ellenbogengelenk untersucht. Bei der passiven Bewegung kommt es zu einem ruckartigen Nachgeben des Muskeltonus. Die Extremität lässt sich nur abgehackt (sakkadierend) gegen einen erhöhten Widerstand bewegen (Poeck & Hacke, 2006). Im Bereich der Halsmuskulatur kann die unwillkürliche Muskeltonuserhöhung so ausgeprägt sein, dass der Patient im Liegen den Kopf ohne Anstrengung angewinkelt hält und das Kopfkissen kaum berührt (Kopfkissenphänomen). Der Rigor und die Bradykinese beeinflussen auch schnelle Bewegungen und Tätigkeiten, die hohe Anforderungen an die Feinmotorik stellen (Gerlach et al., 2007; Poewe et al., 1996).

Der Ruhetremor, der bei 70 % der Patienten auftritt, wurde schon 1817 von James Parkinson beschrieben und ist das auffälligste, aber nicht obligate Symptom. Er beginnt fast immer einseitig als Tremor manus mit einer Frequenz von 4-6 Hz (Masuhr & Neumann, 2007). Zu Beginn der Erkrankung tritt der Ruhetremor zumeist intermittierend auf, kann sich aber affektiv verstärken. Ein ausgeprägter Tremor der Finger wird auch als „Pillendreher-Phänomen“ bezeichnet. Des Weiteren kann auch ein höherfrequenter Haltetremor hinzukommen (Poeck & Hacke, 2006), der auch den Kopf und den Unterkiefer betreffen kann.

Bei fortgeschrittener Erkrankung kommt es zu einer Störung der Stellreflexe, d. h. eine verminderte Stabilität beim Aufrechterhalten des Körpers. Die posturale Instabilität ist durch verminderte Haltungsreflexe gekennzeichnet, die eine zunehmende Fallneigung bewirken. Es kommt zu Gang- und Standunsicherheiten und Wendebewegungen werden unsicher. Die Neigung, passive Stöße nicht ausreichend ausbalancieren zu können, äußert sich als

Pro-, Retro- oder Lateropulsion. Es zeigt sich eine Tendenz nach vorn, hinten oder zur Seite zu fallen (Masuhr & Neumann, 2007). Die Festination bezeichnet eine unwillkürliche Propulsion beim Gehen oder beim Start mit akzelerierenden kurzen Schritten; der Patient bemüht sich, mit Trippelschritten den Oberkörper einzuholen (Gerlach et al., 2007).

Neben den beschriebenen Kardinalsymptomen treten im Krankheitsverlauf weitere Symptome auf, die beim einzelnen Erkrankten unterschiedlich stark ausgeprägt sein können.

### **1.1.6.2 Fakultative Begleitsymptome**

Zu den nichtmotorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit gehören sensorische, vegetative und psychische Veränderungen, die wie die motorischen Symptome in ihrer Ausprägung sehr variabel sind. Bei den sensorischen Störungen handelt es sich z. B. um unspezifische Schmerzen, Parästhesien und Einschränkungen des Riechvermögens (Hyposmie) (Fahn, 2003; Jankovic, 2008). Für die vegetative Symptomatik sind Seborrhö („Salbengesicht“), Hypersalivation, orthostatische Hypotonie, Thermoregulationsstörungen, Schlafstörungen, Atemstörungen, Libidoverlust und Miktionsstörungen neben gastrointestinalen Beschwerden wie Magenentleerungsstörungen und Obstipation typisch (Überblick bei: Jankovic, 2008).

Des Weiteren werden beim IPS kognitive Störungen, die bis zu einer Demenz fortschreiten können (Caballol, Marti, & Tolosa, 2007) und weitere neuropsychiatrische Störungen beschrieben. Etwa 40 % der Patienten entwickeln eine Depression, wovon aber nur 4 % - 6 % den DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)-IV-Kriterien einer majoren Depression entsprechen (Saß et al., 2003). Die depressiven Episoden können bereits Jahre vor Manifestation der motorischen Symptome nachgewiesen werden und werden nicht als Reaktion auf die motorische Behinderung aufgefasst (Gerlach et al., 2007; Poeck & Hacke, 2006).

Zur Erfassung der klinischen Symptomatik, zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung und zur Therapie- und Verlaufskontrolle stehen eine Anzahl von Skalen zur Verfügung. Zur groben Erfassung und Einteilung der Schwere der Behinderung eignet sich die 5-Punkte-Skala nach Hoehn und Yahr (1967).

Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, Fahn & Elton, 1987) ist als Instrument zur Erfassung der klinischen Symptomatik und der Verlaufsbeurteilung gedacht

und lässt eine deutlich differenziertere Bewertung des Krankheitsbildes zu. Die UPDRS umfasst insgesamt 42 Items, die in vier Kategorien gegliedert sind:

- I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung
- II. Aktivitäten des täglichen Lebens
- III. Untersuchung der Motorik
- IV. Therapie-Komplikationen

Die Schweregradeinschätzung erfolgt anhand einer fünfstufigen Skala von 0 (nicht zutreffend) bis 4 (vollständig zutreffend). Die Unterpunkte der Subskala „Untersuchung der Motorik“ (Teil III der UPDRS), die auch in der vorliegenden Studie eingesetzt wurde, umfassen: Sprache, Gesichtsausdruck, Ruhetremor (Gesicht, Hände, Füße), Aktions- oder Haltetremor der Hände, Rigor (Nacken, Arme, Beine), Fingergeschicklichkeit, Handbewegungen, Pro- und Supination der Hand, Beweglichkeit der Beine, Aufstehen vom Stuhl, Körperhaltung, Gang, Haltungsverstabilität, Brady- und Hypokinese des Körpers.

### **1.1.7 Die Basalganglien**

Eine Voraussetzung für das Verständnis der Entstehung von Bewegungsstörungen im Allgemeinen und der Parkinson-Krankheit, als Prototyp hypokinetischer Krankheitsbilder im Besonderen, ist die Beschäftigung mit der funktionellen Anatomie und Pathophysiologie der an der Motorik beteiligten Strukturen, den Basalganglien (BG).

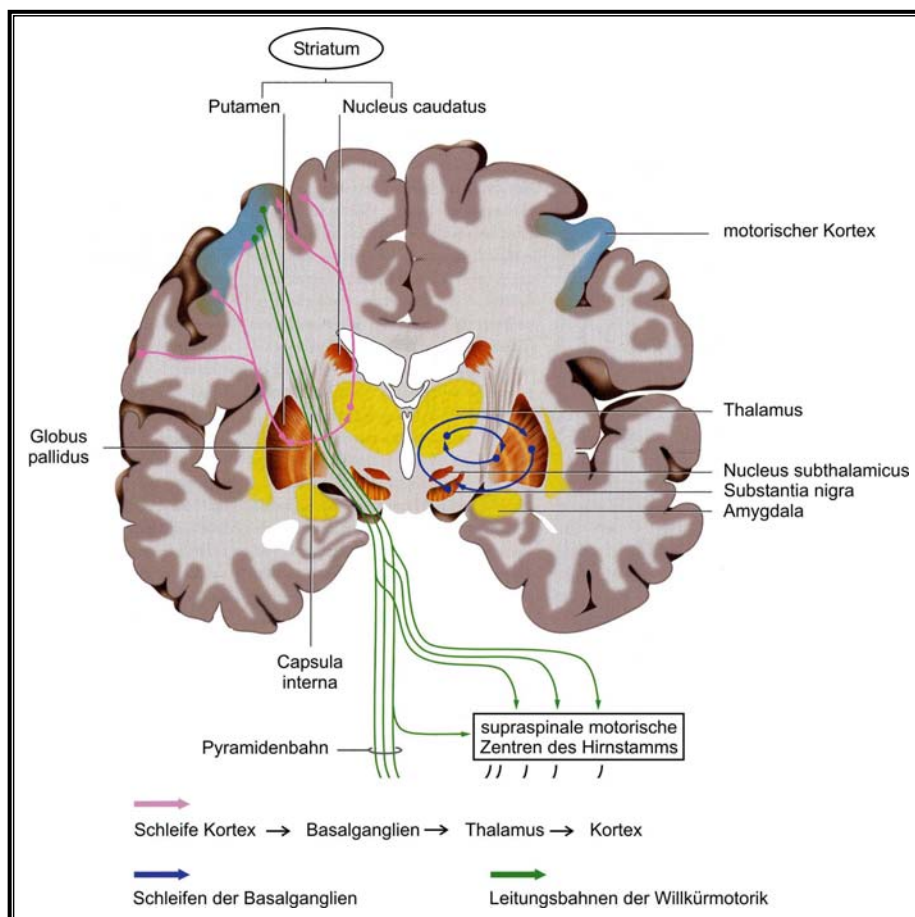
Die BG bilden einen essentiellen Bestandteil der als extrapyramidalmotorisches System bezeichneten Strukturen. Auf Grund neuroanatomischer Kriterien wurde dem für die Motorik verantwortlichen pyramidalen (willkürlichen) System ein extrapyramidalmotorisches (unwillkürliches) System gegenübergestellt. Eine klare funktionelle Trennung zwischen beiden Systemen konnte jedoch nicht aufrechterhalten werden, da sie nicht unabhängig voneinander agieren, sondern Bewegungen gemeinsam kontrollieren.

Somit wird der Unterscheidung in ein extrapyramidales und ein pyramidales System von einigen Autoren lediglich eine historische Bedeutung zugesprochen. Klinische Beobachtungen zeigen jedoch, dass es trotz der gegenseitigen Beeinflussung beider Systeme für Diagnose und Therapie sinnvoll ist, die Symptome zunächst als voneinander abgrenzbar zu behandeln (Gerlach et al., 2007).



### 1.1.7.1 Neuroanatomie der Basalganglien

Im anatomischen Sinne umfassen die BG den Nucleus caudatus, das Putamen und den Globus pallidus (Synonym: Pallidum), der in ein externes (GPe) und ein internes (GPi) Segment unterteilt wird. Der Nucleus caudatus und das Putamen werden durch die Capsula interna getrennt, bleiben aber über feine Fasern grauer Substanz verbunden und bilden mit dem Nucleus accumbens das Striatum (s. Abb. 1). Nach ventral sind Nucleus caudatus und Putamen durch den Nucleus accumbens verbunden. Diese Region wird auch als ventrales Striatum bezeichnet (Blandini et al., 2000; Crossman, 2000). Das Striatum erhält seine Hauptafferenzen vom Kortex, vom Thalamus und von der SNc und stellt somit die Eingangsstruktur der BG dar (Fino, Glowinski, & Venance, 2007).



**Abbildung 1: Frontalschnitt durch das Gehirn mit den Basalganglienstrukturen (orange) (modifiziert nach Wicht, 2006).**

Funktionell, jedoch nicht entwicklungsgeschichtlich, gehören die Substantia nigra (SN), die symmetrisch im Mittelhirn lokalisiert ist und aus der dopaminergen SN pars compacta (SNc) und der dopaminlosen SN pars reticulata (SNr) besteht sowie der Nucleus subthalamicus (STN) zu den BG (Herrero, Barcia, & Navarro, 2002; Saint-Cyr, 2003).

Globus pallidus internus und Substantia nigra pars reticulata stellen die Ausgangsstrukturen der BG dar (Crossman, 2000; Wichmann & DeLong, 2003a). Diese Ausgangskerne projizieren über verschiedene Nuclei des Thalamus zurück zum Kortex.

Das Putamen wird vom motorischen Kortex innerviert und projiziert zum supplementär-motorischen, prämotorischen und motorischen Areal. Der Nucleus caudatus erhält seine Afferenzen hauptsächlich von den Assoziationsarealen des Kortex und projiziert zum präfrontalen Kortex. Dem Putamen wird somit eine Rolle im Rahmen motorischer Funktionen zugeordnet; der Nucleus caudatus wird dagegen mit kognitiven Funktionen der BG in Verbindung gebracht (Crossman, 2000; Grahn, Parkinson, & Owen, 2008).

#### **1.1.7.2 Das dopaminerge System**

Der Neurotransmitter Dopamin (DA) zählt zu den biogenen Aminen aus der Gruppe der Katecholamine. Eine Vorstufe für Dopamin ist L-Tyrosin, welches durch die mit der Nahrung aufgenommene essentielle Aminosäure L-Phenylalanin entsteht. L-Tyrosin ist die Ausgangssubstanz für die Biosynthese von Katecholaminen. Durch Hydroxylierung entsteht der DA-Vorläufer L-Dopa und durch anschließende Decarboxylierung Dopamin, das seinerseits als Ausgangsstoff zur Synthese von Noradrenalin und Adrenalin fungiert.

Da Dopamin selbst nicht liquorgängig ist, d. h. die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, wird bei einem Dopaminmangel die liquorgängige Vorläufersubstanz L-Dopa verabreicht (Köhler, 2001). Nach der DA-Synthese im Zellkörper findet ein axonaler Transport in die präsynaptische Endigung statt, wo der Transmitter bis zur Ausschüttung in Vesikeln gespeichert wird.

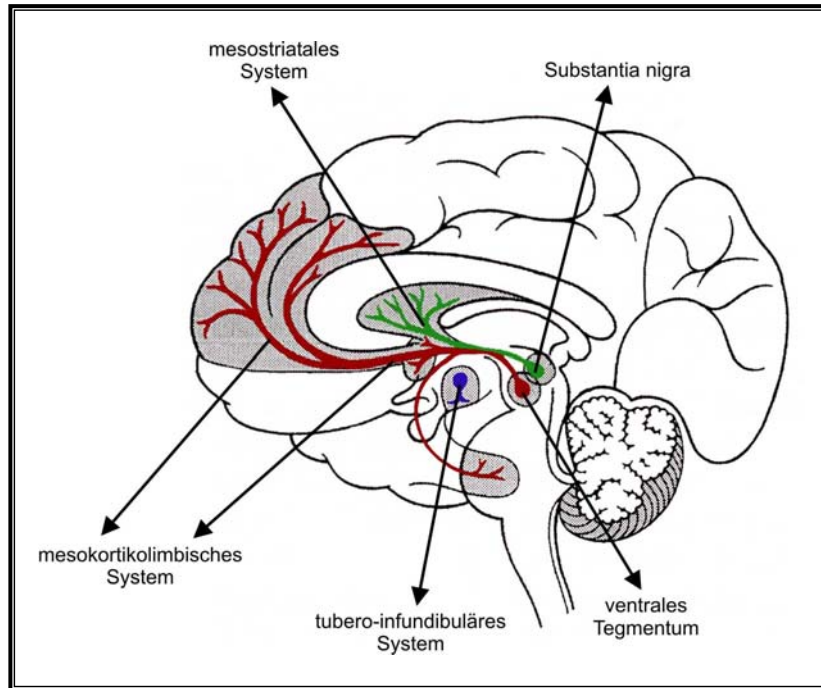
Um nach einer Ausschüttung von DA eine dauernde nicht-physiologische Stimulation der DA-Rezeptoren zu vermeiden, muss DA wieder inaktiviert werden. Dies geschieht entweder mit Hilfe der Enzyme Monoaminoxidase-B (MAO-B) und Catechol-O-Methyltransferase (COMT) oder durch die Wiederaufnahme in die präsynaptische Zelle mittels Carrier-Proteinen, welche die Transmittermoleküle binden und in die Zelle zurückschleusen (Reuptake). In der Zelle wird DA zum größten Teil dann wieder in Vesikel eingebaut und kann somit erneut in den synaptischen Spalt entlassen werden (Gerlach et al., 2007; Köh-

ler, 2001). Die Hemmung des enzymatischen Abbaus und das daraus folgende Mehrangebot von DA ist ein Angriffspunkt von Antiparkinson-Medikamenten (s. Kap. 1.1.9.1).

Dopamin hat einen modulierenden und regulatorischen Einfluss auf andere Neurone und Neurotransmitter (Calabresi et al., 2006; Seamans & Yang, 2004). Die Wirkung einer präsynaptischen DA-Ausschüttung auf das postsynaptische Neuron hängt unter anderem vom Dopaminrezeptortyp der subsynaptischen Membran ab. Zur Zeit unterscheidet man fünf Rezeptorsubtypen (D<sub>1</sub>-D<sub>5</sub>), die auf Grund ihrer unterschiedlichen Wirkungen bzw. ihrer pharmakologischen Eigenschaften als D<sub>1</sub>-ähnliche (D<sub>1</sub> und D<sub>5</sub>) und D<sub>2</sub>-ähnliche (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) eingeteilt werden (Sealfon & Olanow, 2000). DA und DA-Rezeptoren kommen im Gehirn in einer charakteristischen Verteilung vor und lassen damit auf spezifische Funktionen schließen (Gerlach et al., 2007). Im Striatum kommen D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren in hoher Dichte vor, wobei angenommen wird, dass Dopamin an D<sub>1</sub>-Rezeptoren exzitatorisch und an D<sub>2</sub>-Rezeptoren inhibitorisch wirkt. Weiterhin unterscheiden sich D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren durch unterschiedliche pharmakologische Beeinflussbarkeit, was ebenfalls eine wichtige Rolle im Rahmen der medikamentösen Behandlung der Parkinson-Krankheit spielt.

Das vom Mesenzephalon aufsteigende dopaminerge System (s. Abb. 2) lässt sich grob in zwei bis drei Subsysteme einteilen:

- Das mesostriatale bzw. nigrostriatale System enthält Neurone, die von der SNc in das Striatum projizieren und ist vor allem an der Kontrolle willkürlicher Bewegungen beteiligt.
- Das mesokortikale System hat seinen Ursprung im ventralen Tegmentum (VTA, ventral tegmental area), endet im präfrontalen Kortex und ist an Lern- und Gedächtnisfunktionen beteiligt.
- Das mesolimbische System projiziert von der VTA zu limbischen Strukturen (Nucleus accumbens und Amygdala) und reguliert Stimmung, Affekt und Antrieb.  
Da es keine scharfe Abgrenzung mesolimbischer und mesokortikaler DA-Bahnen gibt, werden diese Projektionen vielfach zusammengefasst und als mesokortikolimbisches System bezeichnet.
- Dopaminerge Neurone des tubero-infundibulären Systems befinden sich im Dienzephalon, diese projizieren in den Hypothalamus und regulieren die Freisetzung von Hypophysen-Hormonen.



**Abbildung 2: Dopaminerge Neuronensysteme im menschlichen Gehirn. Das mesostriale (grün), mesokortikolimbische (rot) und tubero-infundibuläre (blau) System (modifiziert nach Gerlach et al., 2007).**

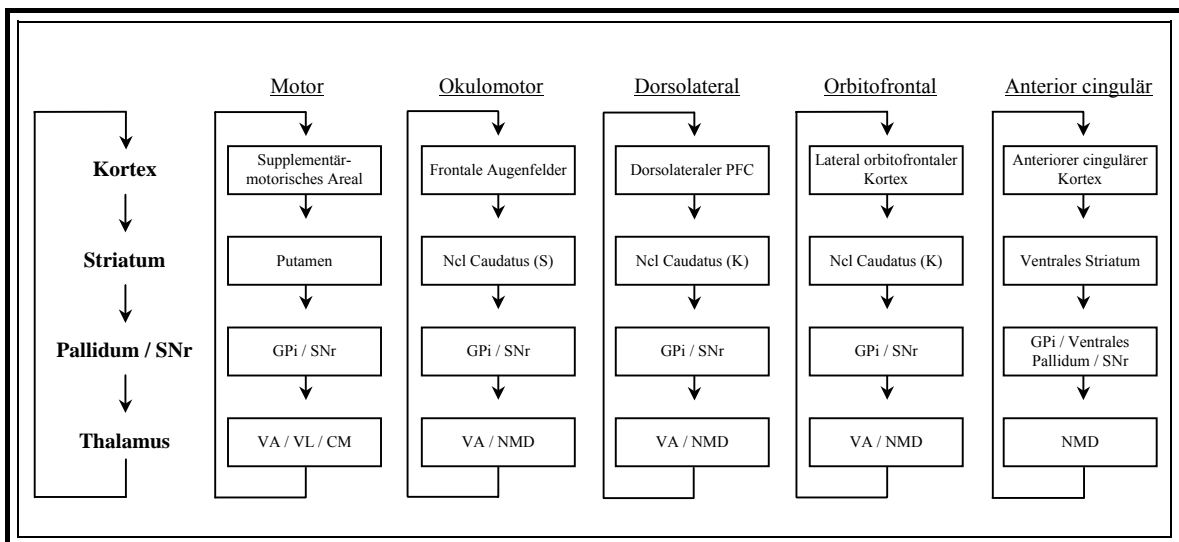
### 1.1.7.3 Funktionen der Basalganglien

Die BG sind an der Steuerung unterschiedlicher Aspekte des Verhaltens wie Motorik, Motivation und Kognition maßgeblich beteiligt (Haber, 2003; Middleton & Strick, 1994; Prescott, Bryson, & Seth, 2007). Sie umfassen mehrere funktionell miteinander verbundene subkortikale Kerngebiete, welche die Verarbeitung kortikaler Entwürfe über kortikobasale Regelkreise realisieren (Alexander, DeLong, & Strick, 1986; Alexander & Crutcher, 1990; Alexander, Crutcher, & DeLong, 1990; Alexander, 1994). Die funktionelle Bedeutung der BG ist aber auf Grund ihrer hohen Komplexität bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht umfassend geklärt. Eine der Kardinalaufgaben der BG ist die Steuerung von Bewegungsabläufen. Darüber hinaus sind die BG wesentlich an der Verarbeitung von kognitiven und emotionalen Hirnleistungen beteiligt (Alexander & Crutcher, 1990).

#### 1.1.7.3.1 Modelle der Basalganglienorganisation

Es existieren verschiedene Modelle zur Organisation der BG, welche alle eine Vereinfachung der realen Abläufe darstellen, aber dennoch nützlich bei der Erklärung der Pathophysiologie von BG-Erkrankungen sind (Alexander et al., 1986; Alexander & Crutcher, 1990; Penney & Young, 1983).

Mit dem Konzept der basalganglionären-thalamokortikalen Funktionsschleifen bzw. Regelkreise sind die BG in mindestens fünf parallel verlaufende, funktionell und strukturell unterscheidbare, neuronale Schaltkreise organisiert (Alexander et al., 1986; Alexander & Crutcher, 1990). Im Einzelnen unterscheiden Alexander et al. (1986) die motorische, okulomotorische, dorsolateral-präfrontale, lateral-orbitofrontale und anterior-cinguläre Schleife (s. Abb. 3). Unter Beteiligung verschiedener Neurotransmitter, wie z. B. Acetylcholin, Glutamat, Dopamin, Serotonin oder GABA (Gamma-Aminobuttersäure), verbinden diese neuronalen Schleifen die BG mit dem Frontalkortex und dem Thalamus (Graybiel, 1990; Middleton & Strick, 2000; Saint-Cyr, 2003; Tekin & Cummings, 2002).



**Abbildung 3: Schematische Darstellung der thalamokortikalen Regelkreise (modifiziert nach Alexander et al., 1986; Chudasama & Robbins, 2006; Kaasinen & Rinne, 2002; Tekin & Cummings, 2002).**

Abkürzungen: CM = Nucleus centromedianus, GPi = Globus pallidus internus, K = Kopf des Nucleus caudatus, Ncl = Nucleus, NMD = Nucleus medialis dorsalis, PFC = präfrontaler Kortex, S = Schweif des Nucleus caudatus, SN = Substantia nigra, SNr = Substantia nigra pars reticulata, VA = Nucleus ventralis anterior, VL = Nucleus ventralis lateralis.

Das grundlegende Funktionsprinzip der Schleifen soll die parallele Verarbeitung (parallel processing) von aus verschiedenen kortikalen Arealen stammenden Impulsen über die BG sowie den Thalamus und zurück zum Kortex sein (Alexander et al., 1986; Alexander & Crutcher, 1990; Parent & Hazrati, 1995a, b). Das Prinzip der Parallelität gilt auch innerhalb jeder einzelnen Schleife, d. h., innerhalb einer jeden Schleife wird der resultierende

Einfluss auf den Kortex über zwei unterschiedlich wirkende, jedoch parallel verlaufende Pfade moduliert (s. direkter und indirekter Pfad in Kap. 1.1.7.3.2).

Über die motorische Schleife wird die Planung, Initiation, Durchführung und Kontrolle von Bewegungen sowie die Verbindung zu Assoziationsarealen im Parietallappen geleistet (Ceballos-Baumann & Conrad, 2005; Kato et al., 2002; Leenders, 2002; Obeso et al., 2000). Die okulomotorische Schleife ist an der Kontrolle von Augenbewegungen beteiligt (Alexander et al., 1990; Gerlach et al., 2007).

Die drei nachstehenden Schleifen werden mit kognitiven Funktionen in Verbindung gebracht: Der dorsolateral-präfrontalen Schleife werden exekutive Funktionen, Arbeitsgedächtnis- und Strategiebildungsprozesse zugeordnet (Ceballos-Baumann & Conrad, 2005; Tekin & Cummings, 2002). Der Wisconsin Card Sorting Test (WCST, s. Kap. 2.2.4.4) wird als spezifisch für Dysfunktionen in dorsolateral-präfrontalen Kortexarealen angesehen (Ceballos-Baumann & Conrad, 2005). Bei Läsion dieser Schleife wurden Defizite bei komplexen kognitiven Prozessen beschrieben, die im Zusammenhang mit Krankheiten stehen, bei denen Bewegungs- und kognitive Störungen kombiniert auftreten, wie z. B. frontallirntypische Defizite bei Parkinson-Patienten (Ceballos-Baumann & Conrad, 2005).

Die lateral-orbitofrontale Schleife wird mit der Steuerung von Affekten und der Impulskontrolle sowie mit Belohnungsverhalten in Verbindung gebracht. Sie spielt auch eine Rolle beim Sozialverhalten. Läsionen im Bereich der orbitofrontalen Schleife können zu Persönlichkeitsveränderungen und zu Beeinträchtigungen bei der Entscheidungsfindung führen (Ceballos-Baumann & Conrad, 2005; Conrad, 1996).

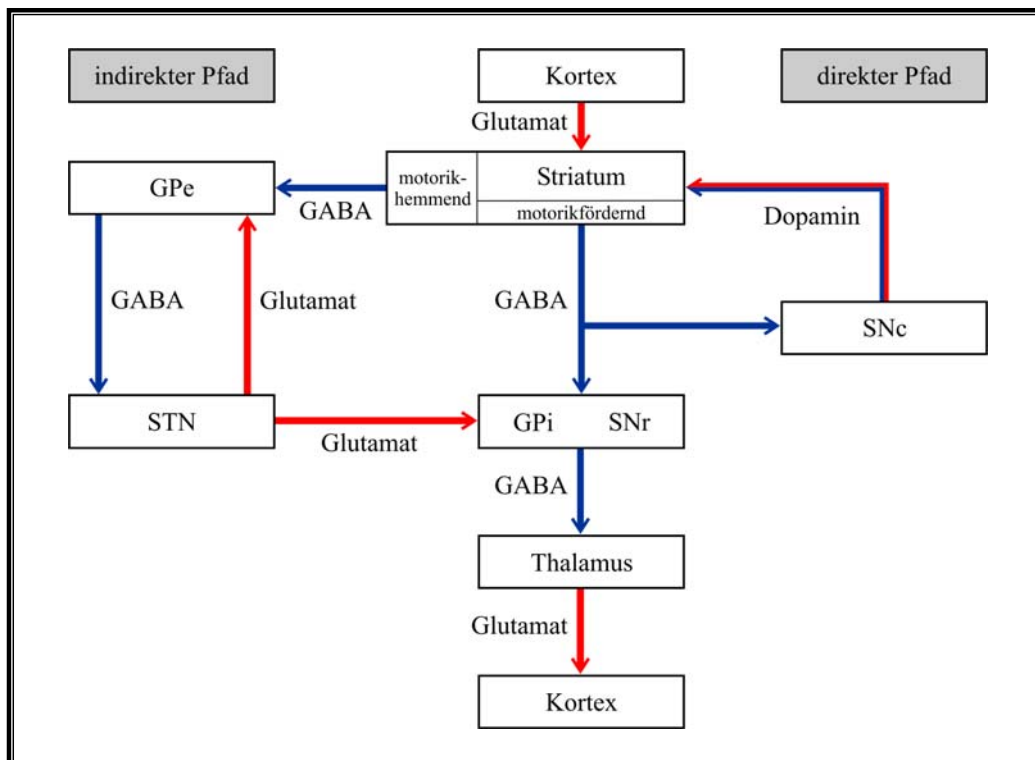
Über die anterior-cinguläre Schleife werden emotionale und motivationale Prozesse vermittelt. Als Folge einer Schädigung kommt es z. B. zu Apathie oder Antriebsverlust und zu Störungen der Reaktionsinitiierung bzw. der Inhibition (Tekin & Cummings, 2002).

Dieses gegenwärtig weiterhin gebräuchliche Modell zur Organisation der BG ist hilfreich bei der Erklärung von BG-Erkrankungen; gleichwohl muss auf Grund neuerer Befunde davon ausgegangen werden, dass einige dieser Schleifen anatomisch und funktionell überlappen (Gerfen & Wilson, 1996; Kolomiets et al., 2001; Parent & Cicchetti, 1998; Parent, Lévesque, & Parent, 2001; Zgaljardic et al., 2003).

### 1.1.7.3.2 Verarbeitung innerhalb der Basalganglien

Das Striatum als Eingangsstruktur der BG wird vom Kortex glutamaterg erregt, während innerhalb der BG die inhibitorisch wirkende GABA der dominierende Transmitter ist (s. Abb. 4). Der Nucleus subthalamicus (STN) sendet wiederum glutamaterge exzitatorische Projektionen aus. Darüber hinaus gelangt über die Ausgangsstationen der BG (GPi und SNr) verarbeitete Information inhibitorisch (GABAerg) zum Thalamus und vom Thalamus exzitatorisch (glutamaterg) primär zum frontalen Kortex zurück (Graybiel, 1990).

Die motorischen Funktionen werden über zwei unterschiedliche, jedoch parallel verlaufende Pfade, die die BG mit dem Thalamus und dem Kortex verbinden, realisiert. Der direkte Pfad zielt ohne zwischengeschaltete Kerne auf die Ausgangsstrukturen der BG; bei dem indirekten Pfad sind zwei weitere Nuclei, der Globus pallidus externus (GPe) und der Nucleus subthalamicus (STN) zwischengeschaltet (Albin, Young, & Penney, 1989; Blandini et al., 2000; Crossman, 2000; DeLong & Wichmann, 2007; Wichmann & DeLong, 2003a).



**Abbildung 4: Pfade der BG-Regelkreise mit den beteiligten inhibitorisch (blau) und exzitatorisch (rot) wirkenden Transmissoren (Poeck & Hacke, 2006; Trepel, 2008).**

Abkürzungen: BG = Basalganglien, GPe = Globus pallidus externus, GPi = Globus pallidus internus, SNc = Substantia nigra pars compacta, SNr = Substantia nigra pars reticulata, STN = Nucleus subthalamicus, blau = Hemmung, rot = Erregung.

Über den direkten Pfad erhält das Striatum exzitatorische Impulse vom Kortex, woraufhin das Striatum inhibitorisch auf die Ausgangsstrukturen der BG (GPi und SNr) wirkt, die ihrerseits inhibitorisch auf den Thalamus wirken; der Thalamus sendet wiederum exzitatorische Impulse zurück zum Kortex.

Eine Aktivierung des Striatums führt somit über den direkten Pfad zu einer Disinhibition, d. h. die pallidale tonische Hemmung auf den Thalamus ist reduziert, so dass der Kortex erregt wird. Das bedeutet, dass der direkte Pfad Bewegung erleichtert. Der indirekte Pfad hat eine zum direkten Pfad gegensätzliche Wirkung: Eine Erregung des Striatums resultiert in einer verminderten hemmenden Wirkung von GPe-Neuronen auf erregende Neurone des STN (Disinhibition) mit der Konsequenz, dass die Ausgangsstrukturen stimuliert werden. Somit erfolgt eine Verstärkung der hemmenden Wirkung auf nachfolgende Kerngebiete des Thalamus. Das bedeutet, dass der indirekte Pfad Bewegung hemmt.

Zusammengefasst entscheidet die Gesamtbilanz aller exzitatorischen und inhibitorischen Projektionen schließlich darüber, ob und wie ein Bewegungsimpuls weitergeleitet wird. Über den direkten Pfad werden intendierte motorische Programme verstärkt, während der indirekte Pfad mit der Hemmung unangemessener Bewegungen assoziiert ist (Alexander & Crutcher, 1990; Crossman, 2000; Saint-Cyr, 2003).

Die ursprüngliche Annahme der funktionellen Trennung des direkten und indirekten Pfades steht jedoch im Konflikt zu neueren Befunden der Verbindungen einzelner Strukturen innerhalb der BG (Blandini et al., 2000; Kolomiets et al., 2001; Parent et al., 2001). Eine zentrale Rolle kommt dabei dem exzitatorischen STN zu, dessen Überaktivität mit der Pathophysiologie des IPS eng verknüpft ist (s. Kap. 1.1.8). Dem direkten und indirekten Pfad wird eine, das Striatum umgehende, hyperdirekte Verbindung an die Seite gestellt. Hierbei wird über eine exzitatorische Verbindung vom Kortex direkt zum STN und von dort weiter zu GPi und SNr projiziert (Nambu et al., 2000; Nambu, Tokuno, & Takada, 2002).

### **1.1.8 Pathophysiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms**

Bedingt durch die Degeneration melaninhaltiger Neurone in der SNc kommt es bei der PD zu einer verringerten striatalen Dopaminkonzentration (Fearnley & Lees, 1991; Gale et al., 2008). Der größte dopaminerge Verlust findet sich im Putamen (motorische Schleife), während der Nucleus caudatus (dorsolaterale Schleife) in einem geringeren Ausmaß betroffen ist (Gerlach et al., 2007). Daher sind insbesondere die motorische Schleife und ab-



geschwächter, die dorsolaterale Schleife vom Dopaminmangel betroffen (Kaasinen & Rinne, 2002; Kish, Shannak, & Hornykiewicz, 1988). Auch schreitet der DA-Verlust im Nucleus caudatus langsamer als im Putamen voran, was auf eine relativ intakte Funktion des Nucleus caudatus im frühen Krankheitsstadium schließen lässt (Winogrodzka et al., 2003).

Der mit der PD verbundene Verlust dopaminergener Neurone weist einen exponentiellen Verlauf im Gegensatz zum eher linearen Verlauf im Prozess des normalen Alterns auf (Dauer & Przedborski, 2003; Fearnley & Lees, 1991; Schwarz et al., 2004). Darüber hinaus konnten signifikant reduzierte mesolimbische dopaminerge Konnektivitäten bei der PD im Vergleich zu gesunden Älteren aufgezeigt werden (Schott et al., 2007).

Erst nach einem 50 - 80 %igen SNc-Neuronenverlust kommt es zur klinischen Manifestation der PD, d. h. bei Ausbruch der Erkrankung sind ca. zwei Drittel der dopaminergen Neurone degeneriert. Die präklinische Phase der Erkrankung beträgt in etwa fünf Jahre, da residuale dopaminerge Neurone kompensatorische Mechanismen aufweisen (Fearnley & Lees, 1991; Gerlach et al., 2007; Lee et al., 1994; Leenders, 1997; Morrish, Sawle, & Brooks, 1996; Zigmond et al., 1990).

Der striatale Dopaminmangel bei der PD hat Auswirkungen auf die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen beiden Pfade. Um die Veränderungen im direkten und indirekten Pfad zu verdeutlichen, ist in Abbildung 5 der motorische Regelkreis eines Gesunden dem eines Parkinson-Patienten gegenübergestellt: Der Dopaminverlust im Striatum führt bei der PD zu einer verminderten Aktivität des direkten Pfades, so dass der GPi aktiver wird, wodurch es zu einer stärkeren thalamischen Hemmung und geringeren kortikalen Aktivierung kommt. Eine zusätzliche Aktivitätssteigerung erfährt der GPi über den indirekten Pfad dadurch, dass der erregende Einfluss des STN zunimmt. Höhere Aktivität des GPi bedeutet verstärkte Hemmung für den Thalamus, so dass die Erregungsweiterleitung zu den motorischen Zentren im Kortex reduziert ist (Wichmann & DeLong, 1996, 1998, 2003a, b).

Die Bradykinese ist auf das striatale Dopamindefizit und die damit verbundene verminderte Aktivierung kortikaler motorischer Areale zurückzuführen (Morrish, Sawle, & Brooks, 1995; Playford et al., 1992). Für den Rigor ist vermutlich ebenfalls eine durch den Dopaminmangel innerhalb des Striatums ausgelöste Überaktivität von Acetylcholin verantwortlich. Möglicherweise ist der Rigor aber durch Ausfall der dopaminergen Hemmung reticulospinaler, Muskeltonus steuernder Neurone in motorischen Zentren der Formatio reticularis bedingt (Trepel, 2008).



len feuern im Takt (Baron et al., 2000; Bevan et al., 2002; Gale et al., 2008; Plenz & Kital, 1999; Terman et al., 2002; Wichmann & DeLong, 1999).

Die traditionelle Darstellung der frontostriatalen bzw. thalamokortikalen Regelkreise mit der Unterscheidbarkeit eines direkten und indirekten Weges erleichtert nach Braak und Del Tredici (2008b) das Verständnis für die im Verlauf des IPS entstehenden motorischen Fehlfunktionen. Als krankheitsauslösende neuropathologische Veränderung werde hier jedoch nur die durch den Neuronenausfall der Substantia nigra bewirkte Reduktion von Dopamin im Striatum in Betracht gezogen. Der pathologische Prozess sei jedoch umfangreicher und umfasse zahlreiche nicht-dopaminerge Zentren, welche die Abläufe im Regelkreis ebenfalls beeinflussen (Braak & Del Tredici, 2008b).

Charakterisiert ist die Erkrankung durch ein Ungleichgewicht in verschiedenen Neurotransmittersystemen (Lang & Lozano, 1998; Obeso et al., 2000). Veränderungen lassen sich im Locus coeruleus (noradrenerge Neurone), im dorsalen motorischen Vagus Kern, in den Raphekernen des Mittelhirns (serotonerge Neurone) und in sympathischen Ganglien nachweisen (Ahlskog, 2007; Hornykiewicz, 1998; Jellinger, 2005; Przuntek & Müller, 2003; Zgaljardic, Foldi, & Borod, 2004). Außerdem können Abweichungen im Hypothalamus, im Nucleus basalis von Meynert und Nucleus pedunculopontinus mit ein Verlust cholinergischer Neurone auftreten (Dauer & Przedborski, 2003; Pahapill & Lozano, 2000; Rinne et al., 2008).

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist außerdem durch das Auftreten intraneuraler, eosinophiler Einschlusskörperchen, so genannter Lewy-Körperchen, gekennzeichnet. Die Lewy-Körperchen können aber auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen und bei gesunden älteren Menschen auftreten (Calne, 2001; Calne & Mizuno, 2004; Gibb & Lees, 1991; Hughes et al., 1992; Lang & Lozano, 1998). Lewy-Körperchen setzen sich aus fehlgefalteten, nicht-abbaubaren Proteinen wie z. B. Alphasynuclein, Parkin oder Ubiquitin zusammen und lassen sich in allen betroffenen Hirnregionen nachweisen (Fahn & Sulzer, 2004; Riederer et al., 2008; Yankner, Lu, & Loerch, 2008). Die Eigenschaft von Alphasynuclein schwer lösliche Fibrillen zu bilden, die dann zu Lewy-Körperchen verklumpen, scheint für die Pathogenese des idiopathischen Parkinson-Syndroms von zentraler Bedeutung zu sein (Riederer et al., 2008; Yankner et al., 2008).

Der Nachweis von Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten ist für die neuropathologische Bestätigung der klinischen Diagnose für Braak et al. (2003) zwingend erforderlich. Mikro-

skopischen Untersuchungen zufolge treten die Veränderungen nicht wie ursprünglich angenommen zuerst in der Substantia nigra auf, sondern möglicherweise im enterischen Nervensystem (Darmnervensystem; kontrolliert Transport, Resorption und Sekretion im Magen-Darmtrakt) und schreite in einer aufsteigenden Weise fort (Braak & Del Tredici, 2008a).

Dieser pathologische Prozess wird in sechs Stadien eingeteilt, die sich grob wie folgt beschreiben lassen: In den präsymptomatischen Stadien 1 und 2 sind zunächst der dorsale Vaguskerne in der Medulla oblongata und dann die Raphekerne, der Locus coeruleus, die Formatio reticularis und der Bulbus olfactorius befallen. Kennzeichnend für diese frühen Stadien sind lediglich Riechstörungen in subklinischer Ausprägung. Erste motorische Symptome zeigen sich in den Stadien 3 und 4, wenn die dopaminergen Neurone in der Substantia nigra deutlich zerstört sind. In den Stadien 5 und 6 finden sich schließlich auch Schäden in kortikalen Strukturen, was häufig auch mit einem demenziellen Syndrom verbunden ist (Überblick bei: Braak et al., 2004; Wolters & Braak, 2006).

Insgesamt kommt es bei der Parkinson-Krankheit zu einer verminderten Dopaminsynthese und allgemein zu einer Neurotransmitterdysbalance und damit verbundenen Veränderungen in den beschriebenen Regionen, die sowohl zu den motorischen als auch zu den nicht-motorischen Symptomen beitragen. Das Vorkommen von Lewy-Körperchen stellt neben der Degeneration dopaminergener Neurone ein weiteres neuropathologisches Kriterium der PD dar (Gerlach et al., 2007).

### **1.1.9 Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms**

Die Geschichte der Behandlung von Parkinson-Patienten ist bis heute davon geprägt, dass die Ursache des idiopathischen Parkinson-Syndroms unbekannt ist. Alle Bemühungen sind deshalb primär darauf ausgerichtet, den Betroffenen und ihrem Umfeld zu einer bestmöglichen Lebensqualität zu verhelfen. Mit wachsendem Verständnis der zu Grunde liegenden Pathophysiologie des IPS gelang es in den letzten Jahrzehnten, beginnend mit der Einführung von L-Dopa, wirksame Medikamente bereitzustellen.

Insbesondere aus Patientensicht stellen die begleitenden nicht-medikamentösen Therapien bedeutsame Maßnahmen dar. Die Behandlungsstrategie sollte demnach medikamentöse, physiotherapeutische, psychologische und psychosoziale Maßnahmen umfassen (Götz, 2006).

### 1.1.9.1 Pharmakotherapie

Obwohl derzeit noch keine therapeutischen Interventionen zur Verfügung stehen, die den Krankheitsverlauf selbst nachweisbar beeinflussen, können Antiparkinson-Medikamente zu einer wesentlichen symptomatischen Besserung führen. Die medikamentöse Behandlung der PD ist an die individuelle Symptomatik der Patienten angepasst, kann aber das Fortschreiten des degenerativen Prozesses nicht aufhalten (Götz, 2006; Katzenschlager, 2004; Singh et al., 2007).

Der Behandlungsplan wird nach der Ursache des Parkinson-Syndroms, dem biologischen Alter des Patienten, den Begleiterkrankungen und der Schwerpunktsymptomatik ausgerichtet. Ebenso werden die Alltagskompetenz der Patienten und das Risiko der Entwicklung von motorischen Langzeitkomplikationen individuell erwogen (Jörg, 2002; Rascol et al., 2002b; Savitt, Dawson, & Dawson, 2006).

Die pharmakologische Therapie beruht auf mehreren Wirkstoffgruppen, die zumeist in Kombination verschrieben werden und auf unterschiedliche Weise in die Neurotransmitterwirkung eingreifen (s. Tabelle 2). Zum Ausgleich der gestörten Transmitterbalance werden verschiedene Ansätze verfolgt, wie die Beeinflussung des dopaminergen, cholinergen oder glutamatergen Systems. Im Vordergrund steht dabei immer die Unterstützung des gestörten dopaminergen Systems durch Dopamimetika, an zweiter Stelle aber auch die Hemmung des glutamatergen Systems (Jörg, 2002; Wojtecki, Südmeyer, & Schnitzler, 2007).

L-Dopa ist die direkte Vorstufe von Dopamin und kann im Gegensatz zu Dopamin die Blut-Hirnschranke, eine funktionelle Schranke zwischen der Blutbahn und dem Gehirn, passieren. Die Dopaminsubstitution durch L-Dopa wurde in Kombination mit einem peripheren Dopa-Decarboxylasehemmer (DDC-Hemmer), der die Umwandlung von L-Dopa zu Dopamin außerhalb des Gehirns hemmt, zum so genannten Goldstandard der medikamentösen Therapie (Ceballos-Baumann, 2005; Hammond, Bergman, & Brown, 2007; Katzenschlager & Lees, 2002; Weintraub, Comella, & Horn, 2008b). Durch die Gabe von L-Dopa wird das präsynaptisch bestehende Dopamindefizit verringert und Dopamin kann somit wieder an den intakten postsynaptischen Dopaminrezeptoren wirken. Der Wirkeffekt von L-Dopa ist folglich auf funktionstüchtige nigrostriatale Neurone angewiesen. Dopaminagonisten setzen demgegenüber postsynaptisch an und verlieren daher beim Verlust der präsynaptischen Neurone nicht ihre Wirkung (Jörg, 2002).

**Tabelle 2: Antiparkinson-Medikamente und ihre Wirkprinzipien (nach Jörg, 2002; Klockgether, 2003; Masuhr & Neumann, 2007; Poeck & Hacke, 2006).**

<b>Substanzklasse: Wirkstoffe</b>	<b>Wirkprinzip</b>
Dopamin Präkursoren: Levodopa/DDC-Hemmer	Vorstufen von Dopamin
Dopaminagonisten: Alpha-Dihydroergocryptin, Apomorphin, Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin	Direkte Stimulation von Dopaminrezeptoren
Anticholinergika: Biperidin, Bornaprin, Metixen, Trihexyphenidyl	Antagonismus an Acetylcholinrezeptoren
NMDA-Antagonisten: Amantadin, Budipin	Antagonismus an Glutamat- (NMDA)-Rezeptoren
COMT-Hemmer: Entacapon	Hemmung des Abbaus von DA
MAO-B-Hemmer: Selegilin, Rasagilin	

Der COMT-Hemmer in Kombination mit L-Dopa verdoppelt die Plasmahalbwertszeit und prolongiert die Wirkdauer von L-Dopa, da der Dopaminabbau mit Hilfe des Enzyms COMT erfolgt und diese Umwandlung gehemmt wird. Der MAO-B-Hemmer kombiniert mit L-Dopa verhindert den Dopaminabbau intra- und extraneural und erhöht damit die striatale Dopaminkonzentration.

Anticholinergika gleichen das cholinerge Übergewicht im Striatum aus; wegen der nachteiligen Wirkung auf Denk- und Gedächtnisleistungen sind Anticholinergika aber inzwischen therapeutisch weniger bedeutsam (Masuhr & Neumann, 2007; Poeck & Hacke, 2006). NMDA-Antagonisten besetzen die Bindungsstellen des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors und hemmen dadurch die Wirkung des Botenstoffes Glutamat.

Eine initiale Therapie mit L-Dopa beginnt gewöhnlich mit einer so genannten „Honeymoon“-Phase, in der die Symptome gut kontrolliert sind (Poeck & Hacke, 2006). Nach

fünf bis sechs Jahren führt die L-Dopa-Medikation bei etwa der Hälfte der Patienten zu Motilitätsschwankungen (Nutt, Obeso, & Stocchi, 2000; Nutt, 2001). Dabei wird zwischen vorhersagbaren, von der L-Dopa-Einnahme abhängigen und nicht vorhersagbaren, von der L-Dopa-Einnahme unabhängigen Fluktuationen unterschieden. Vorhersagbare Fluktuationen, wie z. B. die end-of-dose-Akinese (oder wearing-off), sind an die Einzeldosis gebunden und werden mit zunehmendem Zeitabstand von der letzten Dosis deutlicher. Nach 5-jähriger Therapie treten bei 30 - 50 % der Patienten L-Dopa-induzierte Dyskinesien auf, die immer dosisabhängig und reversibel sind (Jörg, 2002).

Bei nicht vorhersagbaren Wirkungsschwankungen, wie dem „On-off-Phänomen“ steht der abrupte Wechsel von guter Beweglichkeit („on“) zur plötzlichen Unbeweglichkeit („off“) mit der Medikation in keinem zeitlichen Zusammenhang mehr (Freezing-Phänomen) (Klockgether, 2003). Diese Neben- bzw. Langzeitwirkungen der medikamentösen Behandlung beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten in einem erheblichen Ausmaß (Katzenschlager, 2004; Lee et al., 2007).

Nichtmotorische Komplikationen, wie bspw. psychotische Symptome, treten bei etwa 10 - 40 % der medikamentös behandelten PD-Patienten auf und können, abgesehen von krankheitsbezogenen Risikofaktoren, prinzipiell durch jedes Antiparkinson-Medikament induziert sein. Meist treten sie dosisabhängig und nach langer Behandlungsdauer auf (Fénelon, 2008; Lauterbach, 2004).

### **1.1.9.2 Neurochirurgische Verfahren**

Im Allgemeinen wird eine optimale medikamentöse Therapie der Parkinson-Krankheit bevorzugt. Neurochirurgische Verfahren werden erst dann erwogen, wenn es unter der medikamentösen Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung zu therapeutischen Problemen kommt.

Die erste Operation in den BG zur Behandlung der Parkinson-Krankheit wurde 1939 (Meyers, 1940, 1951) durchgeführt. Das erste stereotaktische Verfahren, bei dem umschriebene, im Millimeterbereich liegende Hirnareale genau erreicht werden können, wurde 1947 durchgeführt (Spiegel et al., 1947). Bis Ende der 1980er-Jahre wurde die klinische Stereotaxie, als Pallidotomie oder Thalamotomie (Hassler & Riechert, 1954), ausschließlich ablativ eingesetzt, d. h. es wurden selektiv Zellareale dauerhaft zerstört. Gegenwärtig werden Thalamotomien und Pallidotomien selten durchgeführt (Higuchi & Iacono, 2003; Poewe & Wenning, 2005).

Das funktionelle stereotaktische Verfahren der Tiefenhirnstimulation (deep brain stimulation, DBS) hat auf Grund ihrer Reversibilität ablative Verfahren weitgehend abgelöst (Benabid et al., 1987; 2001; Giladi & Melamed, 2000; Krack et al., 1999; Rascol et al., 2002a; Seijo et al., 2007; Volkmann et al., 2001; 2004). Bei der DBS werden Elektroden in bestimmte Zielregionen implantiert und über einen Impulsgenerator eine elektrische Stimulation durchgeführt (Hammond et al., 2007; Singh et al., 2007). Zielgebiete dieser Methode sind bei der PD hauptsächlich der STN zur Beeinflussung der Akinese und Dyskinesien, der Nucleus ventralis intermedius zur Beeinflussung des Tremors und der GPi zur Beeinflussung der Dyskinesien (Lanotte et al., 2002; Lozano, 2001; Lozano & Mahant, 2004; Thobois et al., 2002).

Deuschl et al. (2006b) verglichen die bilaterale STN-Stimulation mit der medikamentösen Therapie bei insgesamt 156 PD-Patienten mit ausgeprägter Symptomatik. Die Ergebnisse nach sechs Monaten zeigten, dass sich die Lebensqualität und die motorischen Fähigkeiten der operierten im Vergleich zu den medikamentös behandelten Patienten um durchschnittlich 20 % bzw. 40 % verbesserten. Allerdings kam es bei der DBS in zehn Fällen zu schweren Komplikationen wie Blutungen, Infektionen und Anfällen.

Durch die Stimulation induzierte Nebenwirkungen sind nach der Unterbrechung der Stimulation reversibel und können meistens durch das Ändern der Stimulationsparameter verbessert werden (Fogel, 2003). Bei einigen Patienten ist eine wirksame Stimulation allerdings nicht ohne das Auftreten von Nebenwirkungen, wie z. B. psychiatrische Störungen, kognitive Beeinträchtigungen oder Störungen der Sprechmotorik zu erreichen (Appleby et al., 2007; Klostermann et al., 2007; Tir et al., 2007).

Zusammenfassend sind alle derzeit verfügbaren Interventionen auf die Linderung der Symptome ausgerichtet. Die Hemmung, das Anhalten und sogar die Umkehr des Krankheitsverlaufes sind jedoch Gegenstand intensiver Forschungsanstrengungen im Bereich der Gen- und der Transplantationsforschung.

Das Verfahren der Gewebetransplantation geht auf die Arbeiten schwedischer Neurochirurgen in den 1980er-Jahren zurück (Backlund et al., 1985; Lindvall et al., 1987). Zu Beginn der 1990er-Jahre wurden erstmals fetale Mittelhirnzellen in den Nucleus caudatus transplantiert (Lindvall, 1991). Insgesamt zeigte sich, dass nur Patienten, bei denen die Transplantation vor dem 60. Lebensjahr vorgenommen wurde, eine klinische Besserung aufwiesen und dies auch nur in manchen Fällen (Freed et al., 2001; Olanow, Freeman, &



Kordower, 2001; Olanow, 2002; Olanow et al., 2003). Problematisch beim Einsatz von embryonalen Zellen ist die Gefahr der Abstoßung oder der Entwicklung von Tumoren, wie dies in Tierversuchen der Fall war (Roy et al., 2006). Die Transplantation von embryonalen mesenzephalen Neuronen ist mit zahlreichen ethischen, medizinischen und technischen Problemen behaftet.

Beim Einsatz von embryonalen oder adulten Stammzellen muss abgewartet werden, wie sich die Implantation von ungesteuert Dopamin-produzierenden Zellen auf die Symptome des Patienten auswirken wird. Stammzellen des Patienten zu gewinnen und zu Dopamin-produzierenden Neuronen zu transformieren könnte aber das Problem mit sich bringen, dass sogar Stammzellen die Ursache der Parkinson-Krankheit in sich bergen.

Ein gänzlich anderer Ansatz besteht darin, dopaminerge Retinaepithelzellen zu vermehren und ins Putamen zu implantieren. Erste Erfolge, ein signifikanter Rückgang der PD-Symptome, konnten ein Jahr nach der Implantation verzeichnet werden (Stover et al., 2005; Watts et al., 2003).

Insgesamt zeigt sich bei der Abschätzung der Erfolgsaussichten der Transplantationschirurgie, dass der entgeltliche Wirksamkeitsnachweis der Neurotransplantation bei der PD weitere experimentelle Studien zur Verbesserung erfordert (Isacson, Bjorklund, & Schumacher, 2003).

### **1.1.10 Neuropsychologie der Parkinson-Krankheit**

Die kognitiven Beeinträchtigungen, die in Verbindung mit der PD auftreten können, bestimmen das Krankheitsbild entscheidend mit (Janvin et al., 2003). Eine Vielzahl klinischer Parameter kann dabei die kognitiven Leistungen beeinflussen, zu denen Dauer und Schweregrad der Erkrankung (Braak et al., 2005), Medikation (Lange et al., 1992), Alter (Aarsland et al., 1996), das Vorliegen einer Depression (Uekermann et al., 2003), die vorherrschenden motorischen Symptome und das Alter bei Beginn der Krankheit (Burn et al., 2006; Muslimovic et al., 2005) zählen. Auch der Bildungsstand der Patienten kann sich auf das neuropsychologische Testprofil auswirken (Green et al., 2002).

Eine grundlegende Bedeutung bei der Regulation menschlichen Verhaltens und kognitiver Funktionen wird den frontostriatalen Regelkreisen (s. Kap. 1.1.7.3) zugesprochen (Owen, 2004; Zgaljardic et al., 2003). Die affektiven und motivationalen Defizite der PD-Patienten können auf eine Störung der anterioren cingulären sowie der orbitofrontalen Schleife zu-

rückgeführt werden. Die Dysfunktion der dorsolateral-präfrontalen Schleife wird v. a. für die kognitiven Defizite der PD-Patienten verantwortlich gemacht (Saint-Cyr, 2003). Zgaljardic et al. (2003) sehen den anterioren cingulären Kortex (ACC) und den dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) für Kognition, den ACC und den orbitofrontalen Kortex (OFC) für Verhalten sowie OFC und DLPFC gemeinsam für inhibitorische Kontrollmechanismen verantwortlich. Die Performanz in neuropsychologischen Testverfahren beruht somit auf der funktionellen Integrität des Frontalhirns, der BG und der Verbindungen untereinander.

Neuropsychologisch stehen bei der PD die frontallhirnassoziierten Funktionen bzw. die exekutiven Dysfunktionen deutlich im Vordergrund (Saint-Cyr, 2003; Zgaljardic et al., 2003). Insgesamt besteht aber bei PD-Patienten trotz charakteristischer neuropsychologischer Veränderungen eine hohe Heterogenität bezüglich der Art und Ausprägung dieser Veränderungen (Lewis et al., 2003a; Verleden, Vingerhoets, & Santens, 2007).

#### **1.1.10.1 Exekutivfunktion**

Der Terminus Exekutivfunktion bezieht sich auf den mit diesen Funktionen assoziierten präfrontalen Kortex, der in einer supervidierenden Art und Weise weitere Areale des Gehirns beeinflusst (Burgess, 2003). Eine überzeugende Definition der Exekutivfunktion scheint es auf Grund der Komplexität und Verschiedenheit der beteiligten kognitiven Prozesse nicht zu geben (Elliott, 2003). Generell werden dem Begriff Exekutivfunktion eine Anzahl komplexer kognitiver Prozesse untergeordnet, die, um ein bestimmtes Ziel in flexibler Art und Weise zu erreichen, mit der Kontrolle verschiedener Teilprozesse verknüpft sind (Funahashi, 2001, 2006; Logan, 1985; Norman & Shallice, 1986). Es handelt sich hierbei um die kognitiven Prozesse, die der zielgerichteten Handlungssteuerung und Selbstregulation des Menschen in seiner Umwelt dienen. Allen unterschiedlichen Aspekten der Exekutivfunktion ist gemein, dass sie in hohem Maße vom Arbeitsgedächtnis abhängig sind (Matthes-von Cramon & von Cramon, 2000; vgl. auch Übersicht in Postle, 2006).

Die bei der PD neuropsychologisch im Vordergrund stehenden exekutiven Defizite, werden auf die Funktionsstörungen kortiko-subkortikaler Schaltkreise zurückgeführt, wobei hauptsächlich der präfrontale Kortex (PFC) von den Dysfunktionen betroffen ist (Baglio et al., 2009; Holthoff-Detto et al., 1997; Lewis et al., 2003a; 2003b; Müller et al., 2000b; Thiel et al., 2003). Verschiedene Regionen des präfrontalen Kortex realisieren exekutive

Funktionen und interagieren mit dem ACC (Cohen, Botvinick, & Carter, 2000) und mit anderen kortikalen und subkortikalen Regionen (Heyder, Suchan, & Daum, 2004; Middleton & Strick, 2000).

Exekutive Beeinträchtigungen bei PD-Patienten spiegeln sich in der kognitiven Flexibilität, der Verarbeitung relevanter Informationen (Henik et al., 1993), der Generierung neuer Konzepte (Gotham, Brown, & Marsden, 1988; Lees & Smith, 1983; Milner, 1963), der Problemlösung und der Planung wider (Higginson et al., 2003; Lange et al., 2003; Nieoullon, 2002; Nieoullon & Coquerel, 2003; Owen, 2004; Taylor & Saint-Cyr, 1995; Zgaljardic et al., 2003). Auch bei Patienten im unmedizierten Frühstadium der Erkrankung, so genannten *de novo* PD-Patienten, wurden exekutive Defizite nachgewiesen (Dujardin et al., 1999; Owen, 2004).

Im Hinblick auf die vorliegende Untersuchung spielt die Fehlerverarbeitung eine besondere Rolle. Sie ist als Funktion der exekutiven Kontrolle ein wesentlicher Bestandteil des menschlichen Systems zur Regulation von Handlungen. Die neuronalen Prozesse der Fehlerverarbeitung beruhen insbesondere auf dopaminerg vermittelten Prozessen in einem neuronalen Netzwerk, das auch die BG und das anteriore Cingulum umfasst (Holroyd & Coles, 2002). Diese nur mit neurowissenschaftlichen Methoden, d. h. mit ereigniskorrelierten Potenzialen oder funktioneller Magnetresonanztomografie zu untersuchenden Prozesse sind bisher kaum im Rahmen von exekutiven Defiziten untersucht worden und stellen den Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit dar.

#### **1.1.10.2 Gedächtnis und Aufmerksamkeit**

Wesentlich für den Abbau mnestischer Funktionen ist der Einfluss beeinträchtigter exekutiver Funktionen (Higginson et al., 2003; Kaasinen & Rinne, 2002). Exekutive Dysfunktionen führen zu einem Nachlassen der organisierenden und strukturierenden Fähigkeiten, die während komplexer mnestischer Prozesse erforderlich sind (Altgassen et al., 2007; Hochstadt et al., 2006). Zwar scheint eine unmittelbare Wiedergabe und der Abruf von Gedächtnisinhalten mit Hinweisreizen weitgehend unbeeinträchtigt (Cooper et al., 1991; Malapani, Deweer, & Gibbon, 2002); bei einer verzögerten Wiedergabe konnten verschiedene Autoren (Higginson et al., 2005; Minamoto et al., 2001; Stebbins et al., 1999) jedoch Leistungsbeeinträchtigungen aufzeigen.

Baddeley und Hitch (1974) definierten das Konstrukt des Arbeitsgedächtnisses als ein System mit begrenzter Kapazität, welches zur Ausführung komplexer kognitiver Anforderungen, die kurzfristige Speicherung und zielgerichtete Verarbeitung von Informationen realisiert. Arbeitsgedächtnisprozesse weisen einen engen Bezug zu exekutiven Funktionen auf (Hartley & Speer, 2000; Le Bras et al., 1999; O'Reilly & Frank, 2006; Zamarian et al., 2006). Gerade die interne Manipulation der Informationen, die ein Aufrechterhalten und Verarbeiten des zu behaltenden Materials verlangt, wurde bei PD-Patienten in verschiedenen Studien als defizitär beschrieben (Bublak et al., 2002; Higginson et al., 2003; Lewis et al., 2003a; Owen et al., 1993; 1997).

Die fortschreitende Differenzierung des Forschungsgegenstandes Aufmerksamkeit führte dazu, dass Aufmerksamkeit nicht länger als einheitliches Konstrukt aufgefasst werden kann, sondern unterschiedliche Komponenten wie Alertness (Aufmerksamkeitsaktivierung), Selektivität und limitierte Kapazität angenommen werden müssen (Posner & Boies, 1971). Dabei können mindestens vier Aufmerksamkeitsfunktionen unterschieden werden: Alertness, Sustained Attention (Daueraufmerksamkeit), Selective Attention (selektive bzw. fokussierte Aufmerksamkeit) und Divided Attention (geteilte Aufmerksamkeit) (Sturm & Zimmermann, 2000).

Bei PD-Patienten zeigen sich häufig jene Aufmerksamkeitskomponenten als beeinträchtigt, welche exekutive Anforderungen einbeziehen, während sich in anderen Bereichen keine Defizite zeigen. So wurden Beeinträchtigungen im Bereich der selektiven Aufmerksamkeit auf reduzierte inhibitorische Kontrollmechanismen (Poliakoff et al., 2003; Sharpe, 1992) und im Bereich der geteilten Aufmerksamkeit auf eine verminderte Arbeitsgedächtniskapazität zurückgeführt (Brown & Marsden, 1990, 1991). Weiterhin wurden Einbußen in der Aufrechterhaltung fokussierter Aufmerksamkeit durch ein Arbeitsgedächtnisdefizit erklärt, auf Grund dessen die Repräsentation aufgabenrelevanter Information nicht im Arbeitsgedächtnis aufrechterhalten werden kann (Pollux, 2004).

Die Aufmerksamkeitsleistung, automatisierte Reaktionsmuster zu unterdrücken, wie beispielsweise beim Stroop-Paradigma (Stroop, 1935), wurde bei PD-Patienten als beeinträchtigt beschrieben (Dujardin et al., 1999; Rinne et al., 2000). Diese Leistungsdefizite werden als Ausdruck eines beeinträchtigten „supervisory attentional systems“ (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 1986, 1996; Dujardin et al., 1999), als herabgesetzte Aufmerksamkeitsressourcen (Woodward, Bub, & Hunter, 2002) oder als Störung der Aufmerksamkeitskontrolle (Saint-Cyr, 2003) aufgefasst. Rinne et al. (2000) wiesen einen Zusammenhang zwi-

schen verminderter Dopaminaufnahme im Nucleus caudatus und Defiziten beim Stroop-Paradigma nach.

In bildgebenden Studien wurden Aktivierungen des anterioren Cingulums (ACC) während der Stroop-Aufgabenbearbeitung beobachtet, wobei dem ACC eine Konfliktüberwachungs- bzw. Fehlerdetektionsfunktion zugeschrieben wird (Kerns et al., 2004; Leung et al., 2000; Milham, Banich, & Barad, 2003). Der ACC bildet demnach die Nahtstelle zwischen Motorkontrolle, Kognition und Arousal-Zustand des Organismus. Die Aufmerksamkeitsprozesse, die ein bestimmtes Verhalten initiieren und ein konkurrierendes unterdrücken, sollen durch den ACC vermittelt werden. Durch die Initiierung richtiger und die Unterdrückung falscher Reaktionen (Paus et al., 1993) könnte der ACC eine aktive Rolle in kognitiven Prozessen spielen, indem er Funktionen anderer Hirnregionen (z. B. PFC) steuert (Carter et al., 1998; Carter, Botvinick, & Cohen, 1999; Paus, 2001).

### **1.1.10.3 Verarbeitungsgeschwindigkeit**

Die Bradyphrenie bezeichnet eine verlangsamte kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit bzw. eine Verzögerung zerebraler Informationsverarbeitungsprozesse und ist bei der PD nach wie vor umstritten. Eine Verlangsamung kognitiver Prozesse wurde z. B. in Aufgaben beschrieben, die auch exekutive Funktionen erforderten. Die „kognitive Verlangsamung“ kann somit als Folge beeinträchtigter exekutiver Funktionen interpretiert werden: Je komplexer eine gegebene Aufgabe in Bezug auf die Erarbeitung einer Strategie und Verhaltensregulation ist, umso ausgeprägter ist die kognitive Verlangsamung.

Eine kognitive Verlangsamung wird bspw. daraus abgeleitet, dass bei schwierigen Aufgaben die Reaktionszeitverlängerung stärker ausfällt als bei einfachen Aufgaben (Brown, Jahanshahi, & Marsden, 1993a; Jahanshahi, Brown, & Marsden, 1992). Andererseits wird jedoch auch berichtet, dass die Reaktionszeitverzögerung bei einfachen Aufgaben größer ist als bei schwierigeren Aufgaben (Brown et al., 1993b). Bradyphrenie als unspezifische Verzögerung der Informationsverarbeitungsprozesse ist bei der Parkinson-Krankheit nicht nachweisbar.

In vielen Testverfahren ist die Interpretation der Ergebnisse im Sinne einer Bradyphrenie nicht möglich, da kognitive und motorische Anteile der Aufgabenbearbeitung konfundiert sind. Deshalb wird bei der Erhebung der Reaktionszeit in verschiedenen Studien zwischen kognitiven und motorischen Anteilen (als Entscheidungs- und Bewegungszeiten) und Einfach- und Wahlreaktionen differenziert. In Aufgaben, die eine Differenzierung zwischen

motorischen und kognitiven Reaktionszeiten erlauben, wurden jedoch widersprüchliche Ergebnisse erzielt. Einige Autoren konnten kognitive Verlangsamungen bei PD-Patienten beschreiben (Sawamoto et al., 2002; Shipley et al., 2002). In anderen Studien zeigte sich bei Einfachreaktionen der PD-Patienten sowohl eine Verzögerung der kognitiven Entscheidungszeit als auch der motorischen Bewegungszeit, bei Wahlreaktionen dagegen nur eine Verzögerung der Bewegungszeiten (Pullman et al., 1988; Zimmermann et al., 1992). Weitere Studien konnten wiederum keine Unterschiede zwischen Einfach- und Wahlreaktionen bei PD-Patienten demonstrieren (Jahanshahi, Brown, & Marsden, 1993; Wang, Thomas, & Stelmach, 1998a).

Insgesamt weisen PD-Patienten bezüglich der beschriebenen neuropsychologischen Bereiche vornehmlich Defizite in den Exekutivfunktionen auf, die sich auch auf Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktionen auswirken und vielfach nicht isoliert betrachtet werden können.

#### **1.1.10.4 Depression, Psychose und Demenz**

Depressionen treten bei etwa 40 % der PD-Patienten auf und können den motorischen Symptomen bereits um Jahre vorausgehen (Brandstädter & Oertel, 2003; Nilsson et al., 2002; Poeck & Hacke, 2006; Wolters & Braak, 2006). Es existieren Hinweise, dass Depressionen seltener mit dem tremordominanten und vermehrt mit dem akinetisch-rigiden, L-Dopa responsiven Typ der Parkinson-Krankheit auftreten (Starkstein et al., 1998).

Eine vorliegende Depression wird jedoch bei mehr als der Hälfte der PD-Erkrankten vom behandelnden Arzt nicht diagnostiziert (Shulman et al., 2002) und folglich auch nicht adäquat behandelt (Ravina et al., 2007; Thomson et al., 2001).

Neben den motorischen Beeinträchtigungen schränken aber insbesondere depressive Symptome die Lebensqualität der Patienten ein (Herting, Holthoff, & Reichmann, 2007). Stella et al. (2008) konnten in ihrer Studie aufzeigen, dass das Vorliegen einer Depression bei PD-Patienten mit beeinträchtigten kognitiven und motorischen Funktionen und verminderten Aktivitäten des täglichen Lebens korreliert ist.

Im Vordergrund der Depressionssymptomatik stehen Initiativverlust, Hoffnungslosigkeit, negative Zukunftsideen, sozialer Rückzug, Appetitverlust, Schlafstörungen, Ermüdung, Angst und Suizidideen. Als pathophysiologische Grundlage dieser Symptome wird eine Dysfunktion des mesokortikolimbischen Systems (s. Abb. 2) diskutiert, verursacht durch

die Degeneration dopaminerger Zellen im ventralen Tegmentum (Lieberman, 2006; Mayberg & Solomon, 1995; Zgaljardic et al., 2003). Die Depression bei PD-Patienten korreliert sowohl mit dem Mangel an Dopamin als auch mit der Beeinträchtigung serotonerger und noradrenerger Neurotransmission (Herting et al., 2007; Klein, Fischer, & Wallner, 2004; Wolters, 2008).

Psychotische Episoden, insbesondere Halluzinationen, treten bei etwa 10 - 40 % der PD-Patienten auf und können prinzipiell durch jedes Antiparkinson-Medikament ausgelöst werden (Grossmann & Pirker, 2004; Weintraub, Comella, & Horn, 2008a). Dopaminagonisten haben ein höheres Potenzial psychotische Symptome auszulösen als L-Dopa und Anticholinergika haben das höchste Potenzial (Fénelon, 2008; Grossmann & Pirker, 2004; Lauterbach, 2004). Medikamentös induzierte Psychosen treten dosisabhängig und eher im fortgeschrittenen Krankheitsstadium bzw. nach langer Behandlungsdauer auf.

Bedingt durch die dopaminerge Medikation wird eine Überstimulation mesokortikolimbischer Dopaminrezeptoren angenommen. Als intrinsische Hauptrisikofaktoren gelten kognitiver Funktionsverlust bzw. das Vorliegen einer Demenz, die eng mit der Ausbreitung der Lewy-Körperchen-Pathologie und der Degeneration cholinergischer Projektionssysteme verknüpft ist (Überblick bei: Fénelon, 2008).

Vorzeichen der Psychose sind lebhaftere Träume und visuelle Illusionen. Das Spektrum psychotischer Störungen reicht bei der PD von sehr milden Halluzinationen bzw. illusionären Verkennungen mit völlig erhaltener Einsicht bis zu schweren paranoiden Psychosen. Visuelle Halluzinationen stellen die häufigste psychotische Störung bei PD-Patienten dar.

Eine Demenz liegt nach den Kriterien der DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) dann vor, wenn neben Gedächtnisstörungen mindestens ein weiterer kognitiver Teilbereich beeinträchtigt ist, die Alltagsaktivitäten erschwert sind, die Symptome seit mindestens sechs Monaten vorliegen und ein Delir ausgeschlossen ist (Saß et al., 2003).

Die Prävalenz einer Demenz wird bei PD-Patienten bis zu 40 % (Emre, 2003; Weintraub et al., 2008a) geschätzt. Ein hohes Alter bei Krankheitsbeginn, schwere und/oder beidseitige motorische Symptomatik, Verwirrheitszustände unter L-Dopa-Medikation, Demenzerkrankungen in der Familie sowie ein niedriges Bildungsniveau sind die Risikofaktoren für das Auftreten einer Demenz bei PD-Patienten (Herting et al., 2007; Thomson et al., 2001). Mehrfach wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen akinetisch-dominanter Sym-

ptomatik und Demenz bei der PD nachgewiesen (Aarsland et al., 2003; Hughes et al., 2000). Das frühe Auftreten exekutiver Dysfunktionen und schlechtere Leistungen im verbalen Gedächtnis und verzögerten Abruf werden als prognostische Faktoren einer Demenzentwicklung angesehen (Herting et al., 2007).

Kognitive Defizite bei der PD sind mit einer ausgeprägten Pathologie in der Substantia nigra, im ventralen Tegmentum und Locus coeruleus sowie im Frontalhirn und Nucleus basalis von Meynert assoziiert (Herting et al., 2007). Außerdem werden Medikamentenwirkungen, mikrovaskuläre Veränderungen oder die Existenz subkortikaler und kortikaler Lewy-Körperchen mit Lewy-Körperchen-Demenz (DLB) vermutet (Weintraub et al., 2008a). Die Parkinson-Demenz und die DLB sind klinisch und neuropathologisch eng verwandte Manifestationen innerhalb des Spektrums der Synucleinopathien. Das ausschlaggebende Kriterium der DLB gegenüber der Parkinson-Demenz ist das Auftreten von Demenz-Symptomen vor dem Eintreten motorischer Symptome (Gomperts et al., 2008; Ransmayr et al., 2007). Die Differenzialdiagnose zwischen Parkinson-Demenz und DLB ist jedoch auf Grund der weitgehenden Überlappung der Neuropathologie und klinischen Symptome schwierig (Tröster, 2008). Gomperts et al. (2008) konnten jedoch in einer PET-Studie zeigen, dass Alzheimer-typische amyloide Plaques bei DLB-Patienten im Vergleich zu Parkinson-Patienten mit Demenz signifikant häufiger auftreten. Ob aber die Parkinson-Demenz und DLB jeweils spezifische pathologische Veränderungen aufweisen, wird gegenwärtig kontrovers diskutiert, wobei die terminologische Differenzierung zunehmend in Frage gestellt wird (Borroni et al., 2008; Caballol et al., 2007; Tsuboi & Dickson, 2005).

### **1.1.11 Der Einfluss der dopaminergen Therapie**

Die initiale dopaminerge Behandlung führt in der Regel zu Verbesserungen der motorischen Symptomatik, hingegen ist die Besserung der mit der PD assoziierten kognitiven Funktionsstörungen weniger eindeutig (Dubois & Pillon, 1995; Luciana & Collins, 1997; Rinne et al., 2000).

In Exekutivfunktionen konnten einige Studien diskrete Verbesserungen in Wechselaufgaben, Planungsaufgaben, Arbeitsgedächtnisaufgaben sowie bei visuell-räumlichen Leistungen belegen (Gotham et al., 1988; Lange et al., 1995; Mollion et al., 2003; Owen et al., 1995). Skeel et al. (2001) konnten dagegen nach einer L-Dopa-Gabe keinen Einfluss auf Arbeitsgedächtnisleistungen feststellen. Insgesamt werden sowohl positive als auch negative Effekte der dopaminergen Therapie auf kognitive Funktionen beschrieben (Cools,



2006; Cools et al., 2007; Malapani et al., 1994; Moustafa, Sherman, & Frank, 2008; Sohn et al., 1998). Verbesserungen einzelner neuropsychologischer Leistungen durch die Medikation führen damit nicht zu einer generellen Besserung der beschriebenen kognitiven Einbußen (Pascual-Sedano et al., 2008).

Auf Grund des spezifischen Dopaminmangels in selektiven Arealen der BG kann eine L-Dopa-Gabe den Mangel in diesen Arealen ausgleichen und zu einer „Überdosierung“ in anderen Bereichen und damit zur Verschlechterung bestimmter Funktionen führen. Da im Frühstadium der Parkinson-Krankheit hauptsächlich Putamen und dorsale Anteile des Nucleus caudatus vom Dopaminverlust betroffen, hingegen ventrale Anteile des Nucleus caudatus relativ unbeeinträchtigt sind (Agid et al., 1993; Cools, 2006; Winogrodzka et al., 2003), bewirkt die dopaminerge Medikation, dass das DA-Defizit im Putamen und dorsalen Nucleus caudatus ausgeglichen wird, im ventralen Nucleus caudatus dagegen ein dopaminerges Überangebot besteht (Cools et al., 2003). Die dopaminerge Behandlung beeinflusst demnach einige kognitive Bereiche positiv und andere negativ (Cools, 2006; Fern-Pollak et al., 2004; Gotham et al., 1988). Im Detail bleiben jedoch die durch die dopaminerge Behandlung induzierten Veränderungen und deren zu Grunde liegenden Wirkmechanismen bei PD-Patienten unklar.

Allgemein lassen sich die Effekte der pharmakologischen Manipulation auf die kognitive Leistung als eine invertiert U-förmige Beziehung beschreiben (Arnsten, 1998; Cools et al., 2001), obwohl experimentelle Befunde und ihre Interpretationen immer im Zusammenhang mit den Aufgabenanforderungen und dem dopaminergen Ausgangszustand (hypo- oder hyperdopaminergem Ist-Zustand) der Patienten zu diskutieren sind (Cools, 2006; Kulisevsky, 2000; Nieoullon, 2002; Pascual-Sedano et al., 2008).

Die relative off-Medikation-Phase bezeichnet in Medikationsstudien den kontrollierten Entzug von Dopamimetika bei stabil medizierten PD-Patienten. In verschiedenen Wahlreaktionsaufgaben konnte eine Reaktionsbeschleunigung bei PD-Patienten in der on-Medikation-Phase (bei relativ hohem L-Dopa-Spiegel) vs. off-Medikation-Phase (bei relativ niedrigem L-Dopa-Spiegel) aufgezeigt werden (Brown et al., 1993b; Müller, Benz, & Przuntek, 2000a). Bei Einfachreaktionen unter hohem L-Dopa-Spiegel wurde dagegen keine Reaktionszeitbeschleunigung (Gauntlett-Gilbert & Brown, 1998; Rafal et al., 1984) bzw. sogar eine Reaktionsverzögerung aufgezeigt (Müller, Benz, & Börnke, 2001; 2002),

möglicherweise verursacht durch einen dopaminergen Überschuss in präfrontalen Regionen und dadurch bedingter Reduktion der präfrontalen cholinergen Neurotransmission.

In anderen Untersuchungen wurden jedoch keine signifikanten Reaktionszeitunterschiede bei PD-Patienten zwischen der on- und der off-Medikation-Phase nachgewiesen (Bloxham, Dick, & Moore, 1987; Gotham et al., 1988; Haslinger et al., 2001).

Eine Aktivierungserhöhung im primär motorischen Kortex konnte sowohl bei medizierten Patienten mit relativ hohem L-Dopa-Spiegel als auch bei zuvor unbehandelten de novo Patienten nach Gabe von L-Dopa bestätigt werden (Buhmann et al., 2003; Mattay et al., 2002).

Generell ist jedoch bei der Untersuchung medikamenteninduzierter Leistungsveränderungen anzumerken, dass medizierte Parkinson-Patienten in der off-Medikation-Phase, auf Grund der fortgeschrittenen Neuronendegeneration und der zum Teil langjährigen Medikamenteneinnahme, nicht mit unmedizierten de novo Patienten zu vergleichen sind.

## 1.2 Physiologie des normalen Alterns

Bedingt durch den demographischen Wandel gewinnt die Erforschung von altersbedingten Veränderungen geistiger und körperlicher Leistungsfähigkeit eine immer größere Bedeutung. Im Fokus des Interesses stehen dabei Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsprozesse und deren Veränderungen im Verlauf des Alterns. Der Alterungsprozess wird jedoch vielfach mit der Auffassung eines allgemeinen und unumkehrbaren Abbaus der geistigen Leistungsfähigkeit verbunden. So wurde z. B. in Reaktionszeitaufgaben häufig eine Verlangsamung Älterer festgestellt. Unklar bleibt aber, ob diese Verlangsamung spezifische kognitive Mechanismen betrifft, oder ob sich hier eine generelle unspezifische Verlangsamung aller Informationsverarbeitungsprozesse widerspiegelt (Salthouse & Somberg, 1982).

### 1.2.1 Theoretische Erklärungsansätze zu Altersveränderungen

Die im Folgenden kurz skizzierten theoretischen Erklärungsansätze zu kognitiven Altersveränderungen stellen eine unvollständige Auswahl dar. Eine detaillierte Darstellung der zahlreichen theoretischen Modelle und Konzepte zu Altersveränderungen würde den Rahmen der Arbeit überschreiten.

Zunehmende Kritik am Defizitmodell, mit der Annahme eines generellen altersbedingten Abbaus von Fähigkeiten, führte zu verschiedenen Erklärungsmodellen der gegenwärtigen Altersforschung. Die kompensatorische Plastizität (Cabeza, 2002; Cabeza et al., 2002), die funktionale Kompensation (Dolcos, Rice, & Cabeza, 2002) und die nicht-selektiven Rekrutierungsprozesse (Logan et al., 2002) wurden als Korrelate des nicht-pathologischen Alterns vorgeschlagen.

Das Geschwindigkeitsmodell nach Salthouse (1996a) nimmt an, dass die altersabhängige Abnahme der kognitiven Leistung als Folge einer generellen Verlangsamung der Verarbeitungsgeschwindigkeit aufgefasst werden kann (Verhaeghen & De Meersman, 1998).

Das Ressourcenkonzept geht von einer alterskorrelierten Abnahme grundlegender Verarbeitungsressourcen aus. Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtniskapazität reduzieren sich mit zunehmenden Alter und führen so zu einem Rückgang der Leistung (Craik & Byrd, 1982; Craik, 1983, 1986).

Das HAROLD(hemispheric asymmetry reduction in older adults)-Modell (Cabeza, 2002) nimmt bei der kognitiven Verarbeitung älterer Menschen eine verringerte Hemisphärenasymmetrie an. Die erhöhte Symmetrie präfrontaler Aktivität wird als Ausdruck kompensa-

torischer Mechanismen angesehen. Leistungsstärkere Ältere kompensieren demnach eine verringerte Leistungsfähigkeit der einen Hemisphäre durch verstärktes Aktivieren der anderen. Die Dedifferenzierung der Hirnaktivierung beschreibt die im Alter nachlassende Aktivierung spezialisierter neuronaler Mechanismen (Li & Lindenberger, 1999), d. h. mit dem Alter nehmen die Hirnareale, die zur Lösung einer Aufgabe rekrutiert werden zu (Cabeza et al., 2002; Dolcos et al., 2002). Eine stärkere bzw. bilaterale Aktivierung bei älteren Menschen könnte eine stärkere exekutive Kontrolle widerspiegeln. Das HAROLD-Modell wurde unter anderem durch Befunde zur Inhibitionsleistung gestützt (Cabeza & Nyberg, 2000; Langenecker & Nielson, 2003; Nielson, Langenecker, & Garavan, 2002).

Der Konzeption des Inhibitionsmodells zufolge sind kognitive Veränderungen älterer Menschen auf ein Defizit der Inhibitionsmechanismen zurückzuführen (Hasher & Zacks, 1988; Zacks, Hasher, & Li, 2000). Die Interferenz beschreibt in diesem Zusammenhang einen durch irrelevante Informationen bedingten Störprozess, der die Geschwindigkeit und Genauigkeit von Reaktionen beeinflusst. Eine beeinträchtigte Arbeitsgedächtnisleistung bei Älteren resultiert nach diesem Konzept aus der verminderten Fähigkeit irrelevante Informationen zu ignorieren und inadäquate Handlungen zu unterdrücken. Die Ergebnisse einer Reihe von Untersuchungen weisen auf ein spezifisches Inhibitionsproblem im Alter hin (Juncos-Rabadan, Pereiro, & Facal, 2008; Treitz, Heyder, & Daum, 2007; West, 1996, 1999; West & Alain, 2000; West, 2004).

### **1.2.2 Neuronale und kognitive Korrelate normalen Alterns**

Die mit dem Alter auftretenden charakteristischen Veränderungen lassen sich auf behavioraler, informationsverarbeitender und neurobiologischer Ebene beschreiben, wobei nicht alle kognitive Funktionen und Gehirnareale gleichermaßen von altersbedingten Veränderungen betroffen sind (Mora, Segovia, & del Arco, 2007). Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Anzahl kortikaler Neurone mit dem Altern stabil bleibt und selbst eine Neurogenese stattfindet, die durch körperliche, soziale und geistige Aktivitäten stimuliert wird (Boyke et al., 2008; Draganski et al., 2004; Gross, 2000; Mora et al., 2007; Reuter-Lorenz, 2002; Yankner et al., 2008).

Dagegen weisen andere Studien altersbedingte Gehirngewichtsverluste, höhere Ventrikelvolumen, Atrophien der grauen und weißen Hirnsubstanz und Synapsenreduktionen nach (Cabeza, 2004; Smith et al., 2007; Stark & Pakkenberg, 2004).

Darüber hinaus wurden Veränderungen im nigrostriatalen Dopaminsystem nachgewiesen (Ishida et al., 2007; Reeves, Bench, & Howard, 2002; Stark & Pakkenberg, 2004; Van Dyck et al., 2008). Auch mit dem nicht-pathologischen Altern geht eine Abnahme der striatalen D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren einher (Antonini & Leenders, 1993; Kaasinen et al., 2003; Suhara et al., 1991; Volkow et al., 1996; Wang et al., 1998b). Dabei wurde eine Volumenverringering sowie eine Funktionsbeeinträchtigung des Nucleus caudatus beschrieben (Jernigan et al., 2001; Sarazin et al., 2002; Van Dyck et al., 2002; Volkow et al., 1998). Der normale Alterungsprozess wird überdies von einer zunehmenden Verringerung verschiedener Neurotransmitter begleitet, wobei die Dopaminreduktion im Vordergrund steht (Kaasinen et al., 2000; 2002). Die Veränderungen in den unterschiedlichen Neurotransmittersystemen führen zu mnestischen und exekutiven Funktionsbeeinträchtigungen im Alter (Buckner, 2004).

Die altersassoziierte verringerte Dopaminsynthese führt auch zu Veränderungen auf funktioneller Ebene (Dreher et al., 2008). Die Erwartung einer Belohnung geht mit einer Dopaminausschüttung des mesokortikolimbischen Systems und verstärkter PFC-Aktivität einher. Dreher et al. (2008) konnten zeigen, dass das Belohnungssystem des Gehirns bei jüngeren Menschen stärker auf Belohnungsreize reagiert als bei älteren, was auf eine Verringerung des Dopamins im Alter zurückzuführen sei. Die größere Dopaminproduktion der Jüngeren ging mit einer verstärkten PFC-Aktivität einher; bei den Älteren war dagegen die PFC-Aktivierung bei einem geringeren Dopaminspiegel stärker. Die Autoren vermuten, dass Belohnungsreize bei Älteren anders verarbeitet werden und dies mit Veränderungen im Dopaminsystem zusammenhängt. Der PFC reagiert demnach mit zunehmendem Alter weniger auf Dopamin und muss kompensatorisch stärker aktiviert werden (Dreher et al., 2008).

Kognitive Korrelate des normalen Alterns werden in verschiedenen Bereichen, wie Gedächtnis, Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit und insbesondere in Exekutivfunktionen dokumentiert (Bäckman & Farde, 2001; Braver & Barch, 2002). Insgesamt scheint der präfrontale Kortex sowie damit verbundene subkortikale Regionen einem besonders starken Altersabbau zu unterliegen, während posteriore Regionen weniger betroffen sind. Die Beeinträchtigungen älterer Menschen bei Aufgaben, die mit dem dorsolateralen präfrontalen Kortex assoziiert sind (MacPherson, Phillips, & Della Sala, 2002) werden auf den neuronalen Abbau dieser Areale (Cabeza, 2001; Greenwood, 2000; Rypma & D'Espo-

sito, 2000; Rypma et al., 2001) und auf die verringerten dopaminergen Projektionen zum präfrontalen Kortex (Bäckman et al., 2000; 2006; Braver et al., 2001b; Braver & Barch, 2002) zurückgeführt.

Darüber hinaus konnte der Zusammenhang zwischen altersassoziierten Veränderungen der weißen Hirnsubstanz und kognitiven Funktionen, insbesondere exekutiver Dysfunktionen, nachgewiesen werden (Moseley, 2002; O'Sullivan et al., 2001; Pantoni & Garcia, 1997; Rabbitt et al., 2007).

Zusammenfassend haben sich in der kognitiven Altersforschung Erklärungsansätze durchgesetzt, die altersassoziierte Leistungsverluste in kognitiven Funktionen hauptsächlich auf eine Abnahme der generellen kognitiven Verarbeitungsressourcen zurückführen. Im Fokus solcher Konzepte stehen verringerte Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtniskapazitäten, die Verlangsamung der Verarbeitungsgeschwindigkeit kognitiver Prozesse und insbesondere defizitäre inhibitorische Prozesse.

Insgesamt bleibt jedoch das genaue Verständnis der Wirkmechanismen für altersbedingte Veränderungen unvollständig. Festzuhalten bleibt jedoch, dass ungeachtet der großen inter- und intraindividuellen Unterschiede im Alter, insbesondere die exekutiven Funktionen, die von der funktionalen und strukturellen Integrität des präfrontalen Kortex abhängig sind, einem altersbedingten Leistungsverlust unterliegen.

### 1.3 Reiz-Reaktionskompatibilität

Unter exekutive Kontrollfunktionen werden im Wesentlichen jene kognitiven Prozesse verstanden, die die menschliche Handlungssteuerung entscheidend bestimmen (Karnath & Sturm, 2002). Diese kognitiven Kontrollfunktionen werden in Situationen benötigt, in denen Konfliktlösung, Fehlerkorrektur und die Kontrolle konkurrierender Handlungstendenzen notwendig sind; Situationen, für deren Bewältigung Routinemechanismen nicht verfügbar oder nicht adäquat sind (Baddeley, 1986; Norman & Shallice, 1986).

Interferenzparadigmen, die zur Untersuchung exekutiver Kontrollprozesse eingesetzt werden, sind so konzipiert, dass es zu einer Störung der intentionalen Verarbeitung durch automatische Verarbeitungsmechanismen kommt, d. h., es werden Reaktionskonflikte zwischen kontrollierter und automatischer Informationsverarbeitung erzeugt. Reaktionskonflikte entstehen immer dann, wenn irrelevante Reize stärkere Reaktionstendenzen aktivieren als relevante Reize. Zentral im Rahmen der Interferenzparadigmen ist die Fähigkeit zur Inhibition impulsiver oder konkurrierender Reaktionstendenzen. Klassische Verfahren sind beispielsweise der Stroop-Test (Stroop, 1935), die Eriksen-Flanker-Aufgabe (Eriksen & Eriksen, 1974) und das Simon-Paradigma (Simon & Rudell, 1967).

Interferenz bezeichnet einen durch irrelevante Information bedingten Störprozess, der zu einem Abfall der Leistung führt. Die Inhibition ist eine zweckdienliche kognitive Unterdrückung von irrelevanter Information, d. h. irrelevante Reize werden daran gehindert ins Arbeitsgedächtnis überzugehen bzw. die automatische Aktivierung von Gedächtnisinhalten wird durch die Inhibition verhindert (Hamm & Hasher, 1992; Harnishfeger & Bjorklund, 1993).

Der Begriff der Reiz-Reaktionskompatibilität (SRC, stimulus response compatibility) beschreibt in diesem Zusammenhang die mehr oder weniger stark ausgeprägte Übereinstimmung oder Widersprüchlichkeit (Kompatibilität) von verhaltensrelevanten Merkmalen des Reizes und der Reaktion. Die Kompatibilität der Reiz-Reaktionszuordnung stellt eine wichtige Leitungsdeterminante dar, da sie die Genauigkeit und die Schnelligkeit mit der auf die Reize reagiert werden kann beeinflusst. Die Aufgabenschwierigkeit resultiert daher aus der Vorschrift, mittels derer bestimmte Reize bestimmten Reaktionen mit widersprechenden Merkmalen zugeordnet werden. Soll z. B. auf einen links dargebotenen Reiz mit einem linken Tastendruck reagiert werden, dann sind sowohl kürzere Reaktionszeiten als

auch weniger Fehler dieser kompatiblen Zuordnung, als bei einer inkompatiblen Zuordnung (links dargebotener Reiz und rechter Tastendruck) zu erwarten (Lu & Proctor, 1995). Ein Beispiel für den Einfluss irrelevanter Information, die nicht Teil der relevanten Information ist, sondern separat präsentiert wird, ist die Eriksen-Flanker-Aufgabe (Eriksen & Eriksen, 1974). In dieser Aufgabe ist das verwendete Reizmaterial aus mehreren Teilen zusammengesetzt; gleichzeitig mit dem relevanten Zielreiz (Target stimulus; z. B. der mittlere von mehreren Buchstaben) werden links und rechts flankierende Distraktoren (Flanker; z. B. die äußeren Buchstaben) präsentiert. Die Performanz wird dabei in erheblichem Ausmaß durch die Existenz der Flanker beeinflusst. Bei der ursprünglichen Eriksen-Aufgabe sind es Identitätsmerkmale des Reizes, die per Definition oder Anweisung, die Auswahl einer räumlichen Reaktion determinieren (z. B. H = rechter Tastendruck; S = linker Tastendruck). Reize induzieren hier Reaktionen, weil sie im Sinne ihrer instruktionsbedingten Zugehörigkeit kongruent (H H H H H) bzw. inkongruent (S S H S S) sind. Da derart willkürliche Reiz-Reaktionszuordnungen erst gelernt werden müssen, spricht man von geringer Direktheit (Lu & Proctor, 1995). Solche Reiz-Reaktionszuordnungen führen zu geringeren Interferenzeffekten als Zuordnungen mit Stimuli, die intrinsische räumliche Information enthalten, wie richtungsweisende Pfeilköpfe (Kopp, Rist, & Mattler, 1996b). Intrinsische Räumlichkeit entspricht einer hohen Direktheit bzgl. der Reiz-Reaktionszuordnung, da eine direkte Assoziation zwischen Reiz und Reaktion besteht (Eimer, 1995). Eine Vergrößerung des Interferenzeffektes, messbar als eine Vergrößerung der Reaktionszeitdifferenz von kongruenter und inkongruenter Bedingung, wird in der Eriksen-Aufgabe durch einen vorzeitigen Darbietungsbeginn der Flanker gegenüber dem Zielreiz (SOA, stimulus onset asynchrony) erreicht. Der maximale Effekt tritt bei einer Zielreizverzögerung von etwa 100 ms auf, bei längerer Zielreizverzögerung nimmt er wieder ab (Flowers, 1990; Kopp et al., 1996b; Willemsen et al., 2004).

Grundsätzlich ermöglicht der Einsatz von SRC-Paradigmen die Untersuchung von experimentell induzierter Interferenz und damit zentrale exekutive Kontrollprozesse, wie die der Interferenzkontrolle. Interferenzkontrolle ist immer dann notwendig, wenn externe Reize eine zur geforderten Reaktion konkurrierende Antworttendenz erzeugen oder interne Reize mit aktuellen Operationen im Arbeitsgedächtnis interferieren, wie es bei Anforderungen zur selektiven Aufmerksamkeit der Fall ist (Gratton, Coles, & Donchin, 1992; Nigg, 2000). Wesentlich in diesem Zusammenhang ist die Aufmerksamkeitskontrolle. Dabei wird die Existenz von drei unabhängigen neuronalen Aufmerksamkeitsnetzwerken angenommen



(Fan & Posner, 2004; Fan et al., 2005; Posner & Petersen, 1990; Posner & Raichle, 1994). Das Aufmerksamkeitsaktivierungssystem (Alertness) dient der Erreichung und Aufrechterhaltung eines Zustandes erhöhter Sensitivität für externe Stimuli. Es umfasst thalamische Strukturen, den frontalen und parietalen Kortex und den ACC. Maßgeblich ist der Einfluss des noradrenergen Systems (Noradrenalin).

Dem visuo-räumlichen Aufmerksamkeitssystem (orienting system) werden der superiore Parietallappen, das Pulvinar des Thalamus, die Colliculi superiores, temporal-parietale Verbindungen und die frontalen Augenfelder zugeordnet. Acetylcholin scheint der entscheidende Transmitter in diesem System zu sein (Fan & Posner, 2004). Dieses Aufmerksamkeitssystem dient der Aufmerksamkeitsorientierung und -verschiebung und ist das neuronale Korrelat des empirischen Befundes, dass räumliche sensorische Stimulation zur automatischen Verschiebung des Aufmerksamkeitsfokus im Raum führen und die Reaktion auf den dort erscheinenden Zielreiz erleichtern kann.

Ist die Aufmerksamkeit auf eine neue Position gelenkt, wird das im ACC und DLPFC lokalisierte anteriore Aufmerksamkeitssystem (executive attention) aktiviert, welches durch Dopamin moduliert wird. Die Aufgabe dieses Systems besteht darin, ein Objekt ins Bewusstsein zu überführen und die intentionale Aufmerksamkeitsfokussierung zu kontrollieren; es wird als anatomische Grundlage für das Konstrukt der exekutiven Kontrolle betrachtet (Posner & Raichle, 1994; Posner & Rothbart, 1998). Bewusste Selektion beschreibt in diesem Kontext die Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf einen spezifischen Stimulus bei gleichzeitiger Nichtbeachtung von irrelevanten Stimuli.

Unzählige Studien konnten die Beteiligung von ACC- und DLPFC-Strukturen (z. B. Botvinick et al., 1999; Bush, Luu, & Posner, 2000; Fan et al., 2008; MacDonald et al., 2000; Van Veen & Carter, 2002a) und ventrolateralen präfrontalen Kortexarealen (z. B. Aron et al., 2003; Fassbender et al., 2004; Kemmotsu et al., 2005) bei Handlungsüberwachungsprozessen und Kontrollfunktionen des Arbeitsgedächtnisses beschreiben; Aktivierungen (prä-)supplementär-motorischer und parietaler Areale wurden während der Bearbeitung von räumlichen SRC-Aufgaben berichtet (Koski, Molnar-Szakacs, & Iacoboni, 2005).

## 1.4 Fehlerverarbeitung

Handlungen sind auf Ziele gerichtet und müssen daher Ereignisse erzeugen bzw. verändern, um diese Ziele, unter Umständen auf indirektem Wege, zu erreichen. Die Handlungsziele liefern die Beurteilungsgrundlage für den kontrollierenden Abgleich zwischen dem angestrebten und dem tatsächlichen Ergebnis. Darüber hinaus dienen sie der Bewertung des Handlungsergebnisses als Erfolg oder Misserfolg (Kleinbeck, 2006). Zur Realisierung der Ziele ist neben der Handlungsplanung eine kontinuierliche Überwachung der Handlungsergebnisse erforderlich. So kann beispielsweise festgestellt werden, ob ein Ergebnis eintritt, das durch Handlungsfehler schlechter ausfällt als gewünscht. Überdies ist es sinnvoll, bereits während der Handlung zu registrieren, wenn sich die Möglichkeiten auf eine effiziente Erreichung des Ziels ändern.

Zielgerichtetes, adaptives Verhalten beinhaltet eine Reihe von grundlegenden kognitiven Prozessen. Die Flexibilität ist dabei eine fundamentale Eigenschaft der menschlichen Informationsverarbeitung und des Verhaltens und erfordert ein kontinuierliches Abgleichen interner Zustände, externer Anforderungen und Handlungsergebnisse. Liegen feste Reiz- und Reaktionssequenzen vor, kann es dennoch durch irrelevante Reize, die automatisierte Handlungen hervorrufen, zum Handlungskonflikt kommen. Wenn eine automatisierte Reaktionstendenz überwiegt und ausgeführt wird, kann es zum Handlungsfehler kommen, insbesondere in Interferenzaufgaben, bei denen irrelevante – zu ignorierende – Reize eine mit der geforderten Reaktion konkurrierende Alternativreaktion auslösen.

Die Detektion von Fehlern bildet die Grundlage für korrektive und kompensatorische Maßnahmen. Fehler bedeuten, dass das Handlungsziel, also das angestrebte Ergebnis, vielleicht nicht erreicht wird, so dass Korrekturhandlungen erforderlich sind, um das Ziel doch noch zu erreichen. Um derartige flexible Anpassungen zu ermöglichen, ist die kontinuierliche Handlungsüberwachung und Rückmeldung der Ergebnisse an die Handlungsüberwachungssysteme unabdingbar (Ullsperger & von Cramon, 2006a).

Bis zum Beginn der 1990er Jahre lag das Interesse der experimentalpsychologischen Forschung vorwiegend in der Untersuchung richtiger Reaktionen, und Fehler wurden als unvermeidbare Ereignisse miterfasst. Ausgehend von der Entdeckung fehlerspezifischer Hirnaktivität in den ereigniskorrelierten Potenzialen (EKP) hat sich jedoch eine Forschungsrichtung entwickelt, die psychophysiologische Hintergründe der Informationsverarbeitung von Fehlern untersucht (Falkenstein et al., 1991; Gehring et al., 1990; 1993;

Hohnsbein, Falkenstein, & Hoormann, 1989). Hieraus ergeben sich Fragen, wie es bspw. zu Fehlern kommt oder welche Informationsverarbeitungsprozesse während eines Fehlers aktiv sind und was daraus für die Fehlerprävention gelernt werden kann. Derartige Fragestellungen sind sowohl in der Grundlagenforschung als auch für die angewandte Forschung von großem Interesse.

Ist nun definitiv ein Fehler eingetreten, kann darauf kein Einfluss mehr genommen werden, aber es müssen doch nach Möglichkeit Konsequenzen ergriffen werden, um eine Wiederholung des Fehlers zu vermeiden, was einen wichtigen Bestandteil des Lernprozesses darstellt. Die Annahme, dass nach Fehlreaktionen bestimmte zusätzliche Prozesse in Gang gesetzt werden, wird durch empirische Beobachtungen nahe gelegt, die Rabbitt bereits Mitte der 1960er Jahre veröffentlichte (Rabbitt, 1966a, b, 1967). Rabbitt beobachtete unter anderem, dass fehlerhafte Reaktionen ungleich schneller erfolgten als korrekte, was nachfolgend wiederholt repliziert werden konnte (Falkenstein et al., 1991; Kutas, McCarthy, & Donchin, 1977; Rösler, 1983).

Darüber hinaus konnte Rabbitt (1966b; 1967) zeigen, dass Probanden in manuellen Wahlreaktionsaufgaben häufig ihre Fehler durch erneuten Tastendruck sehr schnell korrigierten, selbst wenn sie nicht dazu aufgefordert wurden (Rabbitt & Rodgers, 1977). Außerdem wurde eine Verlangsamung der richtigen Reaktionen nach Handlungsfehlern, das so genannte „post error slowing“ beobachtet, d. h., die korrekten Reaktionen nach Fehlern waren deutlich langsamer als die Reaktionen nach korrekten Reaktionen, was Rabbitt als Anpassung der Reaktionsstrategie zu vorsichtigerem Verhalten interpretierte. Diese Reaktionsadjustierung dient dazu, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens weiterer Fehler zu verringern. Schließlich legen diese Befunde die Existenz eines internen Fehlerdetektionssystems nahe, welches Handlungen überwacht und gleichzeitig beeinflusst.

Insgesamt werden Fehlerverarbeitungsprozesse, zu denen unter anderem die aktive Aufrechterhaltung aufgabenrelevanter Informationen im Arbeitsgedächtnis, die Unterdrückung impulsiver Reaktionen, die selektiven Aufmerksamkeitsprozesse, aber auch die Fehlerdetektion und Fehlerkorrektur gehören, in der neuropsychologischen Literatur den exekutiven Kontrollfunktionen zugerechnet (Puca & Langens, 2002).

### 1.4.1 Ereigniskorrelierte Potenziale

Beobachtbares Verhalten steht am Ende einer Reihe von nicht direkt beobachtbaren kognitiven Einzelprozessen. Verhaltensbeobachtungen, wie z. B. Reaktionszeitmessungen, gestatten somit nur indirekte Schlüsse auf die zu Grunde liegenden kognitiven Teilprozesse. Die Elektroenzephalografie (EEG) erlaubt die Analyse der nicht direkt beobachtbaren Informationsverarbeitungsprozesse mit Hilfe elektrophysiologischer Indikatoren und bietet zudem die Vorteile der hohen zeitlichen Auflösung, der Rückwirkungsfreiheit und der Nichtinvasivität.

Die Aktivität kortikaler Nervenzellen führt zu kontinuierlichen Potenzialschwankungen, die von der Oberfläche der Hirnrinde, aber auch in abgeschwächter Form von der Kopfhaut registriert werden können. Kortikale Potenzialschwankungen bei Tieren wurden von Caton (1875) beschrieben und beim Menschen erstmals von Berger (1929) gezeigt, der sie mit dem Terminus Elektroenzephalogramm belegte. Die spektrale Zusammensetzung des Kurvenverlaufs bzw. die Dominanz charakteristischer Wellenformen hängt von dem tonischen Aktivierungsniveau des Organismus, von metabolischen Bedingungen und von der jeweiligen Stimulation ab. Man unterscheidet bei der hirnelektrischen Aktivität zwischen Spontanaktivität und evozierter Aktivität. Im so genannten Spontan-EEG der elektrischen Aktivität dominieren Wellen charakteristischer Amplitude und Frequenz in Abhängigkeit vom Schlaf-Wach-Zustand des Menschen (Birbaumer & Schmidt, 2006).

Die EEG-Signale stellen stets die summierte Aktivität aus einer Vielzahl elektrischer Prozesse dar, die in neuronalen Strukturen mit unterschiedlichen Transmittersystemen ablaufen. Die zu Grunde liegenden Prozesse finden vor allem an Nervenzellen und Gliazellen im Kortex statt. Dabei sind das Zellsoma und die Dendriten die anatomischen Substrate der Prozesse (Lutzenberger et al., 1985). Wenn eine exzitatorische Synapse erregt wird, kommt es am anschließenden Neuron zu einer Depolarisation, zu einem exzitatorischen postsynaptischen Potenzial (EPSP). Die Erregung inhibitorischer Synapsen führt zur Hyperpolarisation am nachfolgenden Neuron, zu einem inhibitorischen postsynaptischen Potenzial (IPSP). Die Generierung der extrazellulären Potenziale und damit des EEGs basiert auf Summation von EPSPs und IPSPs vor allem in den radial angeordneten apikalen Dendriten der Pyramidenzellen. Die Pyramidenzellen erstrecken sich durch mehrere kortikale Schichten, wobei die Dendriten in den oberen Schichten I und II, die Zellkörper (Soma) hingegen in den tieferen Schichten II bis V des Neokortex liegen. Die apikalen Dendriten werden durch aufsteigende Fasern aus dem Thalamus de- oder hyperpolarisiert, was zu

Potenzialdifferenzen innerhalb der Pyramidenzellen und zu intrazellulären Strömen führt. Diese Ströme in den apikalen Dendriten lassen sich durch ein Stromdipolmodell beschreiben. Der intrazelluläre Stromfluss führt zu extrazellulären Ausgleichsströmen, welche an den Geweben des Schädels Spannungsabfälle erzeugen. Diese können mit Elektroden als EEG auf der Kopfhaut abgegriffen werden (Lutzenberger et al., 1985), wo sich auf Grund der Lage der Pyramidenzellen im Neokortex typische Potenzialverteilungen ergeben.

Evozierte Potenziale beruhen auf hirnelektrischen Prozessen, die von externen Reizen hervorgerufen werden. In den 1960er Jahren wurde gezeigt, dass neben externen Ereignissen auch interne Ereignisse (Sutton et al., 1965; Walter et al., 1964) und motorische Reaktionen (Kornhuber & Deecke, 1965) Potenzialverschiebungen im EEG auslösen können. Als Oberbegriff für die mit externen und internen Ereignissen korrelierenden EEG-Veränderungen wurde der Terminus ereigniskorreliertes Potenzial (EKP) eingeführt. Die EKPs können durch Mittelungsverfahren aus dem EEG extrahiert werden. Sie beruhen auf neuroelektrischen Ereignissen, deren charakteristische (z. T. modalitätsspezifische) Wellenabfolge, die mit einem Reiz zusammenhängende Informationsverarbeitung widerspiegeln kann. Näherhin wird angenommen, dass bestimmte Abschnitte der Wellenabfolge, die EKP-Komponenten, die Aktivität spezifischer Informationsverarbeitungsprozesse widerspiegeln, wobei die Latenz einer Komponente den Zeitaspekt eines Prozesses abbildet, die Amplitude ihren Ausprägungsgrad und die Topografie Auskunft über beteiligte Hirnstrukturen gibt. Zusammenfassend definiert Rösler (1982) ereigniskorrelierte Aktivität wie folgt: „Unter ereigniskorrelierter Aktivität versteht man hirnelektrische Potenzialverschiebungen, die wiederholbar und mit gleicher Charakteristik nach zeitlich definierbaren Ereignissen auftreten, diesen vorausgehen oder solche begleiten.“

Grundsätzlich ist die Deutung von EKP-Komponenten von zwei Sichtweisen geprägt, einer neuroanatomisch-lokalisatorischen und einer psychologischen. Näätänen und Picton (1987) vertreten einen neuroanatomisch-lokalisatorischen Ansatz. Sie definieren die EKP-Komponente als „Beitrag eines speziellen Generators zu der aufgezeichneten Welle“. Die Identifizierung und präzise Lokalisation der Hirnstrukturen, welche bestimmte EKP-Komponenten generieren, könnte dabei helfen, ein verbessertes Verständnis erkrankungsbedingter EKP-Veränderungen zu erlangen. Nach Donchin (1981) sind ereigniskorrelierte Potenziale eindeutig durch den zu Grunde liegenden Informationsverarbeitungsprozess definiert. Veränderungen von Amplitude, Latenz und Topografie eines EKPs müssen demzufolge mit psychologischen Variablen korrelieren. Da die Hirnforschung mit bildgeben-

den Verfahren versucht, umschriebenen Strukturen spezifische Funktionen zuzuordnen, scheint eine kombinierte bzw. ergänzende neuroanatomische und psychologische Sichtweise ereigniskorrelierter Potenziale sinnvoll zu sein (Rugg & Coles, 1995).

Insgesamt haben sich EKPs als ein sinnvolles Instrument erwiesen, um z. B. altersabhängige oder erkrankungsbedingte Veränderungen einzelner kognitiver Prozesse selektiv zu analysieren. EKPs eignen sich auf Grund ihrer hohen zeitlichen Auflösung gut zur Untersuchung der Fehlerverarbeitung beim Menschen, da dieser Mechanismus wegen seiner Verhaltensrelevanz schnell funktionieren muss. Die elektrophysiologischen Parameter von EKPs erlauben Untersuchungen der temporalen Charakteristiken kognitiver Prozesse, die auch ohne offene Verhaltensänderung auftreten können.

## **1.4.2 Fehlerbezogene Hirnaktivität**

### **1.4.2.1 Die Fehlernegativität**

Die erste Darstellung einer negativen Auslenkung im EKP, welche spezifisch nach motorischen Fehlern in Reaktionszeitaufgaben auftritt, die so genannte Fehlernegativität (error negativity,  $N_e$ ) stammt von Hohnsbein, Falkenstein und Hoormann aus dem Jahr 1989 (Falkenstein et al., 1990, 1991; Hohnsbein et al., 1989). Eine Arbeitsgruppe um Coles (Gehring et al., 1990; 1993) bestätigte den Befund und bezeichnete diese Negativierung als error related negativity (ERN). Da es sich hierbei um ein und dasselbe Phänomen handelt, wird im Folgenden ausschließlich der Begriff Fehlernegativität bzw. die Abkürzung  $N_e$  verwendet.

In Reaktionszeitaufgaben zeigt sich im EKP kurz nach Fehlern im Vergleich zu korrekten Reaktionen derselben Aufgabe, eine zeitlich und räumlich scharf abgegrenzte, nicht-lateralisierte Negativierung an der fronto-zentralen Elektrode (FCz). Diese negative Auslenkung hat ihren Gipfel 100 - 150 ms nach Beginn der elektromyografisch nachweisbaren Muskelaktivität bzw. ca. 80 ms nach dem Tastendruck (Botvinick et al., 2001; Falkenstein et al., 1991; Gehring et al., 1993). Die  $N_e$  tritt deutlich hervor, wenn die zur Bestimmung der EKPs erforderlichen Mittelungen zeitlich auf die Reaktion bezogen sind (RTA; response triggered averages).

Die  $N_e$  konnte in auditiven und visuellen Go/NoGo Aufgaben (Falkenstein et al., 1995b), mit Augenbewegungen (Nieuwenhuis et al., 2001), nach falschen Fußbewegungen

(Holroyd, Dien, & Coles, 1998) und nach Fehlbenennungen der Farbe im Stroop-Test (Masaki et al., 2001) beobachtet werden. Sie wurde außerdem für unterschiedliche Fehlerarten erfasst: Nach Betätigen der falschen Antworttaste (errors of choice) in Wahlreaktionsaufgaben (choice reaction task) oder nach nicht-inhibierten Reaktionen (false alarms, errors of commission) in NoGo Durchgängen (Scheffers et al., 1996) und auch bei verspäteten Reaktionen (errors of inaction, korrekte Reaktionswahl nach Überschreitung eines bestimmten Zeitlimits) (Luu, Flaisch, & Tucker, 2000). Die  $N_e$  tritt damit modalitäts- und stimulusunabhängig auf (Falkenstein et al., 2000; Leuthold & Sommer, 1999). Die unterschwellige Aktivierung der falschen Reaktionsvariante, jedoch bei korrekt ausgeführter Reaktion, kann ebenfalls eine  $N_e$  auslösen (Carbonnell & Falkenstein, 2006; Coles, Scheffers, & Fournier, 1995; Coles, Scheffers, & Holroyd, 2001).

Die  $N_e$ -Amplitude war jedoch in experimentellen Anordnungen reduziert, in denen die Perzeption der Probanden eingeschränkt war. So führte der Konsum von Alkohol (Holroyd & Yeung, 2003), eine vorangegangene Schlafdeprivation (Scheffers et al., 1999), Zeitdruck bei der Aufgabenausführung (Falkenstein et al., 2000) und geistige Ermüdung (Boksem, Meijman, & Lorist, 2006) zu kleineren  $N_e$ -Amplituden.

Miltner et al. (1997) konnten mit einer Zeitschätzaufgabe zeigen, dass 200 - 300 ms nach einer negativen Rückmeldung, welche die inkorrekte Aufgabenausführung signalisierte, eine der  $N_e$  vergleichbare Negativierung auftritt. Dieses feedbackbezogene EKP konnte unabhängig von der Modalität der Feedbackpräsentation, auditorisch, visuell oder somatosensorisch, hervorgerufen werden und entspricht in ihrer Topografie und in ihrem Verlauf den Charakteristiken der  $N_e$  nach Tastendruck. In der Folgezeit wurde die feedbackbezogene  $N_e$  in unterschiedlichen Aufgaben demonstriert, z. B. in Wortgenerierungsaufgaben (Badgaiyan & Posner, 1998), mit Hilfe eines so genannten Guessing Task (Ruchow et al., 2002), in Zeitschätzaufgaben (Holroyd & Krigolson, 2007; Wild-Wall, Willemsen, & Falkenstein, 2009) und in Glücksspielaufgaben (Donkers, Nieuwenhuis, & van Boxtel, 2005; Gehring & Willoughby, 2002; Hewig et al., 2007; Holroyd et al., 2003; Nieuwenhuis et al., 2004b).

Die Unabhängigkeit der Feedback- $N_e$  vom tatsächlichen Tastendruck wird insbesondere dann deutlich, wenn sie nach verzögerter Fehlerrückmeldung auftritt (Luu et al., 2003) und darüber hinaus, nicht nur selbst ausgeführte Fehler eine  $N_e$ -artige Negativierung erzeugen, sondern auch die Beobachtung der Fehlreaktionen anderer während einer Aufgabenbearbeitung (Van Schie et al., 2004).

### 1.4.2.2 Die funktionelle Bedeutung der $N_e$

Die der  $N_e$  zu Grunde liegenden Prozesse wurden in der Literatur bislang teilweise kontrovers diskutiert, und es sind verschiedene Hypothesen zur funktionellen Signifikanz der  $N_e$  vorgeschlagen worden. Im Folgenden werden die wesentlichen Ansätze erläutert.

Die Mismatch-Hypothese: Falkenstein et al. (1990) nahmen an, dass die  $N_e$  dann auftritt, wenn die neuronalen Repräsentationen der richtigen (also verlangten) Reaktion und der tatsächlich ausgeführten, falschen Reaktion nicht übereinstimmen (Falkenstein et al., 1991; 2000; Scheffers et al., 1996). Die Grundlage der  $N_e$  wird damit in der (vermutlich unbewussten) Entdeckung einer Abweichung (Mismatch) zwischen den Repräsentationen einer tatsächlich erfolgten und der korrekten Antwort gesehen und stellt ein Korrelat der Fehlerdetektion dar (vgl. auch Bernstein, Scheffers, & Coles, 1995; Coles et al., 2001). Die neurale Repräsentation der ausgeführten Reaktion ist die Efferenzkopie der Signale, die vom motorischen Kortex ausgehend den Handlungsbefehl ausgelöst haben (Angel, 1976; Gehring et al., 1993).

Unterstützung für die Mismatch-Hypothese der  $N_e$  stammt aus verschiedenen Studien in denen die korrekte Antwortrepräsentation während der Aufgabenbearbeitung eingeschränkt war. So tritt die  $N_e$  verzögert und/oder kleiner für unkorrigierte Fehler auf (Falkenstein, Hohnsbein, & Hoormann, 1996; Falkenstein, Hoormann, & Hohnsbein, 1997; Fiehler, Ullsperger, & von Cramon, 2005; Rodriguez-Fornells, Kurzbuch, & Münte, 2002). Eine reduzierte  $N_e$ -Amplitude wurde bei hohem Zeitdruck (Falkenstein et al., 1990; Gehring et al., 1993) und bei Unsicherheit über die Korrektheit der eigenen Reaktion (Scheffers & Coles, 2000) beobachtet. In die gleiche Richtung weisen Ergebnisse, die eine größere  $N_e$ -Amplitude nach Fehlern aufzeigten, wenn die Probanden die Aufgabe möglichst genau und fehlerfrei zu bearbeiten hatten. Eine kleinere  $N_e$ -Amplitude zeigt sich hingegen, wenn die Probanden die Aufgabe möglichst schnell zu bearbeiten hatten (Gehring et al., 1990). Unter Umständen sind diese Ergebnisse aber auch darauf zurückzuführen, dass eine hohe Fehlerrate mit einer reduzierten und eine niedrige Fehlerrate mit einer größeren  $N_e$ -Amplitude einhergeht (Bernstein et al., 1995; Falkenstein, 1997; Herrmann et al., 2004). Bei vorschnellen falschen Reaktionen ist die  $N_e$ -Latenz verzögert und in schwierigen Aufgaben im Vergleich zu leichteren zusätzlich kleiner (Falkenstein, 2004).

Im Rahmen der Mismatch-Hypothese der  $N_e$  postulierten Coles et al. (2001) eine so genannte Komparatorinstanz im Handlungsüberwachungssystem. Stellt der Komparator eine Diskrepanz zwischen der Repräsentation der ausgeführten (falschen) und der geforderten



Reaktion fest, wird ein Fehlersignal an eine weitere Instanz gesendet, welche dann, um künftig Fehler zu vermeiden, die Antwortstrategie entsprechend den neuen Erkenntnissen anpasst.

Die Mismatch-Hypothese hat nach Auffassung von Befürwortern der Konflikthypothese den Nachteil, dass eine Art Homunkulus, der die richtige Reaktion weiß, angenommen werden muss (Botvinick et al., 2001; Carter et al., 1998; Miller & Cohen, 2001). Die Autoren subsumieren Prozesse der Handlungsüberwachung unter das breiter gefasste Konzept der Konfliktüberwachung. Die Konflikthypothese nimmt an, dass die  $N_e$  einen Antwortkonflikt widerspiegelt und der ACC (der mit der Generierung der  $N_e$  in Verbindung gebracht wird, s. Kap. 1.4.3) immer dann aktiviert wird, wenn mögliche Handlungsalternativen einander widersprechen und so einen Konflikt bewirken.

Die Konflikthypothese konnte unter erhöhten Konfliktbedingungen und damit einhergehenden erhöhten ACC-Aktivierungen empirisch untermauert werden (Carter et al., 2000; Liston et al., 2006; MacDonald et al., 2000). Fehler entstehen nach dieser Hypothese auf Grund vorschneller Aktivierung des Tastendrucks zu einem Zeitpunkt, an dem die Stimulusanalyse noch nicht komplettiert ist (Gratton et al., 1988). Trotz der inkorrekten Aktivierung wird die Stimulusanalyse fortgesetzt, so dass es zu einer Koaktivierung der falschen und der richtigen Antworten kommt und dementsprechend zu einem Konflikt (Cooke & Diggles, 1984).

Carter et al. (1998) konnten mittels bildgebender Verfahren tatsächlich auch in konfliktartigen korrekt beantworteten Versuchsdurchgängen eine Aktivierung in der Umgebung des ACC nachweisen. Dieser Befund wurde von den Autoren im Sinne der Konflikthypothese interpretiert. Dem ACC komme dabei eine wichtige Überwachungsfunktion in der Informationsverarbeitung zu, denn die ACC-Aktivität zeige nicht die Detektion eines Fehlers, sondern die Detektion eines Konfliktes an (Barch et al., 2000).

Auch seitens der EKP-Forschung wurde von einer  $N_e$ -artigen Negativierung nach korrekten Reaktionen berichtet (Falkenstein et al., 2000; Ford, 1999; Suchan, Zoppelt, & Daum, 2003; Vidal et al., 2000). Diese so genannte correct-response-related negativity (CRN, Ford, 1999) soll im weiteren Verlauf dieser Arbeit einheitlich als  $N_c$  (correct negativity, nach Yordanova et al., 2004a) bezeichnet werden. EKP-Studien, die handlungsüberwachende Prozesse untersucht haben, waren hauptsächlich auf die Analyse der fehlerbezogenen Prozesse der  $N_e$  fokussiert. Die generellen Prozesse der Reaktionsüberwachung, die

sich beispielsweise bei korrekten Reaktionen in der  $N_e$  widerspiegeln, waren dabei von geringerem Interesse. Die  $N_e$  wird mit der Reaktionsüberwachung (Falkenstein et al., 2000; Vidal et al., 2000), mit Konflikten auf Reaktionsebene (Bartholow et al., 2005) oder mit Koaktivierungen der korrekten und inkorrekten Reaktion (Scheffers et al., 1996) in Verbindung gebracht.

Die Überprüfung der Konflikthypothese sollte mit Aufgaben möglich sein, die im Ausmaß des induzierten Reaktionskonfliktes variieren. In einer Eriksen-Flanker-Aufgabe, bei der es in inkongruenten Durchgängen zu einem hohen und in kongruenten Durchgängen zu einem niedrigen Antwortkonflikt kommt, wurde der Reaktionskonflikt mit Hilfe von Reaktionskraftmessungen quantifiziert und Fehler mit großem vs. kleinem Reaktionskonflikt differenziert (Carbonnell & Falkenstein, 2006). Es ergab sich kein Unterschied in der  $N_e$ -Amplitude. Masaki et al. (2007) maßen den Reaktionskonflikt in ähnlicher Weise mit Hilfe des Elektromyogramms (EMG). Auch sie fanden keinen  $N_e$ -Unterschied zwischen Fehlerdurchgängen mit hohem und niedrigem Konflikt. Diese Befunde sprechen gegen die Konflikthypothese.

Bei der reizbezogenen Mittelung (STA, stimulus triggered averages) ist eine Negativierung (N2) zu beobachten, welche in inkompatiblen Versuchsdurchgängen erhöht ist (vgl. auch Coles et al., 2001). Dieser Befund wurde dahingehend interpretiert, dass die N2 bei korrekten Reaktionen ein elektrophysiologisches Korrelat des Konfliktmonitorings darstellt. Die N2 reflektiert damit das Ausmaß des Konflikts, der zeitlich vor Abgabe der korrekten Antwort stattfindet (Nieuwenhuis et al., 2003; Van Veen & Carter, 2002a; Yeung, Cohen, & Botvinick, 2004). Unterstützende Evidenz kommt von Befunden, die die Quelle der N2 im ACC lokalisieren (Liotti et al., 2000). Hingegen zeigten andere Autoren, dass die  $N_e$  und die N2 in unterschiedlichen Regionen des ACC generiert werden (Garavan et al., 2002; Mathalon, Whitfield, & Ford, 2003b).

Neuere Ansätze zur strukturellen bzw. funktionellen Charakterisierung der  $N_e$  haben mittels Wavelet-Analyse versucht, verschiedene Subkomponenten der  $N_e$  und  $N_c$  zu identifizieren (Yordanova et al., 2004a). Die Autoren postulieren zwei voneinander abgrenzbare Systeme, die in Wahlreaktionsaufgaben das Verhalten überwachen: Ein so genanntes performance monitoring system („kognitive“ Komponente), welches mit dem Delta-Frequenzband, und ein movement monitoring system („motorische“ Komponente), welches mit dem Theta-Frequenzbereich assoziiert ist.

Die  $N_e$  setzt sich demzufolge zusammen aus einer fehlerspezifischen „kognitiven“ Subkomponente, die mit der Fehlerdetektion verknüpft ist, und einer „motorischen“ Subkomponente, die unabhängig von der Korrektheit der Antwort auftritt (also sowohl bei korrekten als auch bei inkorrekten Reaktionen), und mit der Ausführungsüberwachung von motorischen Programmen verknüpft ist. Diese Ergebnisse können sowohl die Fehlerdetektions- als auch die Konflikthypothese (fehlerspezifisch vs. fehlerunspezifisch) stützen.

Gegen die Konflikthypothese spricht die Beobachtung, dass die weiter oben beschriebene  $N_e$ -ähnliche Negativierung auch allein durch ein negatives Feedback (Miltner et al., 1997) ausgelöst werden kann, und damit bleibt unklar, wie diese Hypothese eine Feedback- $N_e$  und Lernprozesse erklären kann.

Die Inhibitionshypothese besagt, die  $N_e$  reflektiere den Inhibitionsversuch eines Fehlerereignisses (Falkenstein et al., 1995b; 1997; Gehring et al., 1993; Kopp et al., 1996b). Zur Untersuchung von Inhibitionsprozessen werden vielfach Go/NoGo Aufgaben eingesetzt. In NoGo Durchgängen zeigt sich eine frontale Negativierung, die so genannte NoGo-N2, die als Korrelat der Reaktionsinhibition im Falle von NoGo Reizen angesehen wird (Bokura, Yamaguchi, & Kobayashi, 2005; Eimer, 1993; Falkenstein, Hoormann, & Hohnsbein, 1999b; Kok, 1986; Pfefferbaum et al., 1985). Gegen die Hypothese, die  $N_e$  reflektiere den Inhibitionsprozess, der sich auch in der NoGo-N2 zeige (Nieuwenhuis et al., 2003), sprechen verschiedene Ergebnisse. Der Vergleich von  $N_e$  und N2 zeigte Unterschiede bezüglich der Topografien der beiden Komponenten (Falkenstein et al., 1999b). Zusätzlich wurde beobachtet, dass die  $N_e$  und die N2 in Fehlerdurchgängen sukzessive auftreten (Van 't Ent, 2002). Weiterhin variierten die N2 und die  $N_e$  unterschiedlich bei Probanden mit hohen vs. niedrigen Fehlerraten (Falkenstein et al., 1999b).

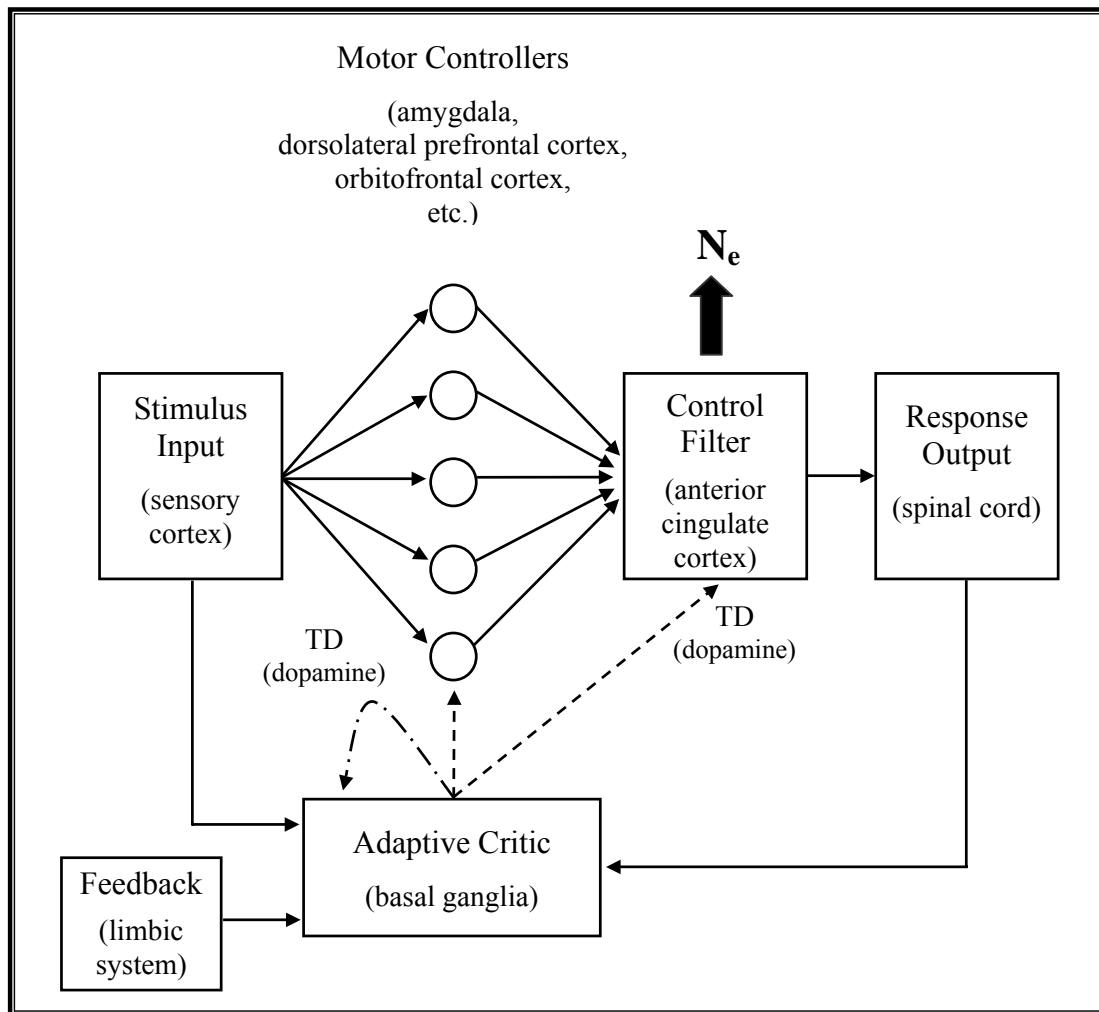
Holroyd (2000) stellt den wichtigen Beitrag des Neurotransmitters Dopamin im Rahmen der Fehlerverarbeitung und damit verbundenen Lernprozessen dar. Nach diesem Ansatz lernen Menschen durch die Auswirkungen ihrer Handlungen, insbesondere wenn sie Fehler machen. Die dabei bedeutende Rolle des mesenzephalen Dopaminsystems stützt sich auf Beobachtungen von Schultz et al. (1997; 1998): Bei Primaten löste eine Belohnungspräsentation einen phasischen Aktivitätsanstieg dopaminergener Neurone des Mesenzephalons aus, welcher bei erfolgreicher Konditionierung schon vor der Belohnungspräsentation auftrat. Die Aktivität der dopaminergen Neurone verringerte sich jedoch, wenn die erwartete Belohnung ausblieb. Dopaminerge Neurone des Mesenzephalons reagieren demnach auf

Veränderungen in Belohnungskontingenzen: Ist die Veränderung positiv, erfolgt eine gesteigerte dopaminerge Aktivität, ist die Veränderung dagegen negativ, reduziert sich die dopaminerge Aktivität (vgl. Übersicht in Schultz & Dickinson, 2000; Schultz, 2002, 2006).

Auf der Basis dieser Erkenntnisse und in Erweiterung der weiter oben beschriebenen Mismatch-Hypothese von Coles et al. (2001), entwickelten Holroyd und Coles (2002) ein Modell für das Lernen durch Verstärkung (Reinforcement Learning Hypothesis), die Dopaminhypothese der  $N_e$  (s. Abb. 6). Die Autoren nehmen dabei an, dass verschiedene motorische Kontrolleinheiten (motor controllers) des Zentralnervensystems zum ACC projizieren, welcher als Kontrollfilter operiert und über die an das Reaktionssystem zu übermittelnden motorischen Befehle (response output) entscheidet. Über die mesenzephalale Dopaminaktivität (Verstärkungssignale) wird der ACC ausgebildet (adaptive critic), die jeweils geeignete Kontrolleinheit zu optimieren (Holroyd & Coles, 2002; Holroyd et al., 2005). Ein Fehlerereignis bewirkt eine Abnahme der phasischen dopaminergen Aktivität des Mesenzephalons und verstärkt in der Folge den ACC negativ. Das negative Verstärkungssignal, d. h. die reduzierte dopaminerge Aktivität führt letztendlich zu einer Disinhibition im ACC und zur Generierung der  $N_e$ .

Die weiter oben beschriebene Feedback- $N_e$  (Miltner et al., 1997) kann mit diesem Modell erklärt werden: Nicht nur die Abweichung zwischen den Repräsentationen einer ausgeführten und der korrekten Antwort kann eine  $N_e$  hervorrufen, auch die Rückmeldung, eine falsche Antwort abgegeben zu haben, erzeugt eine  $N_e$ -ähnliche Negativierung, da das Ergebnis negativer als erwartet ausgefallen ist (Holroyd & Coles, 2002; Nieuwenhuis et al., 2002; 2004a). Entscheidend ist hierbei, dass eine Diskrepanz zwischen der tatsächlichen und der geforderten Reaktion entsteht (vgl. auch Oliveira, McDonald, & Goodman, 2007), d. h. das Ergebnis ist schlechter ausgefallen als erwartet und die Belohnung bleibt aus (Holroyd & Krigolson, 2007). Eine nicht erhaltene Belohnung stellt einen Fehler in der Vorhersage dieser Belohnung dar (reward prediction error signal) und die  $N_e$  reflektiert diesen negativen Vorhersagefehler (Holroyd et al., 2003).

Der ACC bündelt zahlreiche Projektionen aus dem limbischen System und projiziert wiederum in den motorischen Kortex was ihm die Kontrolle der Handlungen ermöglicht (Paus et al., 1993). Darüber hinaus ist der ACC an der Verarbeitung und Integration sensorischer, kognitiver und emotionaler Prozesse beteiligt und kann andere Hirnstrukturen in ihren Funktionen beeinflussen (Bush et al., 2000; Paus, 2001).



**Abbildung 6: Modifiziertes Modell der Fehlerverarbeitung nach Holroyd und Coles (2002).** Die Pfeile stellen den Informationsfluss zwischen den verschiedenen Modulen dar. Die entsprechenden neuronalen Strukturen sind in Klammern angezeigt. Die zeitliche Differenz (TD: temporal difference error) zwischen tatsächlicher und erwarteter Reaktion wird durch die phasische dopaminerge Aktivität realisiert und dient als Signal für das Verstärkungslernen.

Insgesamt kann die Dopaminhypothese der  $N_e$  (Holroyd & Coles, 2002) die Fehlernegativität sowohl nach tatsächlich ausgeführten Fehlern als auch nach negativem Feedback erklären.  $N_e$ -Befunde von Patienten mit Läsionen der BG bzw. der projizierenden Fasern der frontostriatalen Regelkreise werden im Zusammenhang mit der Dopaminhypothese der  $N_e$  diskutiert (Stemmer et al., 2003; Ullsperger, 2006; Ullsperger & von Cramon, 2006b). Weitere Anhaltspunkte stammen von Medikamentenstudien mit Dopaminagonisten und -antagonisten bezüglich ihrer Auswirkungen auf die  $N_e$ . Der Dopaminantagonist Haloperidol reduzierte die  $N_e$ -Amplitude (De Bruijn et al., 2006; Zirnheld et al., 2004), während die Verabreichung indirekter Dopaminagonisten wie Amphetamine zu einer starken Vergrößerung der  $N_e$ -Amplitude führte (De Bruijn et al., 2004).

Zusammenfassend wird die  $N_e$  weithin als Echtzeitkorrelat einer Fehler- bzw. Konfliktdektion angesehen (Ullsperger & Falkenstein, 2004). Dieser Prozess läuft vermutlich unbewusst ab (s. auch Kap. 1.4.2.4, Nieuwenhuis et al., 2001) und scheint schnelle „Online-Sanierungsmaßnahmen“ zu unterstützen. Solche Maßnahmen können dazu dienen, einen Fehler zu inhibieren, zu korrigieren oder nachfolgend die Reaktionsgeschwindigkeit zu adjustieren (post error slowing, Rabbitt, 1990), wodurch die Fehlerrate in den Folgedurchgängen gesenkt und die Performanz im Sinne eines Lernprozesses über die Zeit hinweg optimiert wird.

### 1.4.2.3 Die Fehlerpositivität

Einem weiteren fehlerbezogenen Hirnpotenzial nach Handlungsfehlern, der Fehlerpositivität (error positivity,  $P_e$ ), wurde bislang seitens der Forschung weniger Aufmerksamkeit gewidmet als der  $N_e$ . Die Anzahl der in der einschlägigen Literatur veröffentlichten Arbeiten zur  $P_e$  liegt deutlich hinter der Anzahl zur  $N_e$  zurück (Falkenstein et al., 1990, 1991; 2000). Die  $N_e$  und die  $P_e$  spiegeln nach gegenwärtigem Kenntnisstand unterschiedliche Prozesse im Rahmen der Handlungsüberwachung wider.

Die der  $N_e$  zeitlich nachfolgende Positivierung, ca. 200 - 600 ms nach der Fehlerreaktion, ist ebenfalls modalitätsunspezifisch; sie zeigt sich in gleicher Weise in visuellen wie auditiven Aufgabenvarianten mit ihrem Maximum über dem parietalen Kortex (Pz). Die  $P_e$  verläuft räumlich und zeitlich weniger scharf als die  $N_e$ , d. h. es handelt sich um eine ausgehntere, plateauähnliche, positive Auslenkung, was die Bestimmung von Beginn und Gipfel erschwert.

Studien mit Patienten unterschiedlicher neurologischer als auch psychiatrischer Erkrankungen, denen allesamt eine gestörte dopaminerge Transmission zu Grunde liegt, belegen eine reduzierte  $N_e$ , während die  $P_e$  unbeeinflusst ist (Alain et al., 2002; Bates et al., 2004; Beste et al., 2006; 2008; Falkenstein et al., 2005; Mathalon et al., 2002), was darauf hindeutet, dass die  $P_e$  im Gegensatz zur  $N_e$  nicht vom mesenzephalen dopaminergen System abhängt.

Die  $P_e$  ist in vielen Merkmalen der 300 - 500 ms nach dem aufgabenrelevanten Stimulus zu messenden P3 ähnlich (Picton, 1992), die darüber hinaus ebenfalls nicht vom dopaminergen System beeinflusst wird (Frodl-Bauch, Bottlender, & Hegerl, 1999). Somit scheint es plausibel anzunehmen, dass es sich bei der  $P_e$  um eine fehlerbedingt verzögerte P3 handelt.

Im Gegensatz zu korrekten Reaktionen zeigte sich nach Fehlern eine zusätzliche P3-ähnliche Positivierung (Falkenstein et al., 1991; Leuthold & Sommer, 1999; Rösler, 1983). Rösler (1983) nahm an, dass die P3 den zentralen Prozessor der Informationsverarbeitung reflektiert und dieser bei einer inkorrekten Reaktion zwei unterschiedliche Prozesse abzuarbeiten habe: Die Reizkategorisierung (wie bei korrekten Reaktionen auch) und eine Fehlerbewertung. Die  $P_e$  reflektiert im Falle eines Fehlerereignisses einen zusätzlich auftretenden Prozess und ist somit als fehlerspezifisch zu bezeichnen (Rösler, 1983).

Insgesamt zeigt sich, dass die  $P_e$  in unterschiedlichen Aufgaben nach Fehlern auftritt, nach korrekten Reaktionen dagegen nicht, was auf ihre Fehlerspezifität deutet. In einer Literaturübersicht zur  $P_e$  kommen Overbeek et al. (2005) zu dem Schluss, dass es sich bei der  $P_e$  wahrscheinlich um eine fehlerbedingte P3 handelt, jedoch der Fokus der  $P_e$  über der Mittellinie des Schädels etwas mehr anterior (Cz) als die nicht-fehlerbedingte P3 (Pz) liegt.

#### **1.4.2.4 Die funktionelle Bedeutung der $P_e$**

Die Beobachtung, dass die  $P_e$  ausschließlich nach Fehlern auftritt, führte zu der Annahme, die  $P_e$  sei ein Korrelat der Fehlerdetektion (Vidal et al., 2000). Gegen diese Annahme spricht allerdings der späte Auftretenszeitpunkt der  $P_e$ , da die Detektion eines Fehlers einer Fehlerkorrektur zeitlich vorausgehen muss (Falkenstein et al., 1996) und Fehlerkorrekturen deutlich früher stattfinden (Rabbitt, 1966b).

Ein direkter Zusammenhang zwischen der  $P_e$  und Prozessen der Fehlerkorrektur scheint ebenfalls nicht zu bestehen, da die  $P_e$  sowohl bei korrigierten als auch bei unkorrigierten Fehlern gleichermaßen auftritt. Auch wird die  $P_e$  bei Reaktionen auf NoGo Stimuli (false alarms) ausgelöst, d. h. nach Reaktionen in einem Aufgabentyp, der keine Korrektur zulässt (Falkenstein, Hohnsbein, & Hoormann, 1995a; Falkenstein et al., 1995b).

Die Hypothese, die  $P_e$  sei ein Korrelat der Reaktionszeitadjustierung (RT-Adjustierung) nach Fehlern (Falkenstein et al., 1996) gründet auf der Annahme, dass nach der Detektion eines Fehlers eine Anpassung der Reaktionsstrategie erfolgen sollte, wie dies auch schon Donchin et al. (1988) postulierten. Nach dieser Auffassung wäre ein positiver Zusammenhang zwischen  $P_e$ -Amplitude und dem Ausmaß der Reaktionsverlangsamung nach Fehlern (post error slowing) zu erwarten. In einer Untersuchung von Falkenstein et al. (2000) ergab sich dagegen ein negativer Zusammenhang von  $P_e$  und RT-Adjustierung. So zeigten ältere Probanden gegenüber jüngeren eine deutlich verkleinerte  $P_e$ , aber gleichzeitig eine größere

RT-Verlangsamung nach Fehlern. Dieser Befund steht im Widerspruch zu der Annahme, bei der  $P_e$  handle es sich um ein Korrelat der RT-Verlangsamung nach Fehlern. Möglicherweise findet aber auch eine Anpassung der Reaktionsstrategie bzw. ein Strategiewechsel nach Fehlreaktionen statt, der sich nicht in RT-Verlangsamung ausdrückt (Falkenstein, 2004).

Die gegenwärtige Befundlage spricht dafür, dass die  $P_e$  weitere, über die Fehlerdetektion hinausgehende Fehlerverarbeitungsprozesse widerspiegelt (Falkenstein et al., 2000). Eine alternative Hypothese zur funktionellen Bedeutung der  $P_e$  ist die der bewussten Fehlerwahrnehmung und -verarbeitung (Band & Kok, 2000; Ford, 1999; Leuthold & Sommer, 1999; Nieuwenhuis et al., 2001). Diese Vermutung wird von Ergebnissen gestützt, die eine reduzierte  $P_e$  sowohl nach nicht wahrgenommenen Fehlern (Endrass, Reuter, & Kathmann, 2007; Nieuwenhuis et al., 2001; O'Connell et al., 2007) als auch unter Hypnose (Kaiser et al., 1997) demonstrieren konnten. Da sich in der Untersuchung von Nieuwenhuis et al. (2001) eine RT-Verlangsamung nur nach wahrgenommenen Fehlern einstellte, halten die Autoren einen Zusammenhang zwischen  $P_e$  und RT-Adjustierung ebenso für möglich.

Die Beobachtung, dass die  $P_e$ -Amplitude bei hohen Fehlerraten reduziert ist, bei geringen hingegen erhöht, führte zu der Hypothese, die  $P_e$  reflektiere die subjektive emotionale Bewertung des Fehlers, moduliert durch die individuelle Bedeutung des Fehlerereignisses (Falkenstein et al., 2000; Van Veen & Carter, 2002a). Dahinter steht die Vermutung, dass Probanden mit einer geringen Fehlerrate dem einzelnen Fehler mehr Bedeutung beimessen als Probanden mit einer hohen Fehlerrate, wo der einzelne Fehler bei der Vielzahl der Fehler an Relevanz verliert. Unterstützende Evidenz für diese Annahme liefern Befunde, die Aktivierungen des rostralen ACC nach einem Fehler zeigen konnten (Kiehl, Liddle, & Hopfinger, 2000), bzw. die die Quelle der  $P_e$  im rostralen ACC lokalisieren, welcher mit der emotionalen Verarbeitung von Ereignissen assoziiert wird (Laurens et al., 2003; Van Veen & Carter, 2002b).

Insgesamt zeigt sich, dass die  $P_e$  ausschließlich bei bewusster Wahrnehmung eines ausgeführten Fehlers auftritt, also die bewusste Wahrnehmung eines Fehlers eine notwendige Bedingung für eine  $P_e$  darstellt. Dagegen scheint die  $P_e$  nach einem bewussten Fehler nicht obligatorisch aufzutreten, d. h. die bewusste Wahrnehmung stellt keine hinreichende Bedingung für die Ausbildung einer  $P_e$  dar. Mit anderen Worten, ihre Abwesenheit besagt nicht, dass der Fehler nicht wahrgenommen wurde.



Zusammenfassend wird die funktionelle Bedeutung von Komponenten des ereigniskorrelierten Potenzials, welche nach Handlungsfehlern auftreten, in der Literatur kontrovers diskutiert. Nach gegenwärtigem Wissensstand reflektieren die  $N_e$  und die  $P_e$  unterschiedliche Prozesse im Bereich der Überwachung, Anpassung und Bewertung von Reaktionen. Insgesamt bleiben jedoch viele offene Fragen und geben damit Raum für weitere Forschungsansätze.

### 1.4.3 Neuronale Quellen der fehlerbezogenen EKPs

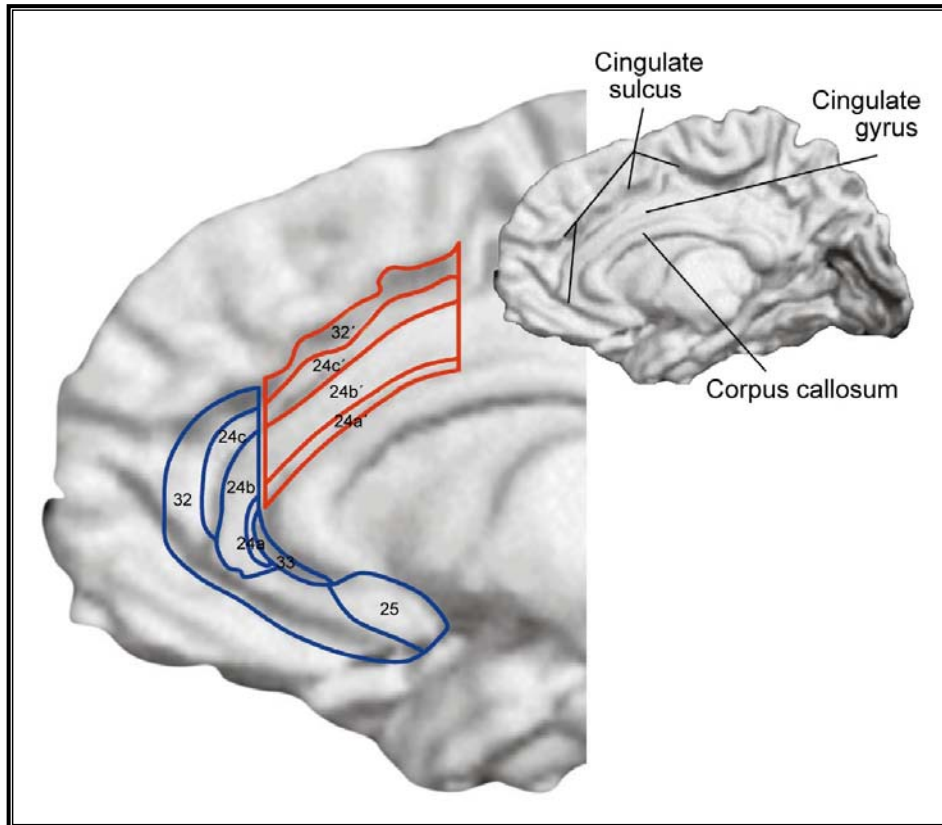
Eine Hirnregion, die in Bildgebungsstudien während handlungsüberwachender Prozesse erhöhte Aktivierung zeigt, ist der ACC auf der medialen Oberfläche des Frontallappens. Zahlreiche Befunde deuten darauf hin, dass die  $N_e$  im ACC generiert wird (z. B. Carter et al., 1998; Holroyd et al., 2004; Swick & Turken, 2002; Van Veen & Carter, 2002b).

Nach Paus (2001) ist der ACC mit drei sich funktionell überlappenden Funktionsbereichen verknüpft. Die Beteiligung an der motorischen Kontrolle, der kognitiven Kontrolle und der emotionalen Verarbeitung versetzen den ACC in die außerordentliche Lage, Absichten in Handlungen zu transformieren und eine bewusste Verhaltenskontrolle zu realisieren (vgl. auch Botvinick, Cohen, & Carter, 2004; Bush et al., 2000).

Die neuronalen Prozesse der Fehlerverarbeitung beruhen v. a. auf dopaminergen Mechanismen in einem neuronalen Netzwerk, das u. a. die BG und den ACC umfasst. Wichtige neuroanatomische Korrelate der Fehlerverarbeitung sind Strukturen im Bereich des prä- und orbitofrontalen Kortex, die eng mit dem ACC und den BG verschaltet sind (Holroyd & Coles, 2002). In diesem Neuronenverbund werden Handlungsabläufe kontinuierlich auf ihre Richtigkeit überwacht.

Der cinguläre Kortex lässt sich entlang einer rostral-caudalen Achse (s. Abb. 7) in einen anterioren (Brodmann Areal (BA) 33, 24, 25, 32) und einen posterioren Anteil (BA 26, 29, 30, 23, 31), auf den jedoch nicht weiter eingegangen wird, gliedern. Der ACC, der von einigen Autoren dem PFC zugerechnet wird, nimmt in etwa zwei Drittel der medialen Oberfläche beider Frontallappen ein (Paus, 2001).

Hinsichtlich seiner afferenten und efferenten Integration kann der ACC in funktionelle Untereinheiten gegliedert werden, dabei hat sich die Unterscheidung eines „kognitiven“ und eines „emotionalen“ ACC-Anteils etabliert. Der dorsale Anteil (BA 24a' bis 24c' und 32') des ACC steuert primär kognitive Funktionen. Er hat Verbindungen zum DLPFC, zum parietalen Kortex sowie zum supplementär-motorischen Kortex (SMA).



**Abbildung 7: Anatomie des ACC.** Der cinguläre Gyrus ist zwischen dem cingulären Sulcus und dem Corpus callosum auf der medialen Oberfläche der rechten Großhirnhemisphäre dargestellt (oben rechts). Links sind die nummerierten cytoarchitektonischen Areale (Brodmann Areale) mit dem kognitiven Anteil (rot) und dem emotionalen Anteil (blau) gezeigt. Zur Erläuterung s. Text (modifiziert nach Bush et al., 2000).

Der rostral-ventrale Anteil (rostrale Areale: BA 24a bis 24c und 32; ventrale Areale: BA 25 und 33) hat Verbindungen zum limbischen System und wird u. a. bei der Regulation emotionaler Prozesse aktiv (Bush et al., 2000; Di Pellegrino, Ciaramelli, & Ladavas, 2007; Heckers et al., 2004; Picard & Strick, 1996; Pizzagalli et al., 2006).

Die Generierung der  $N_e$  wurde mittels Quellenlokalisierung und –analyse, wiederholt Hirnregionen im bzw. angrenzend am ACC zugeschrieben (Badgaiyan & Posner, 1998; Dehaene, Posner, & Tucker, 1994; Gehring, Himle, & Nisenson, 2000; Herrmann et al., 2004; Holroyd et al., 1998; Luu et al., 2003; Suchan et al., 2003; Van Veen & Carter, 2002b). Unterstützung fanden diese Befunde durch bildgebende Studien, die ebenfalls ACC-Aktivierungen im Zusammenhang mit Fehlerreaktionen zeigten (Braver et al., 2001a; Carter et al., 1998; Fitzgerald et al., 2005; Kiehl et al., 2000; Ridderinkhof et al., 2004; Taylor, Stern, & Gehring, 2007).

Die Applikation von intrakraniellen Elektroden ermöglichte es Brázdil et al. (2002) fehlerbezogene EKPs intrazerebral abzuleiten. Den Ergebnissen zufolge wird der N<sub>e</sub>/P<sub>e</sub>-Komplex gemeinsam von mehreren kortikalen Strukturen generiert. Neben dem rostralen ACC wird von weiteren cingulären, dorsolateralen, mesotemporalen und orbitofrontalen Regionen berichtet (Brázdil et al., 2002).

Für die P<sub>e</sub> wurden von anderen Autoren rostrale ACC-Generatoren (Van Boxtel, van der Molen, & Jennings, 2005; Van Veen & Carter, 2002b) und Generatoren in weiter posterioren cingulären Arealen (Herrmann et al., 2004; Vocat, Pourtois, & Vuilleumier, 2008) demonstriert.

Weitere Befunde explizieren eine differenzierte Funktionsbeschreibung des ACC, wobei zwischen Prozessen der Handlungsüberwachung, wie Fehlerverarbeitung und -detektion, und Konfliktprozessen unterschieden wird (Ullsperger & von Cramon, 2004). Insbesondere wird der rostrale ACC konsistent mit Handlungsüberwachung und Fehlerverarbeitung bzw. Fehlerdetektion in Verbindung gebracht (Debener et al., 2005; Klein et al., 2007a). Kiehl et al. (2000) fanden ausgeprägte rostrale ACC-Aktivierungen bei falschen, nicht jedoch bei richtigen Antworten. Diese Autoren formulierten eine Differenzierung zwischen rostralen ACC-Aktivierungen bei Fehlern vs. einer Aktivierung des dorsalen ACC bei erhöhter Antwortkompetition (s. auch Menon et al., 2001). In weiteren Studien zeigte sich, dass dorsale ACC-Anteile und das prä-supplementär-motorische Areal (prä-SMA) bei spezifischen Konfliktmanipulationen aktiviert war (Fassbender et al., 2004; Garavan et al., 2003). Schließlich lässt sich ein dichotomes Aktivierungsmuster zwischen inkorrekt beantworteten und korrekt bearbeiteten Aufgaben mit hohem Konfliktpotenzial beschreiben. Der Fokus der Aktivierung liegt bei Fehlern im rostralen und bei Konfliktaufgaben im caudalen Teil des dorsalen ACC (Mathalon et al., 2003b; Van Veen & Carter, 2002a).

Insgesamt wird dem ACC eine wichtige Rolle im Rahmen des Erlernens und der Ausführung von Verhaltensweisen zugeschrieben, die unter anderem auf den Erhalt von Belohnungen ausgerichtet sind (Debener et al., 2005; Fan et al., 2008; Garavan et al., 2002; 2003; Holroyd & Coles, 2008). Der ACC scheint also Handlungen mit ihren Konsequenzen zu verknüpfen (Rushworth et al., 2004) und spielt auf diese Weise bei Lernprozessen eine fundamentale Rolle (Überblick bei: Nieuwenhuis et al., 2004a).

#### 1.4.4 Fehlerverarbeitung im Alter und bei der Parkinson-Krankheit

Bei Laboruntersuchungen spiegelt sich generell eine altersbedingte psychomotorische Verlangsamung in einer Verlängerung der Reaktionszeiten Älterer wider (s. auch Kap. 1.2, Salthouse, 2000). Yordanova et al. (2003; 2004b) konnten diesbezüglich jedoch zeigen, dass die Reaktionsverlangsamung der Älteren weder durch eine Beeinträchtigung der Reizverarbeitung oder der Reaktionswahl bedingt war, sondern durch eine Veränderung der zentralen Reaktionsaktivierung. Obwohl eine leichte Beeinträchtigung der visuellen Reizverarbeitung zu beobachten war, wurde diese in der nachfolgenden Stufe der Reaktionswahl noch kompensiert.

Verschiedene Studien belegen verzögerte Reaktionszeiten und eine höhere Fehlerrate bei PD-Erkrankten im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen. Ob diese Befunde durch die motorische Beeinträchtigung bedingt sind (Fellows, Noth, & Schwarz, 1998) und/oder durch Defizite sensorischer oder kognitiver Prozesse, wird derzeit kontrovers diskutiert (Brown et al., 1993a; 1993b; Bublak et al., 2002; Fournet et al., 2000; Wang et al., 1998a). Ebenfalls nicht abschließend geklärt ist die Frage, ob und wie die beschriebene Verlangsamung durch die dopaminerge Medikation bzw. durch eine Langzeitbehandlung beeinflusst wird. In der Literatur wird einerseits eine Verlangsamung bei Reaktionszeitaufgaben (Müller et al., 2001; 2002) und andererseits eine Verbesserung der motorischen Defizite (Brown et al., 1993b; Rafal et al., 1984) nach dopaminergem Gabe beschrieben (s. Kap. 1.1.11).

Die empirische Untersuchung exekutiver Kontrollfunktionen konnte im Rahmen der PD das Dominieren exekutiver Beeinträchtigungen beschreiben (De Frias et al., 2007; Owen, 2004; Zamarian et al., 2006). Auch bereits noch nicht medizierte, im Frühstadium der Krankheit befindliche de novo PD-Patienten, weisen exekutive Defizite auf (Brück et al., 2001; Dujardin et al., 1999; Owen, 2004). PD-Patienten sind im Rahmen der Verhaltenssteuerung, der attentionalen Kontrolle und der Bewegungsinitiierung in hohem Maße von externen Reizen abhängig (Brown & Marsden, 1988; Hsieh, Lee, & Tai, 1995; Praamstra et al., 1998). Angel et al. (1970) konnten bei PD-Patienten verlangsamte Fehlerkorrekturmechanismen nachweisen, welche jedoch durch L-Dopa reduziert wurden (Angel, Alston, & Garland, 1971; vgl. auch Lawrence, 2000).

Verschiedene Studien belegen eine verminderte Fähigkeit der Hemmung automatisch-reflexiver Aktionen, somit dysfunktionale Inhibitionsprozesse bei der PD (Henik et al., 1993; Jackson & Houghton, 1995; Praamstra & Plat, 2001). Während der Bearbeitung von Kompatibilitätsaufgaben weisen PD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen

stärkere distraktorbezogene Interferenzeffekte auf, sowohl auf Verhaltensebene (Wylie, Stout, & Bashore, 2005; Wylie et al., 2009) als auch auf elektrophysiologischer Ebene (Praamstra et al., 1998; 1999). Diesbezüglich konträre Ergebnisse in einer Eriksen-Flanker-Aufgabe ergaben jedoch keinen signifikant stärkeren Interferenzeffekt der PD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe, obwohl die PD-Patienten längere Reaktionszeiten und höhere Fehlerraten als die Kontrollgruppe aufwiesen (Lee et al., 1999). Auch zeigten PD-Patienten in einer eigenen EKP-Studie eine eher abgeschwächte Wirkung auf inkompatible Reize, d. h. einen reduzierten Interferenzeffekt im Vergleich zu Gesunden (Falkenstein et al., 2006; Hohnsbein et al., 2002).

Aus der Dopaminhypothese der  $N_e$  (Holroyd & Coles, 2002) ergibt sich, dass bei Dysfunktion der BG bzw. des dopaminergen Systems, die Fehlerdetektion beeinträchtigt und damit die  $N_e$ -Amplitude verringert sein sollte (s. Kap. 1.4.2.2). Die Annahme, das dopaminerge System sei kritisch für die Generierung der  $N_e$ , wird zunächst dadurch gestützt, dass die  $N_e$  bei älteren Probanden, bei denen die dopaminerge Aktivität verringert ist (Cabello et al., 2002; Kaasinen & Rinne, 2002), kleiner als bei jüngeren Erwachsenen ist (Band & Kok, 2000; Falkenstein, Hohnsbein, & Hoormann, 1999a; Falkenstein, Hoormann, & Hohnsbein, 2001b; Mathewson, Dywan, & Segalowitz, 2005; Nieuwenhuis et al., 2002; Theman-son, Hillman, & Curtin, 2006). Der konsistente Befund einer reduzierten  $N_e$  bei Älteren steht im Einklang mit der Auffassung, dass verminderte mesenzephalere DA-Projektionen Auswirkungen auf den frontalen und cingulären Metabolismus und auch auf DA-Rezeptorebene haben (Vernaleken et al., 2007; Volkow et al., 1996; 2000; Weickert et al., 2007).

Bei Kindern hingegen nimmt die  $N_e$ -Amplitude mit der Entwicklung bis in die Adoleszenz zu, was in Übereinstimmung mit Erkenntnissen der Reifung des ACC, PFC und des dopaminergen Systems steht und damit mit der Interpretation der  $N_e$  (Segalowitz & Davies, 2004; Segalowitz et al., 2004). Diesbezüglich ergänzende fehlerbezogene EKP-Ergebnisse kommen aus Patientenstudien mit Schizophrenie (Bates et al., 2004; vgl. auch Laurens et al., 2003; Mathalon et al., 2002) und ADHD (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder) (Liotti et al., 2005). Ebenso konnte ein reduzierender Effekt von Alkoholkonsum auf die  $N_e$  gezeigt werden (Holroyd & Yeung, 2003; Ridderinkhof et al., 2002). Sowohl bei der Schizophrenie als auch bei der ADHD bestehen dopaminerge Veränderungen auf Rezeptorebene, und der Alkoholkonsumeffekt wird ebenfalls über diese Ebene vermittelt (Nieoullon, 2002; Nieoullon & Coquerel, 2003).

Da die Parkinson-Krankheit im Wesentlichen ein Dopaminmangelsyndrom darstellt und der Dopaminverlust zu funktionellen Störungen führt, liegt es nahe, bei der PD ein Fehlerdetektionsdefizit anzunehmen. In einer Untersuchung mit PD-Patienten unter dopaminergem Medikation konnten Falkenstein et al. (2001a) sowohl in einer Flanker- und einer Simon-Aufgabe als auch in einer komplexen Go/NoGo-Aufgabe reduzierte  $N_e$ -Amplituden der Patienten im Vergleich zu Gesunden aufzeigen. Gleichzeitig war die Fehlerkorrekturrate bei den Patienten deutlich verringert. Die reduzierten  $N_e$ -Amplituden wurden dabei mit Veränderungen im dopaminergen System bei PD-Patienten diskutiert.

Weitere Evidenz für eine beeinträchtigte Fehlerdetektion bei PD-Patienten konnte mittels einer lexikalischen Entscheidungsaufgabe bzw. einer komplexen Go/NoGo Aufgabe aufgezeigt werden (Ito, 2004; Ito & Kitagawa, 2006). Die Ergebnisse zeigen deutlich reduzierte  $N_e$ -Amplituden der unter Medikation gemessenen PD-Patienten im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe.

Konträr zu den beschriebenen Befunden einer verringerten  $N_e$ -Amplitude bei PD-Patienten konnten Holroyd et al. (2002) keinen  $N_e$ -Amplitudenunterschied zwischen PD-Patienten und Gesunden dokumentieren. In dieser Studie wurde eine Flanker-Aufgabe dargeboten und die Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Testung in der off-Medikation-Phase, d. h., die Patienten hatten für mindestens zwölf Stunden bzw. über Nacht die Medikamente abgesetzt und ihre morgendliche Dosis noch nicht eingenommen. Die Autoren vermuten, dass die diskrepanten  $N_e$ -Ergebnisse der Studien möglicherweise auf den unterschiedlichen Medikationsstatus der Patienten während der Messung zurückzuführen seien. Paradoxerweise ist die Performanz in der off-Medikation-Phase in bestimmten kognitiven Aufgaben besser als in der on-Medikation-Phase der Patienten, was auf Beeinträchtigungen durch eine dopaminerge Überstimulation zurückzuführen sei (Gotham et al., 1988; Swainson et al., 2000). Folglich könne die dopaminerge Medikation das System, welches die  $N_e$  produziert, beeinträchtigen (Holroyd et al., 2002).

Dagegen konnten Stemmer et al. (2007) unter Einsatz einer Eriksen-Flanker-Aufgabe sowohl für medizierte als auch für unmedizierte PD-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe kleinere  $N_e$ -Amplituden demonstrieren. Die Ergebnisse wurden vor dem Hintergrund der Dopaminhypothese der  $N_e$  diskutiert, d. h., die reduzierte  $N_e$  der PD-Patienten wurde als Folge der verminderten dopaminergen Funktion interpretiert.

Im Rahmen des normalen Alterungsprozesses hat das Alter vermutlich einen differenziellen Einfluss auf die  $N_e$  und die  $P_e$ . Die überwiegende Mehrzahl der Studien demonstrieren

eine reduzierte  $P_e$  bei älteren im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen (Band & Kok, 2000; Dywan, Segalowitz, & Arsenault, 2002; Dywan, Mathewson, & Segalowitz, 2004; Falkenstein et al., 1999a; 2000; Ladouceur, Dahl, & Carter, 2007; s. aber Mathalon et al., 2003a). Bei Kindern hingegen konnte kein  $P_e$ -Unterschied (aber eine kleinere  $N_e$ ) im Vergleich zu jungen Erwachsenen nachgewiesen werden (Davies, Segalowitz, & Gavin, 2004a, b; Ladouceur, Dahl, & Carter, 2004).

Studien, die Effekte der PD auf die  $P_e$  untersuchten, sind hingegen sehr selten: Während in einer Studie von einer reduzierten  $P_e$  bei PD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe berichtet wurde (Ito & Kitagawa, 2006), wurden in einer eigenen Untersuchung mit verschiedenen Aufgaben keine  $P_e$ -Unterschiede zwischen PD-Patienten und Gesunden nachgewiesen (Falkenstein et al., 2005). Indirekte Hinweise kommen jedoch aus Medikamentenstudien und klinischen Studien mit Patienten, deren Erkrankungen eine gestörte dopaminerge Transmission zu Grunde liegt (vgl. Übersicht in Overbeek et al., 2005).

Die Schizophrenie ist mit einer relativen dopaminergen Hyperaktivität in subkortikalen Arealen, dagegen mit einer dopaminergen Hypoaktivität in frontalen Hirnarealen assoziiert (Weinberger, 1987). EKP-Studien mit Schizophrenie-Patienten belegen eine reduzierte  $N_e$  während die  $P_e$  unbeeinflusst ist (Alain et al., 2002; Bates et al., 2004; Mathalon et al., 2002), was darauf hindeutet, dass die  $N_e$  im Gegensatz zur  $P_e$  vom mesenzephalen dopaminergen System abhängt und  $N_e$  und  $P_e$  verschiedene Prozesse der Fehlerverarbeitung widerspiegeln (Falkenstein et al., 2005; Overbeek et al., 2005).

Die Frage, ob eine depressive Symptomatik, die bei der PD vielfach vorliegt (s. Kap. 1.1.10.4), eher mit einer erhöhten  $N_e$ -Amplitude einhergeht (Chiu & Deldin, 2007; Holmes & Pizzagalli, 2008) oder nicht (Compton et al., 2008; Schrijvers et al., 2008), ist bislang nicht eindeutig geklärt.

Zusammenfassend konnten experimentelle Untersuchungen wiederholt kritische Effekte des nicht-pathologischen Alterns und der PD-Erkrankung auf fehlerverarbeitende Prozesse aufzeigen. Während Studien, die insbesondere die Fehlernegativität untersucht haben, eine reduzierte  $N_e$  im Alter im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen belegen, weist darüber hinaus die überwiegende Anzahl der Untersuchungen auf eine beeinträchtigte Fehlerdetektion bei PD-Patienten im Vergleich zu altersadjustierten Gesunden hin. Inwiefern diese Ergebnisse von dem jeweiligen Medikationsstatus der Patienten während der Testung abhängt, ist bislang weitestgehend unklar, obwohl plausible Evidenz für eine beeinträchtigte Fehler-

detektion bei PD-Patienten und für die Abhängigkeit der  $N_e$  vom mesenzephalen dopaminergen System besteht.

Studien, die die Fehlerpositivität untersucht haben, belegen einen reduzierenden Effekt des Alters auf die  $P_e$ . Dagegen ist die Untersuchung der  $P_e$  im Rahmen der PD-Erkrankung verhältnismäßig selten. Die gegenwärtigen Ergebnisse deuten aber auf eine von der Parkinson-Krankheit unbeeinflusste  $P_e$  hin, was Hinweise auf unterschiedliche zu Grunde liegende Prozesse der beschriebenen fehlerassozierten EKP-Komponenten liefert.

Dieser theoretische Teil der vorliegenden Arbeit sollte einen Überblick über die Parkinson-Krankheit und normale (nicht-pathologische) Altersprozesse und deren Effekte auf Prozesse der Handlungsüberwachung vermitteln. Im nachfolgenden experimentellen Teil werden die zentralen Theorien und Erkenntnisse der Literatur zunächst zusammengefasst und Implikationen für die experimentelle Untersuchung aufgezeigt. Die Ableitung der Fragestellungen orientiert sich dann an die im ersten Abschnitt der Arbeit dargestellten Literaturbefunde mit dem Ziel, dort identifizierte Forschungslücken zu schließen.



## **2 Experimenteller Teil**

### **2.1 Einleitung**

#### **2.1.1 Zusammenfassung des Forschungsstandes und Zielsetzung der vorliegenden Studie**

Die Parkinson-Krankheit ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, die durch Akinese, Rigor, Tremor und Haltungsinstabilität gekennzeichnet ist. Zu den nicht-motorischen Symptomen gehören sensorische Störungen, vegetative Symptome und psychische Veränderungen, die ebenso wie die motorischen Symptome mit unterschiedlicher Gewichtung auftreten können. Insgesamt kommt es bei der PD zu einer verminderten Dopaminsynthese und in der Folge zu einer Neurotransmitterdysbalance und damit zu einer Dysfunktionalität kortiko-subkortikaler Regelkreise, die assoziierte Funktionsbeeinträchtigungen nach sich ziehen.

Die symptomatische Behandlung erfolgt durch die Wiederherstellung des gestörten Transmittergleichgewichts bzw. durch die Substitution des fehlenden Dopamins. Auf Grund der Progredienz der Erkrankung und möglicher medikamenteninduzierter Langzeitwirkungen, unterscheiden sich Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium von Patienten im Frühstadium hinsichtlich ihrer motorischen und kognitiven Leistungen. Somit werden bei der Untersuchung von krankheitsbedingten und medikamenteninduzierten Veränderungen bereits länger medikamentös behandelte PD-Patienten von de novo PD-Patienten diskriminiert. Im Frühstadium der PD ist der striatale Dopaminverlust auf bestimmte Areale beschränkt während andere Areale noch unbeeinträchtigt sind. Dies führte zu der Vermutung, dass die dopaminerge Medikation auf spezifische kognitive Funktionen differenziell fördernd oder beeinträchtigend wirkt.

Neuropsychologisch weisen PD-Patienten insbesondere Defizite in den Exekutivfunktionen auf. Unter exekutive Kontrollfunktionen subsumieren sich auch die handlungsüberwachenden Prozesse, zu denen die aktive Aufrechterhaltung aufgabenrelevanter Informationen im Arbeitsgedächtnis, die Unterdrückung impulsiver Reaktionen und ebenso die Fehlerdetektion und die Fehlerkorrektur gehören. Bezüglich der Leistungen in diesen Bereichen, die neuronal in einem Netzwerk kortikaler und subkortikaler Strukturen organi-

siert und von der funktionalen und strukturellen Integrität des präfrontalen Kortex abhängig sind, weisen zahlreiche Studien sowohl bei PD-Patienten als auch im Rahmen des normalen Altersprozesses auf Defizite hin.

Im Fokus der vorliegenden Studie stehen die Fehlerverarbeitungsprozesse, die einen wesentlichen Bestandteil des menschlichen Systems zur Regulation von Handlungen ausmachen. Die neuronalen Prozesse der Fehlerverarbeitung beruhen besonders auf dopaminerg vermittelten Prozessen in einem Netzwerk, das auch die Basalganglien und das anteriore Cingulum umfasst. Mögliche Fehlerverarbeitungsdefizite bei Parkinson-Patienten wurden vor dem Hintergrund der krankheitsassoziierten verminderten Dopaminsynthese dargestellt. Der Nachweis, ob diese Defizite durch die Erkrankung per se und/oder durch die Medikation bedingt sind, steht noch aus.

Mit der EEG-Ableitung und den daraus ermittelten EKPs, die die elektrophysiologischen Korrelate der Fehlerverarbeitung darstellen, hat die vorliegende Studie das Ziel, die verschiedenen Prozesse der Fehlerverarbeitung bei Parkinson-Patienten zu untersuchen. Zugleich wird hierbei die Wirkung der Medikation auf einzelne Prozesse der Handlungsüberwachung analysiert. Zum einen werden bereits medizierte Patienten in der relativen off-Medikation-Phase und on-Medikation-Phase, d. h. bei relativ niedrigen vs. hohen DA-Spiegeln gemessen. Zusätzlich werden neu diagnostizierte de novo PD-Patienten vor und nach Beginn der medikamentösen Erstbehandlung untersucht, um zwischen parkinsonspezifischen und medikamenteninduzierten Effekten differenzieren zu können.

Die Verhaltensdaten und EKP-Korrelate der Patientengruppen werden dabei immer im Vergleich zu einer jeweils geschlechts- und altersparallelisierten Gruppe von gesunden Probanden untersucht. Zusätzlich wird eine Stichprobe von jungen gesunden Probanden einbezogen, die die Analyse altersassoziierter Veränderungen fehlerbezogener Leistungen und deren elektrophysiologischen Korrelate ermöglicht. Hinsichtlich der beschriebenen Neuropsychologie wird die Erstellung der krankheits- und gruppenspezifischen Profile anhand einer ausgewählten Testbatterie sichergestellt. Die gesamte neuropsychologische Testung dient der Beschreibung und der Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Probandengruppen (gesunde Jüngere - gesunde Ältere, ne novo PD-Patienten - gesunde Kontrollgruppe, medizierte PD-Patienten - gesunde Kontrollgruppe).

Zusammenfassend besteht das wesentliche Ziel der vorliegenden Studie darin, die Verhaltensdaten und EKP-Korrelate von Prozessen der Handlungsüberwachung zu den bisherigen

Erkenntnissen und relevanten Theorien in Beziehung zu setzen und weiterführende Informationen über altersbedingte und krankheitsbedingte Veränderungen sowie über die Wirkung der Medikation bei der Parkinson-Krankheit auf zentralnervöse Prozesse zu erhalten.

### **2.1.2 Ableitung der Fragestellungen und Studienplanung**

Auf der Basis des dargestellten Forschungsstandes und nach Erläuterung der eingesetzten Flanker-Aufgabe, lassen sich im Anschluss die Fragestellungen der experimentellen Untersuchung formulieren.

Das experimentelle Paradigma soll die Erhebung von Korrelaten fehlerbezogener Leistungen sicherstellen. Da Fehler relativ selten auftreten, werden sie, um reliabel gemessen werden zu können, durch spezifische Aufgaben provoziert. Geeignete Aufgaben zur Evozierung der Fehlernegativität sind die Eriksen-Flanker-Aufgabe und die Go/NoGo Aufgabe. Daher wird zur Klärung der weiter unten aufgeführten Fragen ein nach Kopp et al. (1996a) modifiziertes Flanker-Paradigma, eine Kombination aus einer Flanker- und Go/NoGo Aufgabe, eingesetzt.

Die Verwendung von Dreiecken (die im Sinne von Pfeilspitzen sehr direkt Richtungen angeben können) als Reize bei der Flanker-Aufgabe soll eine hohe Direktheit der Reiz-Reaktionszuordnung sichern, um Interferenzen zu maximieren und damit Fehlreaktionen zu provozieren. Der relevante Reiz (Zielreiz) besteht entweder aus einem Dreieck (Go-Stimulus) oder einem Kreis (NoGo Stimulus); als irrelevante Reize (Ablenkreize, Flanker, Distraktoren) dienen den Zielreiz flankierende Dreiecke. Die Ablenkreize sind entweder kompatibel (weisen in dieselbe Richtung wie der Zielreiz) oder inkompatibel (weisen in die entgegengesetzte Richtung des Zielreizes). Die Ablenkreize werden 100 ms vor dem Zielreiz dargeboten, um die Flanker-induzierte Fehlerhäufigkeit zu maximieren. In der Regel zeigen sich bei Flanker-Aufgaben folgende Reaktionszeit- und Fehlereffekte:

$RT_{\text{kongruent}} < RT_{\text{inkongruent}}$  und  $\text{Fehlerrate}_{\text{kongruent}} < \text{Fehlerrate}_{\text{NoGo}} < \text{Fehlerrate}_{\text{inkongruent}}$ .

Ein solcher Kongruenzeffekt auf die Reaktionszeit und Fehlerrate wird auch in der vorliegenden Untersuchung erwartet.

Auf Grund der krankheits- und altersspezifischen Veränderungen in kortikal-subkortikalen Systemen und folglich auch in handlungsüberwachenden Prozessen, sollten sich die Verhaltensdaten und die psychophysiologischen Korrelate der Handlungsüberwachungsprozesse zwischen den verschiedenen Probandengruppen unterscheiden. Bei den PD-Patienten

könnten sowohl Altersprozesse als auch die der Erkrankung zu Grunde liegenden Dysfunktionen zu stärkeren Leistungseinbußen führen. Weiterhin wird vor dem Hintergrund der kontrovers diskutierten Effekte dopaminerger Medikation untersucht, ob die Verhaltensleistung und die fehlerbezogenen EKPs durch die dopaminerge Medikation modifiziert werden.

Zum einen werden bereits medizierte Patienten in der relativen off-Medikation-Phase und on-Medikation-Phase untersucht; zum anderen werden de novo PD-Patienten vor und nach Beginn der Erstmedikation untersucht. Zu allen Patienten werden gesunde Kontrollpersonen parallelisiert und mit der gleichen Methodik gemessen. Zusätzlich wird eine Gruppe junger gesunder Probanden erfasst, um altersassoziierte Veränderungen der Fehlerverarbeitung zu diskriminieren.

Für die Verhaltensdaten stellen sich in Anlehnung an die vorgestellten theoretischen Überlegungen folgende Fragen:

- Kann auf der Verhaltensebene bei allen Gruppen ein signifikanter Effekt der experimentell induzierten Interferenz sowohl auf die korrekte Reaktionszeit als auch auf die Fehlerrate nachgewiesen werden?
- Sind bei den PD-Patienten Reaktionsverlangsamungen und erhöhte Fehlerraten nachweisbar? Dabei werden sowohl bei den medizierten als auch bei den de novo PD-Patienten im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe erhöhte motorische Reaktionszeiten und erhöhte Fehlerraten (verminderte Fähigkeit zur Inhibition inadäquater Reaktionstendenzen) erwartet.
- Weisen die Gruppen der PD-Patienten im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe eingeschränkte Verhaltensanpassungen nach Fehlreaktionen auf? Dies würde sich in reduzierten Fehlerkorrekturraten und vermindertem post error slowing bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollgruppen darstellen.
- Lassen sich im Altersvergleich bei gesunden Probanden Veränderungen auf der Verhaltensebene nachweisen?
- Wie wirkt sich die dopaminerge Medikation auf die Reaktionszeiten und Fehlerraten aus? Die initiale L-Dopa-Behandlung bei de novo PD-Patienten könnte einer möglichen RT-Verlangsamung und Fehlerraterhöhung entgegenwirken. Bei schon medizierten Patienten könnte auf Grund der beschriebenen Langzeitwirkungen dopaminer-

ger Medikamente (sedierende Wirkung) der relativ hohe L-Dopa-Spiegel zu langsameren Reaktionen und höheren Fehlerraten in der on-Medikation-Phase führen.

Auf der Grundlage des dargestellten theoretischen Forschungsstandes sind für die  $N_e$ , als elektrophysiologisches Korrelat der Fehlerverarbeitung, die folgenden Fragen relevant:

- Lassen sich sowohl für die de novo als auch für medizierte PD-Patienten generell verringerte  $N_e$ -Amplituden im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachweisen? Ausgehend von der Dopaminhypothese (Holroyd & Coles, 2002) mit der Annahme, dass die  $N_e$ -Amplitude abhängig vom Dopaminsystem ist, kann bei der Parkinson-Krankheit, die im Wesentlichen ein Dopaminmangelsyndrom darstellt, eine deutlich verringerte  $N_e$ -Amplitude im Vergleich zu den gesunden Kontrollgruppen erwartet werden. Im Einzelnen stellt sich die Frage, ob der von Falkenstein et al. (2001a) beobachtete Effekt einer verringerten  $N_e$ -Amplitude bei mediziert gemessenen PD-Patienten auch in der off-Medikation-Phase zu beobachten ist, und ob sich diese von der  $N_e$ -Amplitude der Kontrollgruppe unterscheidet? Ist die  $N_e$ -Amplitude der de novo Patienten vor der Erstmedikation im Vergleich zur  $N_e$ -Amplitude der gesunden Kontrollgruppe reduziert?
- Lassen sich altersassoziierte Veränderungen in Fehlerdetektionsmechanismen nachweisen? Dabei kann eine deutlich verringerte  $N_e$ -Amplitude bei den gesunden älteren im Vergleich zu gesunden jungen Probanden erwartet werden.
- Hat ein kurzfristiges Absetzen der Antiparkinson-Medikamente in der off-Medikation-Phase (nach einem mindestens 12-stündigen medikamentenfreien Intervall) im Vergleich zur on-Medikation-Phase (nach der Morgendosis) bei schon länger medizierten PD-Patienten einen Einfluss auf die Ausprägung der Fehlernegativität?
- Wie wirkt sich die dopaminerge Erstmedikation bei den de novo Patienten auf eine mögliche  $N_e$ -Amplitudenreduktion vor Medikamenteneinnahme aus? Hier könnte eine initiale dopaminerge Behandlung eine eventuelle  $N_e$ -Amplitudenreduktion vor Medikamenteneinnahme verringern, d. h. die  $N_e$ -Amplitude wäre nach der Erstmedikation im Vergleich zu vor der Erstmedikation vergrößert.

Da in der Literatur die Vorstellungen zur funktionellen Signifikanz der  $P_e$  (als weiteres elektrophysiologisches Korrelat fehlerbezogener Prozesse) im Vergleich zur  $N_e$  weniger

explizit ausgearbeitet, schwächer untermauert und zudem kontrovers diskutiert werden, besteht für die vorliegende Untersuchung die grundsätzliche Frage:

- Wie stellt sich in den einzelnen Probandengruppen der Verlauf und die Ausprägung der Fehlerpositivität dar?

Die Annahme, dass  $N_e$  und  $P_e$  verschiedene Prozesse der Fehlerverarbeitung widerspiegeln und darüber hinaus die  $P_e$ , im Gegensatz zur  $N_e$ , nicht vom mesenzephalen dopaminergen System abhängt, führt zu folgenden Hypothesen:

- Zwischen PD-Patienten und den entsprechenden altersadjustierten Kontrollprobanden lässt sich kein bedeutsamer  $P_e$ -Unterschied feststellen.
- Der Medikationsstatus der PD-Patienten hat keinen Einfluss auf die  $P_e$ -Ausprägung.
- Altersassoziierte Veränderungen, möglicherweise vom Dopaminsystem unabhängige Fehlerverarbeitungsprozesse, lassen eine deutlich verringerte  $P_e$  bei den gesunden älteren im Vergleich zu gesunden jungen Probanden erwarten.

Die Erfassung neuropsychologischer Variablen dient einerseits der Gewährleistung der Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Probandengruppen, andererseits der Kontrolle möglicher konfundierender Einflüsse auf die Ergebnisse der Studie. Bei den PD-Patienten könnte erwartet werden, dass sich bezüglich der neuropsychologischen Testung insbesondere die Exekutivfunktion als defizitär darstellt.

Die grundlegenden Fragestellungen, die mittels der neuropsychologischen Untersuchung und der Untersuchung der Motorik des UPDRS überprüft werden, sind:

- Lassen sich Zusammenhänge zwischen möglichen krankheitsassoziierten Veränderungen der Fehlernegativität ( $N_e$ -Reduktion) und neuropsychologischen Variablen nachweisen?
- Lässt sich ein Zusammenhang zwischen einer möglichen  $N_e$ -Reduktion bei den Patienten und der Ausprägung der motorischen Symptomatik (UPDRS) nachweisen?

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Rahmenbedingungen**

Die Studie wurde mit positivem Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster im Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) durchgeführt.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in Zusammenarbeit mit der Neurologischen Universitätsklinik im St. Josefs-Hospital der Ruhr-Universität Bochum und der Neurologischen Klinik des Klinikums Dortmund.

### **2.2.2 Stichprobenbeschreibung**

Die Diagnostik nach den Kriterien für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom bei den Patienten wurde von den kooperierenden Neurologen der oben genannten Neurologischen Kliniken durchgeführt (s. Kap. 2.2.1).

Die gesunden älteren Studienteilnehmer wurden über Medienaufrufe und die jüngeren Probanden aus den unterschiedlichen Fachbereichen der Universität Dortmund rekrutiert. Um die Naivität bezüglich der Untersuchung zu gewährleisten, wurden Studenten der Psychologie ausgeschlossen.

Alle Probanden waren normal- oder korrigiert normalsichtig, und weder ältere noch jüngere Probanden wiesen eine neurologische oder psychiatrische Erkrankung in der Anamnese auf. Darüber hinaus galten die im nächsten Abschnitt aufgeführten Ausschlusskriterien.

Alle Versuchsteilnehmer wurden vor der Untersuchung schriftlich und mündlich über die Ziele und den Ablauf der Studie informiert. Die schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme und anonymisierten Datenerfassung konnte jederzeit und ohne Angabe von Gründen abgelehnt bzw. widerrufen werden. Die Studienteilnehmer erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung, deren Höhe sich nach der Anzahl der Termine richtete.

#### **2.2.2.1 Auswahlkriterien bei der Selektion der Probanden**

Für die beiden PD-Patientengruppen stellte die Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms ein Einschlusskriterium zur Teilnahme an der Studie dar, wobei sowohl stabil medizierte PD-Patienten als auch de novo PD-Patienten vor Beginn der medikamentösen Erstbehandlung rekrutiert wurden. Des Weiteren war für alle Studienteilnehmer die schrift-

liche Einwilligung und die Bereitschaft, an drei (Patienten) bzw. an zwei (jüngere und ältere gesunde Probanden) Sitzungen teilzunehmen, Voraussetzung für den Einschluss.

Ausschlusskriterien für alle Studienteilnehmer waren:

- Neurologische (außer IPS) oder psychiatrische Erkrankungen (z. B. klinisch relevante depressive oder demenzielle Symptomatik) aktuell oder in der Vorgeschichte.
- Behandlung des PD-Patienten mit tiefer Hirnstimulation.
- Sedierende bzw. psychopharmakologische Medikation.
- Starke Einschränkung der motorischen Fertigkeiten bzw. hoher Schweregrad der Behinderung (z. B. Dyskinesien oder Gehunfähigkeit), so dass der Proband den motorischen Anforderungen der Untersuchung nicht nachkommen konnte.
- Nicht-korrigierbare Sehbeeinträchtigung.
- Nicht-korrigierbare Hörbeeinträchtigung.

### 2.2.2.2 Medizierte Patienten und Kontrollprobanden

Es wurden 20 Patienten mit medikamentös therapiertem idiopathischen Parkinson-Syndrom rekrutiert, davon 12 männliche und 8 weibliche Patienten, mit einem mittleren Alter von 64.5 Jahren. Die bereits medizierten PD-Patienten (med-PD) und die entsprechende Kontrollgruppe-1 (KG-1) wurden hinsichtlich der Merkmale Alter, Geschlecht und Schulbildung (in Jahren) parallelisiert. Zusätzlich wurde eine Gruppe jüngerer Probanden, im Mittel 24 Jahre alt, hinsichtlich des Merkmals Geschlecht parallelisiert (s. Tabelle 3).

**Tabelle 3: Soziodemografische Charakteristika der medizierten PD-Patienten, der älteren Kontrollprobanden und der jüngeren Probanden.**

Gruppe	N	Geschlecht		Alter (in Jahren)		Krankheitsdauer (in Monaten)		Schulbildung (in Jahren)
		♂	♀	M (SD)	Range	M (SD)	Range	M (SD)
med-PD	20	12	8	64.5 (±9.7)	43.4-79.6	38.9 (±29.4)	3-96	11.2 (±1.8)
KG-1	20	12	8	64.3 (±8.9)	43.6-75.9			10.4 (±2.0)
Junge Probanden	20	12	8	24.0 (±2.5)	19.2-27.4			12.5 (±1.0)

Abkürzungen: med-PD = medizierte PD-Patienten, KG-1 = ältere Kontrollgruppe für die medizierten Patienten, N = Stichprobenumfang, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung.



Die medizierten Patienten waren stabil auf eine Antiparkinson-Medikation eingestellt. Die Tagesdosis der Antiparkinson-Medikamente in Milligramm ist in Tabelle 4 aufgeführt.

**Tabelle 4: Antiparkinson-Medikation der medizierten PD-Patienten (Tagesdosis in Milligramm).**

Patient	Medikation (Tagesdosis in mg)	Patient	Medikation (Tagesdosis in mg)
1:	L 125	11:	L 375, C 4.5
2:	L 250, Rop 2	12:	L 187.5, Rop 6, A 300
3:	L 437.5	13:	L 187.5, Pr 1.05, E 600
4:	Pr 0.804, A 200	14:	L 125
5:	L 447.5, C 2	15:	L 325, C 4, S 10
6:	L 500, C 6	16:	Pe 3
7:	L 600, C 4, E 1000, A 200	17:	L 500, C 2
8:	L 700, C 5.5, E 1000, A 400	18:	Pr 2.5, S 5
9:	L 50	19:	Pr 2.1, Rot 4, A 300
10:	L 600, Pr 0.54, E 800, S 5, A 300	20:	L 400, Pe 4, S 7.5

Abkürzungen: A = Amantadin, C = Cabergolin, E = Entacapon, L = L-Dopa, Pe = Pergolid, Pr = Pramipexol, Rop = Ropinirol, Rot = Rotigotin, S = Selegilin.

### 2.2.2.3 De novo Parkinson-Patienten und Kontrollprobanden

Die zweite Patientengruppe umfasste 15 bisher nicht medikamentös behandelte de novo PD-Patienten (dn-PD), davon 7 männliche und 8 weibliche Patienten, mit einem mittleren Alter von 59.6 Jahren. Zu den de novo PD-Patienten wurden gesunde Probanden, im Folgenden als Kontrollgruppe-2 (KG-2) bezeichnet, hinsichtlich der Merkmale Alter, Geschlecht und Schulbildung parallelisiert (s. Tabelle 5).

**Tabelle 5: Soziodemografische Charakteristika der de novo PD-Patienten und der Kontrollgruppe.**

Gruppe	N	Geschlecht		Alter (in Jahren)		Schulbildung (in Jahren)
		♂	♀	M (SD)	Range	M (SD)
dn-PD	15	7	8	59.6 (±10.4)	41.3-75.6	10.0 (±1.7)
KG-2	15	7	8	59.6 (±10.9)	40.8-74.8	10.4 (±2.2)

Abkürzungen: dn-PD = de novo Patienten, KG-2 = Kontrollgruppe für die de novo Patienten, M = Mittelwert, N = Stichprobenumfang, SD = Standardabweichung.

Die Antiparkinson-Medikamente (Tagesdosis in Milligramm) der de novo Patienten nach der ersten Messung ist in Tabelle 6 aufgeführt.

**Tabelle 6: Antiparkinson-Medikation (Tagesdosis in Milligramm) der de novo PD-Patienten.**

Patient	Medikation	Patient	Medikation	Patient	Medikation
1:	L 187	6:	S 5, Rop 3	11:	L 187.5
2:	Rop 90	7:	R 1, Pr 2, B 30	12:	L 187.5, Rop 3
3:	L 375, Rop 6	8:	R 1, Rop 3, A 300	13:	L 262.5
4:	Pr 105	9:	R 1, C 0.25	14:	L 100, S 5, Pe 0.2
5:	R 1	10:	R 1	15:	R 1

Abkürzungen: A = Amantadin, B = Budipin, C = Cabergolin, L = L-Dopa, Pe = Pergolid, Pr = Pramipexol, R = Rasagilin, Rop = Ropinirol, S = Selegilin.

### 2.2.3 Allgemeine Untersuchungsdurchführung

Die medizierten PD-Patienten wurden jeweils an drei, die gesunden Kontrollprobanden an zwei aufeinander folgenden Tagen vormittags, während einer insgesamt 2-3-stündigen Sitzung untersucht. Die erste und zweite Sitzung der de novo PD-Patienten fand hingegen an zwei aufeinander folgenden Vormittagen und die dritte Sitzung acht Wochen nach der Erstmedikation statt.

Am ersten Untersuchungstag wurde in einem ruhigen, gut beleuchteten Untersuchungsraum, nach Abklärung der Ausschlusskriterien und Aufklärung der Probanden, das schriftliche Einverständnis für die Teilnahme eingeholt. Im Anschluss wurde die neuropsychologische Testung in einer 60-90-minütigen Sitzung (je nach Bearbeitungsgeschwindigkeit) durchgeführt. Dann fand eine Trainingsphase (ohne EEG-Ableitung) der zu bearbeitenden Aufgaben statt. Die erste Sitzung verlief für alle Versuchsteilnehmer gleich.

In der zweiten und dritten Sitzung der bereits medizierten PD-Patienten wurde die Aufgabenbearbeitung mit EEG-Ableitung entweder in der relativen off-Medikation-Phase nach einem mindestens 12-stündigen medikamentenfreien Intervall oder in der on-Medikation-Phase nach der Morgendosis durchgeführt. Die Reihenfolge der off-Medikament- und on-Medikament-Messung war über die PD-Patienten ausbalanciert.

Der Sitzungsverlauf der de novo Patienten folgte hingegen in einem festen Ablauf, wobei die erste und zweite Sitzung immer vor Erstmedikation, die dritte Sitzung jeweils acht Wochen nach medikamentöser Einstellung stattfand.

Der Schweregrad der motorischen Symptomatik wurde sowohl am on-Medikation-Tag als auch am off-Medikation-Tag der medizierten Patienten bzw. vor und nach Erstmedikation der de novo Patienten, unter Verwendung der Subskala „Untersuchung der Motorik“ des UPDRS (s. Kap. 1.1.6), von einem Arzt eingeschätzt.

Die gesunden jüngeren und älteren Probanden wurden an nur zwei aufeinander folgenden Tagen, Trainingssitzung ohne EEG-Aufzeichnung und Hauptsitzung in der die Aufgabenbearbeitung mit EEG-Ableitung durchgeführt wurde, untersucht.

Im Überblick war der Sitzungsverlauf wie folgt:

- Sitzung 1: Neuropsychologische Testung und Training der Aufgaben für alle Versuchsteilnehmer.
- Sitzung 2: Hauptsitzung mit Aufgabenbearbeitung und EEG-Aufzeichnung für medizierte Patienten, entweder in der on- oder off-Medikation-Phase, für de novo PD-Patienten vor der Erstmedikation, für alle gesunden Probanden.
- Sitzung 3: Hauptsitzung mit Aufgabenbearbeitung und EEG-Aufzeichnung für medizierte Patienten, entweder in der on- oder off-Medikation-Phase, für de novo PD-Patienten nach 8-wöchiger Medikamenteneinnahme.

#### **2.2.4 Neuropsychologische, psychometrische und klinische Testung**

Bei der Auswahl der neuropsychologischen Tests wurde darauf geachtet, dass insbesondere die bei der PD charakteristischen Defizite erfasst wurden. Um die Belastung der Probanden möglichst gering zu halten, musste die Untersuchung innerhalb eines tolerablen Zeitrahmens durchgeführt werden können. Die gesamte neuropsychologische Testung (inkl. Unified Parkinson's Disease Rating Scale) sollte das Zeitlimit von ca. 90 Minuten nicht überschreiten.

Neben befriedigenden Gütekriterien sollte die Auswahl der Testinstrumente möglichst folgenden Kriterien gerecht werden (s. auch Ringendahl et al., 2000):

- Vergleichbarkeit mit vorliegenden Studien,
- internationale Verbreitung der Verfahren,
- Berücksichtigung spezifischer Krankheitsmerkmale (z. B. Fluktuationen, Einschränkungen in Okulo- und Feinmotorik),
- Ökonomie (hinsichtlich Kosten, zeitlicher Durchführung, apparativen Aufwandes),
- leichte Verfügbarkeit,
- Einsatz zeitabhängiger und -unabhängiger Tests,
- ausreichende Normierung (auch für höhere Altersgruppen),
- hypothesengeleitete Auswahl, d. h. Untersuchung von Funktionen, in denen bei PD-Patienten spezifische Defizite zu erwarten sind.

Um die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Gruppen (Kranke - Gesunde, Jüngere - Ältere, *ne novo* Patienten - medizierte PD-Patienten) zu gewährleisten, kamen nachfolgend dargestellte Tests zur Anwendung.

#### **2.2.4.1 Beck-Depressions-Inventar**

Das von Beck und Steer (1987) entwickelte und von Hautzinger et al. (1995) ins Deutsche übertragene Beck-Depressions-Inventar (BDI) stellt ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik dar (Hautzinger et al., 1995). Es kann zur Zustandsdiagnostik und Verlaufskontrolle einer depressiven Symptomatik eingesetzt werden, jedoch kann mit dem BDI keine Diagnose einer Depression gestellt werden. Da das Vorliegen einer Depression zu den Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie gehört, wird auf eine detaillierte Darstellung der Depressionsdiagnostik verzichtet.

Die Aussagen des BDIs sind von Alter und Geschlecht des Patienten weitgehend unabhängig. Es werden 21 Gruppen von Aussagen vorgegeben, wobei jede Gruppe eine vierstufige Skala mit Punktwerten von 0 bis 3 enthält, die in aufsteigender Schwere die Symptomatik beschreibt und aus denen der Proband diejenige ankreuzen soll, die auf seinen momentanen Zustand am besten zutrifft. Die Aussagegruppen beziehen sich auf psychische und somatische Variablen. Die Summenwerte des BDIs können zwischen 0 und 63 Punkten schwanken. Als cut-off Wert dient der im Testhandbuch (Hautzinger et al., 1995) als klinisch relevant angegebene Punktwert von 18.

Das BDI wurde bei allen Versuchsteilnehmern eingesetzt und bei den *de novo* Patienten zusätzlich nach der Erstmedikation.

#### **2.2.4.2 Leistungsprüfsystem 50+**

Das Leistungsprüfsystem für 50-90-Jährige (LPS 50+) (Sturm, Willmes, & Horn, 1993) dient als gerontopsychologisches Untersuchungsverfahren der Erhebung des „kognitiven Status älterer Menschen, der Früherkennung degenerativer Erkrankungen und der Erfassung medikamentöser Nebenwirkungen“ (Manual, LPS 50+: Sturm et al., 1993). Es stellt eine inhaltlich unveränderte Übertragung des LPS von Horn (1983) auf Probanden höheren Lebensalters dar, das durch die vergrößerte Ausführung älteren Menschen gerecht wird. Die Items eines jeden Untertests sind nach Schwierigkeitsgrad geordnet, damit auch leistungsschwächere Probanden die ersten Aufgaben bewältigen können.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Kurzform des LPS 50+ (LPS 50+ K) mit drei sprachgebundenen und drei nonverbalen Untertests (verbal factor, reasoning, word fluency, space, closure) mit eigenen Gesamtnormen eingesetzt. Der LPS 50+ K erfasst im Einzelnen folgende Fähigkeiten:

- Rechtschreibkenntnisse, Fehlerwahrnehmung (verbal factor)
- Erkennen von Gesetzmäßigkeiten (reasoning)
- Worteinfall und Wortflüssigkeit (word fluency)
- Räumliches Rotieren (space)
- Form und Gestalterfassung (closure)

Die Durchführung des LPS 50+ K ist zeitabhängig und beträgt insgesamt ca. 35 Minuten, wobei je nach Untertest zwei bis fünf Minuten vorgegeben sind.

Für ein praxisorientiertes Vorgehen wurden durchgängig die Vorlagen des LPS 50+ K verwendet, auch wenn die Probanden jünger als 50 Jahre waren. Der Vergleich der älteren Probanden (Patienten und Kontrollgruppen) konnte über alters- und bildungskorrigierte Rohwerte (Sturm et al., 1993) und der Altersvergleich über die Rohwertsummen erfolgen (Horn, 1983).

#### **2.2.4.3 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, Form B**

Die Beurteilung des prämorbid-kognitiven Leistungsniveaus bzw. Intelligenzniveaus der Patienten wurde mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) (Lehrl, 1977) durchgeführt, der Aussagen über mögliche kognitive Einbußen erlaubt. Der MWT-B erhebt die kristalline Intelligenz über die beiden Funktionsgefüge Bekanntes wiedererken-

nen und Bekanntes von Unbekanntem unterscheiden. Er besteht aus 37 Items von ansteigender Schwierigkeit, die jeweils ein sinnhaftes Wort und vier sinnfreie Distraktorwörter beinhalten. Der Proband soll das reale Wort herausuchen und anstreichen. Die Vorgabe ist nicht zeitgebunden. Der Test ist an einer großen Stichprobe normiert und verfügt über eine gute Reliabilität (Ringdahl et al., 2000). Der MWT-B wurde bei allen Versuchsteilnehmern durchgeführt.

#### **2.2.4.4 Wisconsin Card Sorting Test**

Mit dem Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton, 2003) können Störungen der Konzeptbildung und Perseverationstendenzen erfasst werden. Der WCST stellt Anforderungen an Exekutivfunktionen und Arbeitsgedächtnis und wird zur Diskrimination frontaler von nicht frontalen Hirnschäden eingesetzt. Die hier eingesetzte WCST-Version stellt eine computergestützte Form (WCST: CV4) dar.

Der Proband hat die Aufgabe, jeweils eine Antwortkarte (von maximal 128) mit Symbolen einer von vier vorgelegten Stimuluskarten zuzuordnen, wobei er keine Informationen über die Zuordnungsregeln, sondern lediglich Rückmeldungen über die Korrektheit seiner Zuordnung erhält. Es gibt drei Zuordnungskriterien: Farbe, Form und Anzahl abgebildeter Symbole. Wurden 10 Karten aufeinander folgend richtig zugeordnet, wechselt das Zuordnungskriterium ohne Ankündigung. Im folgenden Durchgang wird nun dem Probanden das vorher richtige Zuordnungsprinzip als falsch zurückgemeldet, und er muss eine als richtig erkannte Regel aufgeben und zu einer neuen Regel wechseln. Bei der Sortierung der Karten liegt kein Zeitlimit vor. Der Test ist entweder nach sechs erfolgreich zugeordneten Kategorien oder der Verwendung aller 128 Antwortkarten beendet.

Der WCST verlangt die Generierung und Beibehaltung adäquater Problemlösestrategien, den Wechsel dieser Strategien und die flexible Umsetzung von Rückmeldungen in zielgerichtetes Verhalten.

In die Datenanalyse dieser Untersuchung gingen folgende Maße ein:

- Anzahl vervollständigter Kategorien (eine Kategorie ist dann erfüllt, wenn die Person zehn richtige Antworten in Folge gegeben hat).
- Anzahl der Versuche bis zur Vervollständigung der ersten Kategorie (alle, auch falsche Antworten, bis zum Erfüllen der kompletten ersten Kategorie werden zusammengerechnet).

- Perseverationsfehler (der Proband bleibt nach dem Wechsel des Sortierkriteriums länger bei dem vormals korrekten Sortierkriterium, auch wenn dies zu wiederholten Fehlerrückmeldungen führt).
- Anzahl der Gesamtfehler (inklusive Perseverationsfehler).

Des Weiteren werden exekutive Funktionen mit dem Subtest der Kurzversion des LPS (s. Kap. 2.2.4.2), Wortflüssigkeit, getestet. Die Probanden sollen möglichst viele verschiedene Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben produzieren. Es kommt darauf an, sofort umzuschalten, wenn ein neuer Anfangsbuchstabe genannt wird. Dieser Test erfasst die selbstgesteuerte Wortgenerierung und die kognitive Flexibilität.

#### **2.2.4.5 Unified Parkinson's Disease Rating Scale**

Die motorischen Symptome der PD-Patienten wurden durch die standardisierte klinische Untersuchung unter Verwendung des motorischen Teils der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) erfasst (Fahn & Elton, 1987).

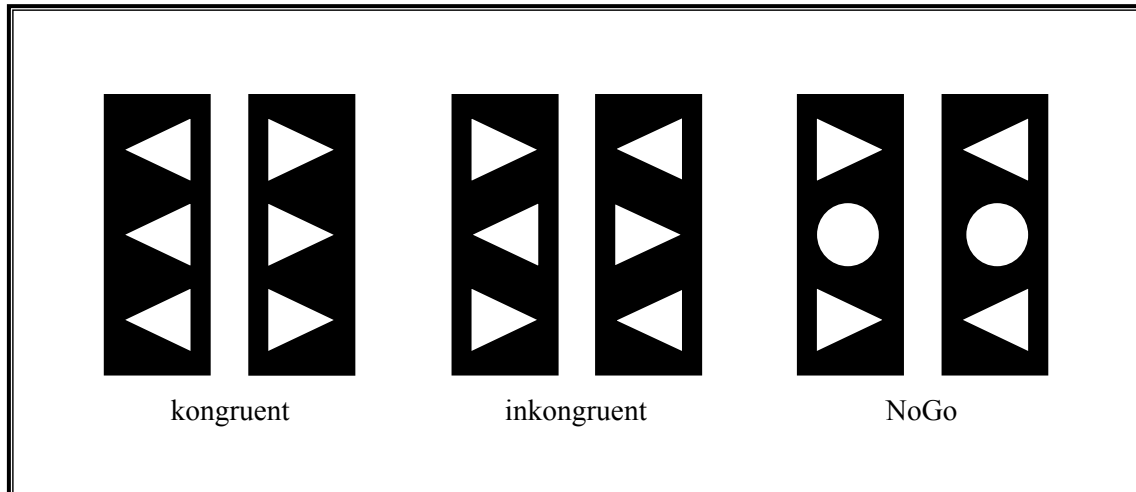
Diese Subskala umfasst die Prüfung von Tremor, Rigor und Bradykinese an den Extremitäten sowie eine Testung der posturalen Reflexe (s. auch Kap. 1.1.6). Für jedes der 14 motorischen Items können 0 bis 4 Punkte vergeben werden (0 = normal/nicht beeinträchtigt, 4 = die schwerste Ausprägung), die anschließend summiert werden. Maximal können 56 Punkte erreicht werden (maximale Beeinträchtigung).

Die motorische Symptomatik wurde sowohl in der on-Medikation-Phase als auch in der off-Medikation-Phase der medizierten Patienten erfasst. Bei den de novo Patienten wurde vor Erstmedikation und acht Wochen, nachdem die Patienten stabil auf Antiparkinson-Medikamente eingestellt waren, der UPDRS (III) wiederholt erfasst.

### **2.2.5 Versuchsaufbau**

#### **2.2.5.1 Reizmaterial und Reizdarbietung**

Um den für die Analyse von Fehlerverarbeitungsprozessen ausreichenden Anteil von inkorrekten Reaktionen zu gewährleisten, wurde eine modifizierte Flanker-Aufgabe (Kopp et al., 1996a), eine Kombination aus einer Flanker- und einer Go/NoGo Aufgabe, verwendet (s. Abb. 8).



**Abbildung 8:** Darstellung der möglichen Stimuluskonfigurationen. Kongruente und inkongruente Anordnungen, jeweils für eine Reaktion mit dem linken und rechten Daumen und die NoGo Anordnungen, die keine Reaktion erforderten.

Als visuelle Reize dienten drei in einer vertikalen Reihe angeordnete Zeichen: Gleichseitige gerichtete Dreiecke (Pfeilköpfe) mit einer Seitenlänge von 11 mm oder ein Kreis mit einem Durchmesser von 9.5 mm. Der zentral präsentierte Zielreiz (Target) war entweder ein Pfeilkopf (Go-Stimulus), welcher mit der Spitze nach links oder nach rechts wies, oder ein Kreis (NoGo Stimulus), der keine Richtungsinformation beinhaltete. Dieser zentral dargebotene Zielreiz wurde ober- und unterhalb ( $1^\circ$  Sehwinkel) von jeweils einem Pfeilkopf (Flanker, Distraktoren) flankiert. Die Reize wurden weiß auf schwarzem Grund präsentiert, die Leuchtdichte betrug  $22 \text{ cd/m}^2$  und der Kontrast 0.9.

Drei verschiedene Bedingungsszenarien sind hierbei möglich: In dem ersten decken sich Zielreiz und Flanker hinsichtlich ihrer Richtung, in die sie weisen (kongruente Anordnung). In der zweiten Bedingung weisen der Zielreiz und die Flanker in entgegengesetzte Richtungen (inkongruente Anordnung), während in der NoGo Anordnung der Zielreiz einen Kreis darstellt, der stets auch von Ablenkreizen flankiert wird.

Die Reiz-Reaktionszuordnung war wie folgt: Der Proband hatte jeden ihm zentral dargebotenen Pfeilkopf mit einem Tastendruck zu quittieren und gleichzeitig benachbart dargebotene Distraktorstimuli (Flanker) zu ignorieren. Dabei sollte er eine von zwei alternativen Tasten drücken. Der rechte Daumen war der rechts angeordneten Taste und der linke Daumen der links angeordneten Taste zugeordnet. Zeigte die Spitze des Zielreizes nach rechts, so war der Proband instruiert, die rechte Taste zu drücken, wies die Spitze nach links, so sollte er die linke Taste drücken. Handelte es sich bei dem dargebotenen Zielreiz um einen Kreis, so sollte nicht reagiert werden.



In den Go-Durchgängen variierte das Reaktions-Stimulus-Intervall (RSI) zwischen 800 ms und 1200 ms (im Mittel: 1000 ms), in den NoGo Durchgängen variierte das Inter-Stimulus-Intervall (ISI) zwischen 1900 ms und 2300 ms (im Mittel: 2100 ms), so dass der Zeitpunkt der Reizpräsentation für den Probanden nur ungenau vorhersagbar war.

Um die Flanker-induzierte Fehlerhäufigkeit zu maximieren, lag der Darbietungsbeginn der Flankierreize stets 100 ms vor der Präsentation des Zielreizes (SOA 100). Die Präsentationsdauer des Zielreizes betrug 100 ms, die der Flankierreize 200 ms, so dass nach einer gemeinsamen Präsentationsdauer von 100 ms alle Reize gleichzeitig ausgeblendet wurden. Zusätzlich war die Aufgabe als Oddball-Design konzipiert, in welchem die inkongruenten und NoGo Reizanordnungen zu jeweils 20 %, und die kongruente Anordnung zu 60 % dargeboten wurde. Auf Grund der geringeren Auftretenshäufigkeit der inkongruenten und NoGo Stimuli sollte der Effekt, die Fehlerrate zu erhöhen, noch verstärkt werden.

Um in den Go-Durchgängen eine möglichst geringe Reaktionszeitvarianz zu erzielen und um abermals die Fehlerrate zu erhöhen, wurde ein individuell eingestellter Zeitdruck eingeführt (Falkenstein, Hohnsbein, & Hoormann, 1994). Erfolgte der Tastendruck nicht vor einem am Trainingstag ermittelten Warnzeitpunkt, so wurde dies über ein akustisches Rückmeldesignal (2000 Hz, 65 dB SPL, 100 ms) mitgeteilt. Der Proband war instruiert, den Warnton zu vermeiden, also möglichst vor dem Warnzeitpunkt zu reagieren, aber gleichzeitig Fehler zu vermeiden. Die individuelle Warnzeit wurde so gewählt, dass subjektiv ein mäßiger Zeitdruck entstand. Dabei wurde nach folgender Regel verfahren: Probanden, die am Trainingstag eine Fehlerrate von unter 10 % hatten, erhielten eine Warnzeit, die sich aus der mittleren Reaktionszeit (richtige Reaktionen über alle Bedingungen) zuzüglich 150 ms zusammensetzte; bei einer Fehlerrate von über 10 % wurde für die Warnzeit 250 ms zur individuellen mittleren Reaktionszeit hinzugerechnet.

### **2.2.5.2 Versuchsplan**

Die vorliegende Untersuchung wird durch mehrere Versuchspläne realisiert. Einerseits werden PD-Patienten mit gesunden Kontrollpersonen und andererseits junge gesunde mit älteren gesunden Probanden verglichen. Die Patienten lassen sich in bereits medizierte (med-PD) und in de novo (dn-PD) Patienten unterteilen; die Unterteilung wirkt sich ebenfalls auf die parallelisierten Kontrollgruppen aus, die sich somit jeweils aus einer Kontrollgruppe für die de novo und eine für die medizierten Patienten zusammensetzt. Somit resul-

tieren drei separate Gruppenvergleiche: Med-PD vs. gesunde Ältere (KG-1), dn-PD vs. gesunde Ältere (KG-2) und Junge vs. Ältere. Die zu untersuchenden Bereiche umfassen den Fragestellungen entsprechend die Effekte der Parkinson-Krankheit, die Medikamenteneffekte und alterassozierten Effekte auf die erhobenen elektrophysiologischen Variablen und Verhaltensdaten der Handlungsüberwachungsprozesse.

Die unabhängigen und abhängigen Variablen sind wie folgt:

Unabhängige Variablen:

Gruppe:	PD vs. Kontrollgruppe 1, de novo PD vs. Kontrollgruppe 2, jüngere Gesunde vs. ältere Gesunde
Medikation:	on- vs. off-Phase der medizierten PD-Patienten, vor vs. nach Erstmedikation der de novo Patienten
Kongruenz:	kongruent, inkongruent, NoGo

Abhängige Variablen:

Verhaltensdaten:	RT, Fehlerrate, Korrekturrate, post error slowing (Reaktionsverlangsamung nach Fehlern)
EKPs:	$N_e$ -Amplitude, $N_e$ -Latenz, $N_c$ -Amplitude, $N_c$ -Latenz, $P_e$ -Amplitude, späte post-response Negativierung nach korrekten Reaktionen

Aus der faktoriellen Kombination der Kongruenz (kongruent, inkongruent, NoGo) und der Hand (rechts vs. links) ergaben sich sechs unterschiedliche Versuchsdurchgänge. Insgesamt wurden pro Messung 420 Durchgänge in 4 Blöcken durchgeführt. Ein Block umfasste 105 Durchgänge. Die Darbietung der Reize erfolgte innerhalb eines Blockes in randomisierter Reihenfolge.

Die Gruppenunterschiede wurden mit gesonderten Varianzanalysen (ANOVA, analysis of variance) berechnet. Mit dem zweifachgestuften Zwischensubjektfaktor Gruppe (med. PD-Patienten und Gesunde, de novo Patienten und Gesunde, jüngere und ältere Gesunde), dem dreifach gestuften Innersubjektfaktor Kongruenz (kongruent, inkongruent, NoGo) und dem zweifach gestuften Innersubjektfaktor Hand (rechts, links) für die Fehlerrate ergab sich ein 2 x 3 x 2-Versuchsdesign mit Messwiederholung auf den Faktoren Kongruenz und Hand.

Für die korrekten Reaktionszeiten ergab sich ein 2 (Gruppe) x 2 (Kongruenz: kongruent, inkongruent) x 2 (Hand) Design, da in NoGo-Durchgängen nicht reagiert wird und somit keine Reaktionszeiten vorliegen.

Um Medikamenteneffekte jeweils innerhalb der Patientengruppen zu prüfen, wurden dreifaktorielle ANOVAs mit Messwiederholung auf allen drei Faktoren eingesetzt. Die Inner-subjektfaktoren waren die zweifach gestuften Messzeitpunkte (on- und off-Medikation bzw. vor und nach Erstmedikation), der zweite Faktor war entweder für die Fehlerrate dreifach (kongruent, inkongruent, NoGo) oder für die korrekte Reaktionszeit zweifach (kongruent, inkongruent) gestuft, und der dritte Faktor Hand war zweifach gestuft. Daraus resultierten ein 2 x 3 x 2-Versuchsplan für die Fehlerraten und ein 2 x 2 x 2-Versuchsplan für die korrekten Reaktionszeiten.

Für die Vergleiche der EKPs wurden ebenfalls separate ANOVAs gerechnet. Der Gruppenvergleich (med. PD-Patienten - Kontrollgruppe 1, de novo Patienten - Kontrollgruppe 2 oder jüngere - ältere Probanden) resultierte in einem 2 x 2-Design mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe und dem Innersubjektfaktor Korrektheit (EKP-inkorrekt, EKP-korrekt) mit Messwiederholung auf dem Faktor Korrektheit.

Der Vergleich innerhalb der Patientengruppen erfolgte im 2 (Medikation: on- und off-Medikation, bzw. vor und nach Erstmedikation) x 2 (Korrektheit: EKP-inkorrekt, EKP-korrekt) Design mit Messwiederholung auf beiden Faktoren.

### **2.2.5.3 Apparatur**

Der Proband befand sich während der Messung in einem elektrisch und akustisch abgeschirmten Raum. Dieser Versuchsraum wurde mittels Gleichspannungsversorgung gedimmt beleuchtet und war mit dem Steuerraum, von dem aus die Versuche gestartet und aufgezeichnet wurden, durch eine Wechselsprechanlage verbunden. Zusätzlich war über dem Monitor des Probanden eine Kamera installiert, so dass Bewegungen der Testperson im Steuerraum über einen separaten Bildschirm beobachtet werden konnten.

Der Proband saß auf einem Stuhl, dessen Höhe individuell verstellbar war, so dass die Augen des Probanden während des Versuches auf gleicher Höhe mit dem zentral auf dem Monitor präsentierten Fixationspunkt lagen. Der Sehabstand vom Auge des Probanden zum 15" Monitor betrug 112 cm. Die Bildwiederholffrequenz des Monitors betrug 100 Hz und die Ausgabe der Reize war mit der Wiederholffrequenz synchronisiert.

Bei den speziell angefertigten Reaktionselementen handelte es sich um Joystick-ähnliche, röhrenförmige (Durchmesser: 35 mm) Griffe. Diese Griffe waren vertikal angebracht, so dass sie jeweils mit der rechten und linken Hand umfasst werden konnten. Die oben auf den Griffen befestigten Kraftsensoren (Durchmesser: 25 mm) wurden entsprechend mit dem rechten oder linken Daumen bedient.

Im Steuerraum standen zwei Rechner (486er IBM-kompatibel) mit entsprechenden Monitoren zur Verfügung. Der Steuerrechner diente der Reizgenerierung und der aktuellen Anzeige und Speicherung der Verhaltensdaten. Mit dem Softwarepaket NeuroScan 4.0 konnten die Kanäle einzelner Ableitungen auf dem 20" Monitor des Erfassungsrechners online beobachtet und für offline-Analysen aufgezeichnet werden. Ein dritter Monitor diente der Kontrolle der Reizpräsentation und ein vierter der Videoüberwachung des Probanden.

## **2.2.6 Datenerfassung und -aufzeichnung**

### **2.2.6.1 Erfassung der Verhaltensdaten**

Die Messung der Verhaltensdaten, die Reizgenerierung und die zeitliche Abfolge der Reize erfolgte über den Steuerrechner. Für alle Durchgänge wurde die Reaktionszeit (RT) in Millisekunden registriert. Die RT war definiert durch die Zeitdifferenz zwischen Beginn der Darbietung des Zielreizes und der Reaktion. Um eventuelle Tremoraktivität der Patienten nicht als „Reaktionen“ zu erfassen, wurde eine Reaktion als Überschreitung der hinreichend hohen Kraft am Kraftsensor definiert, nämlich 2.75 N.

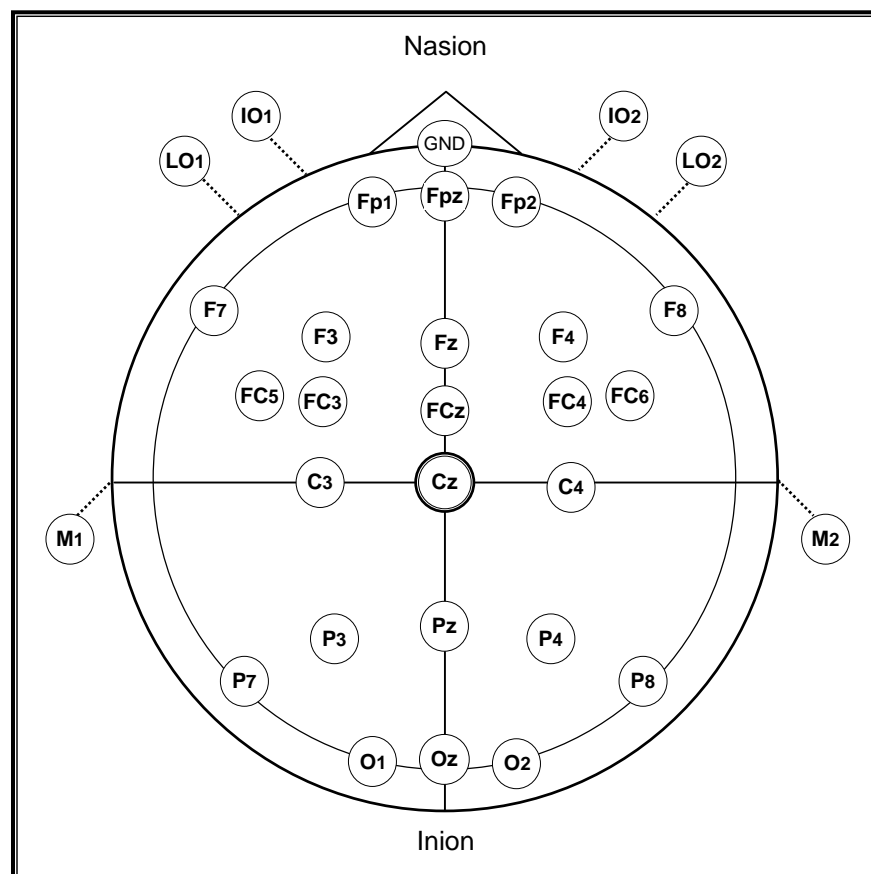
Korrekte und inkorrekte Reaktionen, die in einem Zeitbereich von 100 ms bis 1100 ms ab Zielreizdarbietung erfolgten, wurden separat gemittelt. Sehr frühen und sehr späten Antworten liegen vermutlich andere Informationsverarbeitungsprozesse zu Grunde. Als Fehler galt ein Tastendruck auf einen Zielreiz entgegen der Reiz-Reaktionszuordnung, d. h. wenn die zum Zielreiz inkompatible Taste oder eine Taste nach einem NoGo Reiz gedrückt wurde. Das gleichzeitige Drücken beider Tasten wurde nicht als Reaktion gewertet.

### **2.2.6.2 Elektrophysiologische Registrierung**

Die EEG- und EOG-Ableitung erfolgte mit insgesamt 31 gesinterten Silber/Silberchlorid Elektroden. 24 Elektroden (Fp1, Fpz, Fp2; F7, F3, Fz, F4, F8; FC5, FC3, FCz, FC4, FC6; C3, Cz, C4; P7, P3, Pz, P4, P8; O1, Oz, O2) waren nach dem erweiterten internationalen

10-20-System (Jasper, 1958) in einem Nylongewebe einer Elektrodenkappe (electrocap der Fa. GVB & geliMED) eingearbeitet (s. Abb. 9). Diese Elektroden (Durchmesser: 12.5 mm) besaßen eine Einfüllöffnung, so dass sie nach der Kappenpositionierung mit Elektrodengel gefüllt werden konnten. Zusätzlich waren 7 flexible Elektroden an der Kappe angebracht: EOG-Elektroden (IO1, IO2, LO1, LO2), Mastoide (M1, M2) und Erdung (GND).

Das Nasion (Übergang Nasenrücken - Stirn), das Inion (Vorsprung des Hinterhauptbeines) und die beiden präaurikulären Punkte (Vertiefung unterhalb des Jochbeins in Höhe der Ohren) dienten als anatomische Marker zur Ermittlung des Vertex (Cz) und der präzisen Fixierung der Elektrodenkappe. Je nach Kopfumfang des Probanden standen zwei unterschiedliche Kappengrößen zur Verfügung (54 - 58 cm und 58 - 62 cm Kopfumfang).



**Abbildung 9:** Schematische Darstellung der 31 Elektrodenpositionen, die nach ihrer anterior-posterioren Lage (F = Frontal, C = Central, P = Parietal, O = Okzipital) und ihrer Lage links und rechts von der Mittellinie (ungerade Zahlen = linke Hemisphäre, gerade Zahlen = rechte Hemisphäre) benannt werden. GND kennzeichnet die Erdungselektrode, M = Mastoid, EOG-Elektroden: I = Inferior, L = Lateral, O = Okular.

Durch das Halbieren der Strecken vom Nasion zum Inion und zwischen den beiden präaurikulären Punkten wurde die Position von Cz bestimmt. Ausgehend von diesem Punkt wurde die Elektrodenkappe aufgesetzt, wobei die Scheitelektroden mit Cz eine Linie bildeten (Nasion - Inion). Die EOG-, die Mastoid-Elektroden und die Ground-Elektrode (Erdung) wurden, bevor sie auf die entsprechenden Stellen appliziert wurden, mit Elektrolytgel (geliMED) gefüllt. Das horizontale EOG wurde von den äußeren Canthi, das vertikale EOG ober- und unterhalb der Augen abgeleitet.

Das EMG wurde von beiden Muskeln des Daumenballens, dem flexor pollicis brevis, mit jeweils paarigen Ag/AgCl-Elektroden bipolar registriert. Zusätzlich wurde die Reaktionskraft von beiden reagierenden Daumen über die Kraftsensoren aufgezeichnet.

Während eines jeden Durchganges wurden EEG, EOG, EMG und die Kraft aufgezeichnet. Die EEG-Aktivität und das EOG wurden unipolar gegen Cz als Referenz abgeleitet, dabei war die Impedanz für alle Elektroden kleiner als 10 k $\Omega$ . Sowohl EEG als auch EOG wurden mit einem Faktor von 40 000 (Sensorium EPA-5) verstärkt. Die analoge Filterung der Signale erfolgte mittels eines 2-poligen Bessel-Hochpassfilters mit einer Eckfrequenz von 0.014 Hz. Um Fehler bei der Digitalisierung zu vermeiden (aliasing-Problem), wurde ein analoges Tiefpassfilter (10-poliges Butterworthfilter) mit einer Eckfrequenz von 60 Hz verwendet. Nach der analogen Verarbeitung wurden EEG- und EOG-Signale über einen Trennverstärker dem A/D-Wandler zugeführt, mit einer Abtastrate von 500 Hz digitalisiert und zur weiteren Auswertung und Analyse gespeichert.

## **2.2.7 Datenanalyse**

### **2.2.7.1 EEG-Analyse**

Die Auswertung des EEGs erfolgte offline. Zunächst wurde eine Offsetkorrektur durchgeführt. Hier wurden quasi-statische Elektrodenpotenziale eliminiert, d. h. die Abweichungen von einem vorgegebenen Wert, in diesem Fall von der elektrischen Nulllinie. Die weitere Auswertung erfolgte mit dem Softwarepaket Brain Vision Analyzer in der Version 1.05 (2006).

Zunächst wurden einzelne reaktionsbezogene Segmente von je 1200 ms Länge aus dem kontinuierlich aufgezeichneten EEG gebildet (400 ms vor der Reaktion bis 800 ms nach der Reaktion). Bei der anschließenden Baseline-Korrektur, in einem reaktionsbezogenen

Zeitintervall von -200 ms - 0 ms, wurde der Offset der einzelnen Segmente im Mittel zu Null korrigiert.

Okulare Artefakte im EEG entstehen durch Augenbewegungen und Lidschläge. Während der Versuchsdurchführung wurde versucht, durch Fixation der Blickrichtung und zentrale Reizpräsentation, Augenbewegungen zu minimieren. Eine Kontamination des EEGs mit okularen Artefakten wurde mit dem Gratton-Coles-Algorithmus (Gratton, Coles, & Donchin, 1983) korrigiert. Dabei wird der Einfluss der vertikalen und horizontalen Augenbewegungen auf das EEG (auf jedem einzelnen Kanal) weitestgehend eliminiert.

Anschließend wurden alle Kanäle auf „average reference“ rereferenziert, d. h. auf den Mittelwert der Potenziale aller Elektroden. Vor der Mittelung wurde eine Artefaktkontrolle durchgeführt, wobei Segmente, in denen ein Kanal eine Amplitude von  $> 80 \mu\text{V}$  oder  $< -80 \mu\text{V}$  enthielt, für alle Elektroden verworfen, d. h., sobald ein Kanal dieses Artefaktkriterium erreichte, wurde das betroffene Segment eliminiert. Insgesamt wurde pro Kanal ein Artefaktanteil bis zu 3 % der Segmente akzeptiert, darüber hinaus wäre er insgesamt ausgeschlossen worden, was jedoch in der vorliegenden Untersuchung nicht der Fall war. Dann wurden die Segmente gleicher Bedingungen getrennt für korrekte und inkorrekte Reaktionen intraindividuell gemittelt und anschließend die Grand Averages (interindividuelle Mittelungen), getrennt für die Gruppen und Messzeitpunkte der Patienten, gebildet.

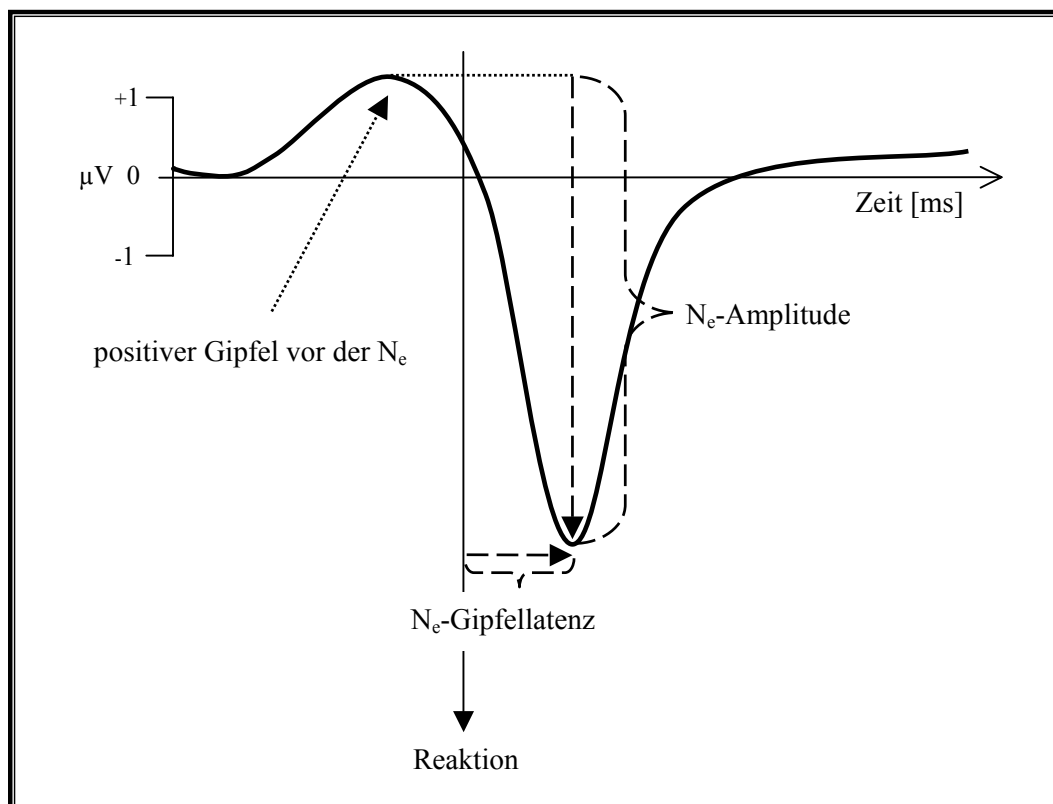
Um höherfrequente Signalanteile abzuschwächen, wurden die gemittelten Daten vor der Parametrisierung mit einem 4-poligen Tiefpass (Butterworth Zero Phase) mit einer Eckfrequenz von 12 Hz digital gefiltert.

#### **2.2.7.2 Parametrisierung**

Die Reaktionszeit wurde als Latenz zwischen dem Darbietungsbeginn des Zielreizes und der Reaktion bestimmt. Die Fehlerrate (in %) berechnete sich wie folgt:  $\text{Inkorrekte Antworten} \times 100 \% / (\text{korrekte Antworten} + \text{inkorrekte Antworten})$ . (Ohne Einbeziehung der Unterlassensfehler bei Go-Reizen und der zu schnellen oder langsamen Reaktionen). Die Verhaltensdaten, die in die Varianzanalyse eingingen, wurden nur aus den Durchgängen ermittelt, deren EEG-Segmente in die Mittelung eingingen, so dass Verhaltens- und EKP-Daten vergleichbar waren. Die Daten lagen auf Intervallskalenniveau vor.

Die Amplituden der Fehlernegativität ( $N_e$ ) nach inkorrekten Reaktionen und der Negativierung nach korrekten Reaktionen ( $N_c$ ) wurden für jeden Probanden als die jeweils größte negative Auslenkung des reaktionsbezogen gemittelten EKPs in einem Zeitfenster von

0 ms - 150 ms nach der Reaktion an der Elektrode FCz bestimmt (s. auch Abb. 10). Der zeitliche Abstand (in ms) zwischen der Reaktion und dem Gipfel der Komponente wurde als deren Latenz bestimmt. Die Amplituden (peak-to-peak-Amplitude) ergaben sich aus der Differenz von  $N_e$ -Gipfel ( $N_e$ -Gipfel) und dem letzten positiven Gipfel vor der  $N_e$  ( $N_c$ ) (Falkenstein et al., 2000; Gehring & Knight, 2000; Kopp et al., 1996b).



**Abbildung 10: Schematische Darstellung der  $N_e$ -Parametrisierung.**

Die Fehlerpositivität ( $P_e$ ) war oft schwer von anderen Auslenkungen der Ableitung zu unterscheiden. Daher wurde die mittlere Abweichung von der Baseline jeweils an den Elektroden Cz und Pz über einen Zeitbereich von 200 ms - 500 ms nach der Reaktion, getrennt für inkorrekte ( $P_e$ ) und korrekte (späte post-response Negativierung) Reaktionen, ermittelt.

Zusätzlich zu den im Ergebnisteil dargestellten Spannungs-Zeit-Diagrammen werden die topografischen Charakteristika durch die korrespondierenden Spannungs-Orts-Diagramme, d. h. die Potenzialverteilungen über dem Skalp, verdeutlicht. Dazu wurden die zwischen den Ableitorten liegenden Werte mit Hilfe einer Interpolationsmethode, der sphärischen Spline-Interpolation, berechnet (mathematische Darstellung s. Perrin et al., 1989; 1990).



### 2.2.7.3 Statistische Auswertung

Bei der statistischen Datenauswertung kam die Software SPSS<sup>®</sup> 15.0.1 (Statistical Package for the Social Sciences) zum Einsatz.

Die Gruppenunterschiede in den neuropsychologischen Tests wurden mit t-Tests für unabhängige Stichproben ermittelt. Die Überprüfung der Voraussetzungen für parametrische inferenzstatistische Verfahren, Normalverteilung und Varianzhomogenität erfolgte mit dem Shapiro-Wilk-Test und dem Levene-Test (deren Ergebnisse nicht im Einzelnen berichtet werden) auf einem Signifikanzniveau von  $p < .05$ . Im Falle eines signifikanten Levene-Tests (Varianzheterogenität) wurden die adjustierten Freiheitsgrade der t-Statistik berücksichtigt. Bei einem signifikanten Shapiro-Wilk-Test (Normalverteilung) wurde ein nichtparametrisches Prüfverfahren zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben, der Mann-Whitney-U-Test, eingesetzt. Die Mittelwertvergleiche der Messwiederholungen BDI und UPDRS bei den Patienten wurden mit dem t-Test bei gepaarten Stichproben durchgeführt. Die Signifikanzprüfung erfolgte zweiseitig, das Signifikanzniveau betrug  $\alpha = .05$ .

Die statistische Auswertung der Reaktionszeiten, Fehlerraten und EKP-Parameter innerhalb und zwischen den Gruppen erfolgte mit separaten Varianzanalysen. ANOVAs mit Messwiederholung prüften Medikamenteneffekte innerhalb der Patientengruppen und gesonderte zweifaktorielle ANOVAs prüften Gruppenunterschiede.

Da die Messungen zwischen den Faktorstufenkombinationen bei Messwiederholungsanalysen i. d. R. nicht unabhängig sind, muss neben den allgemeinen Voraussetzungen für Varianzanalysen eine zusätzliche Voraussetzung erfüllt sein: Die Varianzen unter den einzelnen Faktorstufenkombinationen und die Korrelationen zwischen den Faktorstufenkombinationen müssen homogen sein (geprüft durch den Mauchly-Test auf Sphärizität). Die Verletzung dieser so genannten Zirkularitätsannahme kann durch eine Korrektur der Freiheitsgrade (z. B. Greenhouse-Geisser) kompensiert werden, die Freiheitsgrade werden mit dem Faktor  $\epsilon$  ( $\epsilon \leq 1$ ) gewichtet, was zu einer Reduktion der Freiheitsgrade führt (Bortz, 1993). Im Ergebnisteil wird der F-Wert gegebenenfalls mit den unkorrigierten Freiheitsgraden (df), dem entsprechendem Epsilon-Faktor ( $\epsilon$ ) und der Irrtumswahrscheinlichkeit (p), die dem kritischen F-Wert der korrigierten Freiheitsgrade entspricht, dargestellt.

## 2.3 Ergebnisse

Die Ergebnisdarstellung gliedert sich wie folgt: Zunächst werden die Ergebnisse der neuropsychologischen und klinischen Tests berichtet, anschließend die Verhaltensdaten wie Reaktionszeiten, Fehlerraten, Korrekturdaten und post error slowing (Reaktionsverlangsamung nach Fehlern), bevor die Ergebnisse der elektrophysiologischen Messungen folgen.

### 2.3.1 Neuropsychologische und klinische Testergebnisse

In Tabelle 7 sind die neuropsychologischen Testergebnisse der medizierten PD-Patienten und der älteren Kontrollprobanden angegeben. Die beiden Versuchsgruppen unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich des BDI, MWT-B und LPS einschließlich der LPS-Unterskalen, dessen Ergebnisse in tabellarischer Form dem Anhang zu entnehmen sind. Im WCST zeigte sich, dass die PD-Patienten signifikant mehr Versuche bis zur Vervollständigung der ersten Kategorie benötigten als die Kontrollgruppe ( $U = 127.0$ ,  $p = 0.045$ ).

**Tabelle 7: Tabellarische Übersicht der neuropsychologischen Testergebnisse (M = Mittelwert und SD = Standardabweichung in Klammern) der medizierten PD-Patienten und der Kontrollgruppe.**

Testverfahren	PD-Patienten	Kontrollgruppe-1	p
	N = 20	N = 20	
	M (SD)	M (SD)	
BDI	7.1 (±5.1)	6.6 (±7.9)	n. s.
MWT-B	95.2 (±6.4)	91.5 (±12.2)	n. s.
LPS	169.7 (±34.4)	163.2 (±35.8)	n. s.
WCST			
Gesamtfehler	38.3 (±28.2)	24.5 (±20.6)	n. s.
Perseverationsfehler	15.7 (±11.5)	12.7 (±10.9)	n. s.
1. Kategorie	37.9 (±44.8)	19.7 (±26.1)	0.045
Kategorien komplettiert	4.3 (±2.3)	5.2 (±2.0)	n. s.

Anmerkungen: 1. Kategorie = Durchgänge bis zur Vervollständigung der ersten Kategorie; Kategorien komplettiert = Anzahl vervollständigter Kategorien

**Tabelle 8: UPDRS (motor score) der medizierten PD-Patientengruppe (med-PD) am off- und on-Medikation-Tag (M = Mittelwert und SD = Standardabweichung in Klammern). Die Seitenasymmetrie indiziert die Seitenbetonung der Symptome.**

	off-Medikation	on-Medikation	p	Seitenasymmetrie		
	M (SD)	M (SD)		rechts	links	keine
med-PD N = 20	14.8 (±5.3)	10.8 (±5.6)	< 0.001	4	8	8

Die Einschätzung der motorischen Symptomatik der medizierten PD-Patienten, erhoben am on-Medikation- und off-Medikation-Tag mit Hilfe des UPDRS (Teil III), ist der Tabelle 8 zu entnehmen. Der Schweregrad der motorischen Symptome war am off-Medikation-Tag gegenüber dem on-Medikation-Tag signifikant stärker ausgeprägt, was jedoch noch einer milden Ausprägung der motorischen Symptomatik entspricht.

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testergebnisse der jüngeren und älteren gesunden Kontrollprobanden sind in Tabelle 9 aufgeführt.

**Tabelle 9: Tabellarische Übersicht der neuropsychologischen Testergebnisse (M = Mittelwert und SD = Standardabweichung in Klammern) der jüngeren und älteren Probanden.**

Testverfahren	junge Probanden	ältere Probanden	p
	N = 20	N = 20	
	M (SD)	M(SD)	
BDI	2.5 (±4.2)	6.6 (±7.9)	n. s.
MWT-B	75.7 (±16.5)	91.5 (±12.2)	0.001
LPS	198.6 (±32.1)	163.2 (±35.8)	0.002
WCST			
Gesamtfehler	12.8 (±5.3)	24.5 (±20.6)	0.021
Perseverationsfehler	6.4 (±2.6)	12.7 (±10.9)	0.026
1. Kategorie	11.4 (±2.4)	19.7 (±26.1)	0.003
Kategorien komplettiert	6.0 (±0.0)	5.2 (±2.0)	n. s.

Anmerkungen: Aus der MWT-B- und LPS-Analyse wurde ein junger Proband (N = 19) auf Grund erheblicher Probleme (möglicherweise einer Legasthenie) ausgeschlossen. 1. Kategorie = Durchgänge bis zum Vervollständigen der ersten Kategorie; Kategorien komplettiert = Anzahl vervollständigter Kategorien

Im BDI zeigte sich ein erhöhter Summenwert der älteren im Vergleich zu den jüngeren Probanden, dieser erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Beim MWT-B ergab sich ein signifikanter Unterschied mit einem höheren Prozentrang der älteren Probanden:  $U = 77.0$ ,  $p = 0.001$ . Im LPS dagegen erbrachten die jüngeren Probanden einen signifikant höheren Summenscore:  $t = -3.252$ ,  $df = 37$ ,  $p = 0.002$ . Die Ergebnisse der einzelnen LPS-Unterskalen sind in tabellarischer Form dem Anhang zu entnehmen.

Der Vergleich bezüglich der WCST-Maße zeigte signifikante Unterschiede in der Anzahl der Gesamtfehler ( $U = 115$ ,  $p = 0.021$ ), Perseverationsfehler ( $U = 119$ ,  $p = 0.026$ ) und Komplettierung der ersten Kategorie ( $U = 96$ ,  $p = 0.003$ ). In der Anzahl der insgesamt vervollständigten Kategorien unterscheiden sich die beiden Untersuchungsgruppen nicht signifikant voneinander.

Der Vergleich der de novo PD-Patienten mit der entsprechenden Kontrollgruppe findet sich in Tabelle 10.

**Tabelle 10: Tabellarische Übersicht der neuropsychologischen Testergebnisse (M = Mittelwert und SD = Standardabweichung in Klammern) der de novo PD-Patienten (dn-PD) und der Kontrollgruppe (KG-1).**

Testverfahren	de novo PD-Patienten	Kontrollgruppe-2	p
	N = 15	N = 15	
	M (SD)	M (SD)	
BDI			
vor Erstmedikation	8.3 (±4.6)	2.5 (±2.5)	< 0.001
nach Erstmedikation	8.0 (±3.7)		
MWT-B	80.6 (±19.6)	88.7 (±18.2)	n. s.
LPS	155.9 (±38.7)	170.3 (±45.5)	n. s.
WCST			
Gesamtfehler	32.9 (±24.1)	24.7 (±17.5)	n. s.
Perseverationsfehler	17.5 (±18.5)	12.5 (±9.2)	n. s.
1. Kategorie	29.5 (±42.3)	18.1 (±11.8)	n. s.
Kategorien komplettiert	4.4 (±2.4)	5.4 (±1.5)	n. s.

Anmerkungen: Beim WCST (N = 14) wurde ein Patient und der entsprechende Kontrollproband auf Grund einer Rot-Grün-Blindheit ausgeschlossen. 1. Kategorie = Durchgänge bis zum Vervollständigen der ersten Kategorie; Kategorien komplettiert = Anzahl vervollständigter Kategorien

Im BDI zeigte sich ein signifikant höherer Summenwert der de novo PD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es muss also davon ausgegangen werden, dass bei den de novo Patienten die depressiven Symptome in stärkerem Ausmaß vorhanden waren als bei den gesunden Kontrollprobanden, auch wenn die Summenwerte der Patienten alle unter dem cut-off Wert von 18 lagen. Subsyndromale depressive Zustände sind bei PD-Patienten relativ häufig (Marsh et al., 2006); möglicherweise sind die de novo Patienten durch die kürzlich erhaltene Diagnose insgesamt psychisch stärker belastet. Der Vergleich der BDI-Messung vor (8.3) und nach (8.0) Erstmedikation erreichte dagegen keine statistische Signifikanz. Hinsichtlich des MWT-B, des LPS (einschließlich der LPS-Unterskalen, s. Anhang) und des WCST unterscheiden sich die beiden Versuchsgruppen nicht signifikant.

Die Einschätzung der motorischen Symptomatik der de novo PD-Patienten mit Hilfe des UPDRS (Teil III), der vor der Erstmedikation und acht Wochen nach der Erstmedikation erhoben wurde, ist der Tabelle 11 zu entnehmen. Der Schweregrad der motorischen Symptome war vor der medikamentösen Einstellung gegenüber acht Wochen nach Medikamenteneinnahme signifikant stärker ausgeprägt.

**Tabelle 11: UPDRS (motor score) der de novo PD-Patientengruppe (dn-PD) vor und nach Erstmedikation (M = Mittelwert und SD = Standardabweichung in Klammern). Die Seitensymmetrie indiziert die Seitenbetonung der Symptome.**

	vor Erstmedikation	nach Erstmedikation	p	Seitensymmetrie		
	M (SD)	M (SD)		rechts	links	keine
dn-PD N = 15	12.7 (±5.5)	8.7 (±3.9)	0.001	5	10	-

Zusammenfassend weisen die medizierten PD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe hinsichtlich neuropsychologischer Leistungsvariablen keine Defizite auf. Lediglich im WCST zeigte sich, dass die PD-Patienten signifikant mehr Versuche bis zur Vervollständigung der ersten Kategorie als die Kontrollgruppe benötigten. Im UPDRS war die motorische Symptomatik am off-Medikation-Tag gegenüber dem on-Medikation-Tag stärker ausgeprägt.

Der Vergleich der jüngeren und älteren Probanden im MWT-B wies bessere Leistungen der älteren Probanden auf. Umgekehrt zeigten die jüngeren Probanden im LPS bessere Leistungen. Im Bereich der exekutiven Funktionen (WCST) begingen ältere Probanden insgesamt mehr (perseverative und nicht-perseverative) Fehler und benötigten mehr Versuche zur Komplettierung der ersten Kategorie als die jüngeren Probanden.

Die de novo Patienten und die Kontrollgruppe unterscheiden sich bezüglich der depressiven Symptomatik (BDI), die bei den de novo Patienten stärker ausgeprägt ist. Hinsichtlich der anderen erhobenen neuropsychologischen Variablen konnten keine Gruppenunterschiede aufgewiesen werden. Im UPDRS war die motorische Symptomatik der de novo Patienten vor Erstmedikation gegenüber der Erhebung nach Erstmedikation stärker ausgeprägt.

## 2.3.2 Verhaltensdaten

### 2.3.2.1 Korrekte Reaktionszeiten

Die korrekten Reaktionszeiten sind für jede Gruppe und Bedingung der Tabelle 12 zu entnehmen.

**Tabelle 12: Mittlere Reaktionszeiten korrekter Antworten (in ms) für jede Gruppe und Bedingung. Standardabweichungen in Klammern.**

Gruppe	N	kongruent	inkongruent
med-PD			
off-Medikation-Tag	20	405.1 (±57.9)	514.0 (±67.2)
on-Medikation-Tag	20	415.1 (±62.3)	517.1 (±68.1)
KG-1	20	384.4 (±47.1)	492.3 (±47.1)
Junge Probanden	20	283.6 (±24.8)	386.9 (±29.5)
dn-PD			
vor Erstmedikation	15	424.9 (±71.7)	545.6 (±80.9)
nach Erstmedikation	15	409.9 (±65.0)	529.0 (±70.5)
KG-2	15	371.3 (±58.4)	485.0 (±56.5)

Für die Gruppe der medizierten PD-Patienten ergab die Analyse der korrekten RTs einen signifikanten Haupteffekt Kongruenz:  $F(1,19) = 241.7$ ,  $p < 0.001$ . Die durchschnittliche RT-Differenz zwischen kongruenten und inkongruenten Durchgängen beträgt bei den medizierten PD-Patienten 106 ms. Der Vergleich off-Medikation-Tag (459.6 ms) vs. on-Medikation-Tag (466.1 ms) erreichte mit  $F(1,19) = 1.457$ ,  $p = 0.242$ , keine statistische Signifikanz. Die Interaktion Medikation x Kongruenz wurde ebenfalls nicht signifikant:  $F(1,19) = 1.892$ ,  $p = 0.185$ .

Der Vergleich medizierte PD-Patienten am off-Medikation-Tag und Kontrollgruppe-1 (KG-1) erbrachte einen signifikanten Haupteffekt Kongruenz:  $F(1,38) = 532.7$ ,  $p < 0.001$ . Über beide Gruppen beträgt die mittlere RT-Differenz zwischen kongruenten und inkongruenten Durchgängen 108 ms. Die korrekten RTs der PD-Patienten am off-Medikation-Tag (459.6 ms) und der KG-1 (438.4 ms) unterschieden sich nicht signifikant ( $F(1,38) = 1.57$ ,  $p = 0.218$ ); auch die Interaktion Gruppe x Kongruenz war nicht signifikant ( $F < 1$ ).

Die statistische Analyse der korrekten RTs der älteren (KG-1) und jüngeren Probanden erbrachte ebenfalls einen signifikanten Haupteffekt Kongruenz:  $F(1,38) = 984.38$ ,  $p < 0.001$ . Über die beiden Gruppen beträgt die durchschnittliche RT-Differenz zwischen kongruenten und inkongruenten Durchgängen 106 ms. Der mittlere RT-Unterschied zwischen älteren (438.4 ms) und jüngeren (335.3 ms) Probanden ergab einen signifikanten Haupteffekt Gruppe:  $F(1,38) = 77.79$ ,  $p < 0.001$ . Die Interaktion Gruppe x Kongruenz wurde nicht signifikant ( $F < 1$ ).

Die statistische Analyse der korrekten RTs der de novo PD-Patienten vor vs. nach Erstmedikation erbrachte ebenfalls einen signifikanten Haupteffekt Kongruenz:  $F(1,14) = 276.05$ ,  $p < 0.001$ . Die RT-Differenz zwischen kongruenten und inkongruenten Durchgängen betrug im Mittel 120 ms. Der Vergleich vor (485.3 ms) vs. nach (469.5 ms) Erstmedikation zeigt einen starken Trend, erreicht jedoch nicht die statistische Signifikanz:  $F(1,14) = 4.496$ ,  $p = 0.052$ . Die Interaktion Medikation x Kongruenz war nicht signifikant ( $F < 1$ ).

Der Vergleich de novo PD-Patienten vor Erstmedikation vs. Kontrollgruppe-2 (KG-2) ergab zunächst abermals einen signifikanten Haupteffekt Kongruenz:  $F(1,28) = 470.5$ ,  $p < 0.001$ . Über die beiden Gruppen hinweg beträgt die durchschnittliche RT-Differenz zwischen kongruenten und inkongruenten Durchgängen 117 ms. Der mittlere RT-Unterschied zwischen de novo Patienten vor Erstmedikation (485.3 ms) und der KG-2 (428.2 ms) ergab

einen signifikanten Haupteffekt Gruppe:  $F(1,28) = 5.6$ ,  $p = 0.025$ . Die Interaktion Gruppe x Kongruenz war nicht signifikant ( $F < 1$ ).

### 2.3.2.2 Fehler

#### 2.3.2.2.1 Fehlerraten

In Tabelle 13 sind die mittleren Fehlerraten (in Prozent) für jede Gruppe und Bedingung dargestellt.

**Tabelle 13: Mittlere Fehlerraten in Prozent für jede Gruppe und Bedingung. Standardabweichungen in Klammern.**

Gruppe	N	kongruent	inkongruent	NoGo
med-PD				
off-Medikation-Tag	20	1.91 ( $\pm 2.8$ )	17.56 ( $\pm 13.7$ )	4.70 ( $\pm 5.7$ )
on-Medikation-Tag	20	3.12 ( $\pm 7.4$ )	17.56 ( $\pm 13.6$ )	3.15 ( $\pm 3.2$ )
KG-1	20	0.69 ( $\pm 0.8$ )	13.99 ( $\pm 10.1$ )	3.21 ( $\pm 4.8$ )
Junge Probanden	20	0.42 ( $\pm 0.5$ )	20.30 ( $\pm 11.2$ )	6.85 ( $\pm 5.4$ )
dn-PD				
vor Erstmedikation	15	0.69 ( $\pm 0.8$ )	12.86 ( $\pm 8.8$ )	3.81 ( $\pm 3.0$ )
nach Erstmedikation	15	0.56 ( $\pm 0.6$ )	11.83 ( $\pm 8.2$ )	2.62 ( $\pm 2.5$ )
KG-2	15	1.40 ( $\pm 4.2$ )	14.60 ( $\pm 9.8$ )	3.49 ( $\pm 3.7$ )

Für die Gruppe der medizierten PD-Patienten am off- und on-Medikation-Tag ergab die Analyse der Fehlerraten einen signifikanten Haupteffekt Kongruenz:  $F(2,38) = 34.15$ ,  $\epsilon = 0.530$ ,  $p < 0.001$ . Der Kongruenzeffekt auf die mittlere Fehlerrate verhielt sich wie folgt: Kongruent (2.52 %) < NoGo (3.93 %) < inkongruent (17.56 %). Alle Einzelvergleiche des Faktors Kongruenz für den off-Medikation-Tag wurden signifikant ( $p < 0.01$ ), während nur die Einzelvergleiche kongruent/inkongruent und inkongruent/NoGo für den on-Medikation-Tag signifikant wurden ( $p < 0.001$ ). Der kongruent/NoGo Unterschied in der Fehlerrate war am on-Medikation-Tag statistisch nicht bedeutsam. Der Unterschied der Fehlerrate am off-Medikation-Tag (8.06 %) vs. on-Medikation-Tag (7.94 %) wurde nicht signifikant ( $F < 1$ ). Die Interaktion Medikation x Kongruenz wurde ebenfalls nicht signifikant:  $F(2,38) = 1.286$ ,  $\epsilon = 0.752$ ,  $p = 0.284$ .



Der Vergleich der medizierten PD-Patienten (off-Medikation) mit der Kontrollgruppe (KG-1) bezüglich der Fehlerrate erbrachte zunächst einen signifikanten Haupteffekt Kongruenz:  $F(2,76) = 65.80$ ,  $\varepsilon = 0.609$ ,  $p < 0.001$ . Der Kongruenzeffekt auf die Fehlerrate betrug: Kongruent (1.30 %) < NoGo (3.96 %) < inkongruent (15.78 %). Alle Einzelvergleiche zwischen den Faktorstufen der Kongruenz wurden signifikant ( $p < 0.02$ ). Der Vergleich der Fehlerrate der PD-Patienten am off-Medikation-Tag (8.06 %) vs. Kontrollgruppe (5.96 %) erreichte mit  $F(1, 38) = 1.243$ ,  $p = 0.272$ , keine Signifikanz. Die Interaktion Gruppe x Kongruenz wurde ebenfalls nicht signifikant ( $F < 1$ ).

Der Gruppenvergleich jüngere vs. ältere Probanden (KG-1) bezüglich der Fehlerrate erbrachte einen signifikanten Kongruenzeffekt: Kongruent (0.56 %) < NoGo (5.03 %) < inkongruent (17.15 %) mit  $F(2,76) = 89.52$ ,  $\varepsilon = 0.645$ ,  $p < 0.001$ . Alle Einzelvergleiche zwischen den Faktorstufen der Kongruenz für die jungen Probanden wurden signifikant ( $p < 0.001$ ). Der Faktor Gruppe (mittlere Fehlerrate: 5.96 % Ältere; 9.19 % Jüngere) war statistisch mit  $F(1,38) = 4.161$ ,  $p = 0.048$  bedeutsam. Die Interaktion Kongruenz x Gruppe zeigt nur einen Trend:  $F(2,76) = 3.335$ ,  $\varepsilon = 0.645$ ,  $p = 0.064$ .

Die statistische Analyse de novo PD-Patienten vor vs. nach der Erstmedikation bezüglich der Fehlerrate ergab einen signifikanten Haupteffekt Kongruenz:  $F(2,28) = 39.961$ ,  $\varepsilon = 0.579$ ,  $p < 0.001$ . Der Kongruenzeffekt auf die mittlere Fehlerrate verhielt sich wie folgt: Kongruent (0.63 %) < NoGo (3.22 %) < inkongruent (12.35 %). Alle Einzelvergleiche zwischen den Faktorstufen der Kongruenz wurden für beide Messzeitpunkte (Faktor: Medikation) signifikant ( $p < 0.01$ ). Weder der Unterschied der mittleren Fehlerrate vor Erstmedikation (5.79 %) vs. nach Erstmedikation (5.00 %), noch die Interaktion Medikation x Kongruenz wurden signifikant ( $F < 1$ ).

Der Vergleich der de novo Patienten vor Erstmedikation mit der Kontrollgruppe-2 (KG-2) bezüglich der Fehlerrate erbrachte ebenfalls einen signifikanten Haupteffekt Kongruenz:  $F(2,56) = 54.85$ ,  $\varepsilon = 0.640$ ,  $p < 0.001$ . Der Kongruenzeffekt auf die Fehlerrate über die beiden Gruppen betrug: Kongruent (1.05 %) < NoGo (3.65 %) < inkongruent (13.73 %). Einzelvergleiche zwischen den Faktorstufen der Kongruenz der KG-2 wurden nur für den kongruent/inkongruent- und inkongruent/NoGo Vergleich signifikant ( $p < 0.001$ ). Weder die mittlere Fehlerrate der de novo Patienten vor Erstmedikation (5.79 %) vs. Kontrollgruppe-2 (6.50 %), noch die Interaktion Gruppe x Kongruenz erreichten statistische Signifikanz ( $F < 1$ ).

### 2.3.2.2.2 Inkorrekte Reaktionszeiten

In Tabelle 14 sind die mittleren Reaktionszeiten für inkorrekte Reaktionen für jede Gruppe und Bedingung aufgeführt.

**Tabelle 14: Mittlere Reaktionszeiten inkorrekt beantworteter Antworten (in ms) für jede Gruppe und Bedingung. Standardabweichungen in Klammern.**

Gruppe	kongruent	inkongruent	NoGo
med-PD (N = 18)			
off-Medikation-Tag	409.1 (±148.6)	379.6 (±81.4)	326.4 (±81.6)
on-Medikation-Tag	445.5 (±112.0)	384.3 (±77.3)	337.7 (±107.9)
KG-1 (N = 18)	434.3 (±132.5)	340.8 (±49.6)	329.0 (±90.7)
Junge Probanden (N = 20)	357.2 (±89.1)	239.4 (±29.5)	221.4 (±20.1)
dn-PD (N = 15)			
vor Erstmedikation	445.6 (±102.2)	376.6 (±76.2)	410.1 (±173.8)
nach Erstmedikation	434.3 (±140.5)	376.5 (±104.3)	332.9 (±79.6)
KG-2 (N = 15)	441.0 (±117.9)	324.8 (±57.3)	295.2 (±63.0)

Insgesamt zeigte sich die inkorrekte RT der inkongruenten im Vergleich zur kongruenten Bedingung reduziert. Weiterhin war die inkorrekte RT der NoGo im Vergleich zur inkongruenten Bedingung (mit Ausnahme der dn-PD vor Erstmedikation) verkürzt.

Zwei der insgesamt 20 medizierten Patienten wiesen eine zu geringe Fehlerrate (< 1 %) auf, so dass sie, zusammen mit ihren altersadjustierten Kontrollprobanden, aus der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden. Weiterhin gingen nur die Fehlerdurchgänge der inkongruenten Bedingung in die weitere Auswertung ein, da in den kongruenten und NoGo Bedingungen die Fehlerraten zu niedrig waren (Range: 0.42 % bis 6.85 %) und damit die Anzahl pro Zelle für Messwiederholungsanalysen nicht ausreichte.

Die mittlere Fehler-RT der inkongruenten Bedingungen am off- vs. on-Medikation-Tag der medizierten PD-Patienten (RT-Differenz: 4.7 ms) unterschied sich statistisch nicht. Auch der RT-Unterschied (inkongruente Fehlerdurchgänge) zwischen den medizierten PD-Patienten (off-Medikation) und der KG-1 (38.8 ms) erreichte mit  $t = 1.73$ ,  $df = 34$ ,  $p = 0.093$  keine statistische Signifikanz. Dagegen wurde die Fehler-RT-Differenz zwischen jungen und älteren Probanden (101.4 ms) signifikant:  $t = 7.745$ ,  $df = 36$ ,  $p < 0.001$ .

Die de novo Patienten unterschieden sich bezüglich der mittleren inkongruenten Fehler-RT nicht vor vs. nach Erstmedikation (Differenz: 0 ms). Der Vergleich der de novo Patienten vor Erstmedikation vs. KG-2 (RT-Differenz: 51.8 ms) erbrachte einen signifikanten Unterschied:  $t = 2.104$ ,  $df = 28$ ,  $p = 0.044$ .

### 2.3.2.2.3 Korrekturraten

In Tabelle 15 sind die Korrekturraten (in Prozent) für alle Gruppen und beide Messzeitpunkte der Patienten aufgeführt.

**Tabelle 15: Mittlere Korrekturraten in Prozent für jede Gruppe und den Faktor Medikation bei den Patienten. Standardabweichung in Klammern.**

Gruppe	N	Korrigierte Fehler in %
med-PD		
off-Medikation-Tag	18	19.38 ( $\pm 22.9$ )
on-Medikation-Tag	18	17.26 ( $\pm 27.0$ )
KG-1	18	14.30 ( $\pm 21.3$ )
Junge Probanden	20	8.83 ( $\pm 15.1$ )
dn-PD		
vor Erstmedikation	15	20.33 ( $\pm 18.8$ )
nach Erstmedikation	15	23.31 ( $\pm 25.9$ )
KG-2	15	12.10 ( $\pm 19.9$ )

Die Ergebnisse der Analyse zeigten, dass sich die Korrekturraten weder in der off- vs. on-Medikation-Phase der medizierten Patienten ( $F < 1$ ) noch der medizierten Patienten in der off-Medikation von der Kontrollgruppe-1 ( $F < 1$ ) signifikant unterschieden. Auch der numerische Unterschied in der Korrekturrate ältere (KG-1) vs. junge Probanden erreichte keine statistische Signifikanz ( $F < 1$ ).

Die Korrekturrate der de novo Patienten vor vs. nach Erstmedikation unterschied sich statistisch nicht ( $F < 1$ ) und der numerische Unterschied in der Korrekturrate der de novo Patienten vor Erstmedikation vs. KG-2 wurde statistisch ebenso nicht signifikant  $F(1,28) = 1.4$ ,  $p = 0.25$ .

### 2.3.2.2.4 Post error slowing

Tabelle 16 stellt die mittleren korrekten Reaktionszeiten in Millisekunden unmittelbar nach korrekten und inkorrekten inkongruenten Reaktionen dar. Insgesamt waren korrekte Reaktionen, die nach einem Fehler auftraten, im Vergleich zu korrekten Reaktionen, die korrekten Reaktionen folgten, verzögert.

Die fehlerbezogene Reaktionsadaptation wurde als Differenz zwischen der mittleren RT korrekter Reaktionen nach korrekt und nach inkorrekt bearbeiteten inkongruenten Durchgängen berechnet (RT-Differenz).

**Tabelle 16: Korrekte Reaktionszeiten (in ms) in Abhängigkeit von der Korrektheit des vorangegangenen Durchganges für jede Gruppe und den Faktor Medikation bei den Patienten. Standardabweichung in Klammern.**

Gruppe	korrekt nach korrekt inkongruent	korrekt nach inkorrekt inkongruent	RT-Differenz (Slowing)
med-PD (N = 18)			
off-Medikation-Tag	435.6 (±62.8)	462.3 (±97.8)	26.7 (±58.9)
on-Medikation-Tag	445.9 (±64.5)	453.6 (±94.3)	7.7 (±69.8)
KG-1 (N = 18)	412.9 (±44.5)	445.0 (±88.3)	32.1 (±88.1)
Junge Probanden (N = 20)	301.3 (±28.5)	333.8 (±56.0)	32.5 (±49.2)
dn-PD (N = 15)			
vor Erstmedikation	460.1 (±73.1)	476.9 (±81.6)	16.8 (±55.2)
nach Erstmedikation	436.1 (±63.6)	475.8 (±123.2)	39.7 (±96.9)
KG-2 (N = 15)	400.4 (±55.5)	411.6 (±78.9)	11.2 (±61.2)

Die statistische Auswertung der Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der Korrektheit des vorangegangenen Durchganges der medizierten PD-Patienten erbrachte weder einen signifikanten Haupteffekt Medikation, noch einen signifikanten Haupteffekt Slowing. Auch die Interaktion Medikation x Slowing erreichte keine Signifikanz.

Der Vergleich der medizierten PD-Patienten und der Kontrollgruppe-1 zeigte einen Haupteffekt Slowing ( $F(1,34) = 5.568$ ,  $p = 0.024$ ); korrekte Reaktionen, die nach einem Fehler auftraten, waren im Vergleich zu korrekten Reaktionen, die nach korrekten Reaktionen auftraten, um durchschnittlich 29.4 ms verzögert. Der Haupteffekt Gruppe und die Interaktion Korrektheit x Gruppe waren statistisch nicht bedeutsam.

Die Analyse ältere (KG-1) vs. junge Probanden erbrachte sowohl einen Haupteffekt Slowing ( $F(1,36) = 8.017, p = 0.008$ ), im Mittel betrug die RT-Verlangsamung nach Fehlern 32.3 ms. Der signifikante Haupteffekt Gruppe ( $F(1,36) = 55.548, p < 0.001$ ) resultierte aus der im Mittel um 111.4 ms verzögerten RT der Älteren gegenüber den Jüngeren. Es ergab sich keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Slowing und Gruppe ( $F < 1$ ).

Die statistische Analyse der Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der Korrektheit des vorangegangenen Durchganges brachte für die de novo Patienten weder einen signifikanten Haupteffekt Medikation noch einen signifikanten Effekt Slowing. Nach der Erstmedikation war das post error slowing numerisch größer (39.7 ms) als vor Erstmedikation (16.8 ms), dies war auf eine RT-Beschleunigung der korrekten Reaktionen, die korrekten Reaktionen folgten, zurückzuführen. Auch die Interaktion Medikation x Slowing erreichte keine Signifikanz.

Der Vergleich der de novo Patienten vor Erstmedikation und der Kontrollgruppe-2 zeigte lediglich einen Haupteffekt Gruppe:  $F(1,28) = 6.545, p = 0.016$ ; die de novo Patienten reagierten im Mittel um 62.5 ms langsamer als die Kontrollprobanden.

Zusammenfassend zeigte sich hinsichtlich der Verhaltensdaten bei allen Gruppen ein konsistent signifikanter SRC-Effekt sowohl auf die RT korrekter Reaktionen als auch auf die Fehlerrate. Für kongruente Durchgänge war im Vergleich zu inkongruenten Durchgängen eine geringere korrekte Reaktionszeit zu verzeichnen. Nach kongruenten Reizdarbietungen war im Vergleich zu NoGo Durchgängen und insbesondere zu inkongruenten Reizdarbietungen die niedrigste Fehlerrate festzuhalten.

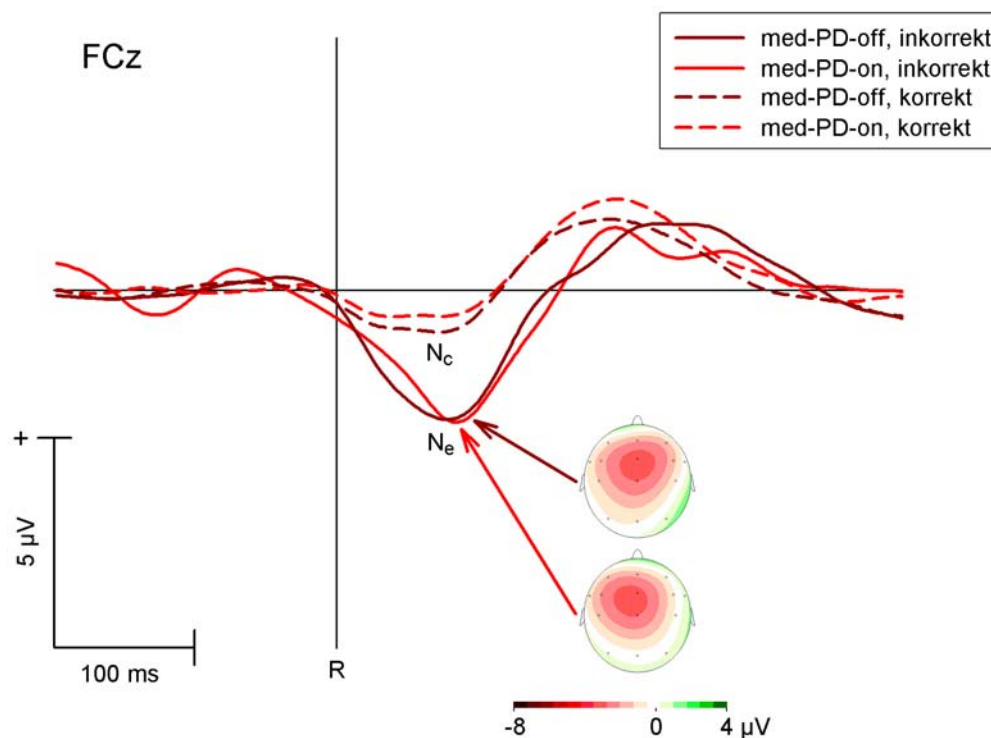
Der Status der Medikation hatte weder für die medizierten noch für die de novo PD-Patienten einen signifikanten Einfluss auf die Verhaltensdaten. Hinsichtlich der korrekten Reaktionszeiten wiesen die gesunden Älteren gegenüber den Jüngeren und die de novo Patienten gegenüber ihrer Kontrollgruppe Verlangsamungen auf. Dagegen waren Gruppenunterschiede bezüglich der Fehlerrate nur im Altersvergleich zu verzeichnen: Jüngere machten im Vergleich zur älteren Probanden signifikant mehr Fehler. Numerische Gruppenunterschiede des Fehlernachfolgeverhaltens (Korrekturraten und post error slowing) konnten statistisch nicht abgesichert werden.

## 2.3.3 Elektrophysiologische Ergebnisse

### 2.3.3.1 Die Fehlernegativität

Die Fehlernegativität zeigte sich für alle Probanden in inkorrekten Durchgängen mit ihrem Maximum über der fronto-zentralen Mittellinienelektrode (FCz). (Negative Spannungsverschiebungen sind in allen Abbildungen nach unten, positive nach oben abgetragen.)

Abbildung 11 zeigt die reaktionsbezogen gemittelten EKP-Verläufe der medizierten Patienten, getrennt für die beiden Messzeitpunkte (Faktor Medikation) und für inkorrekte ( $N_e$ ) und korrekte ( $N_c$ ) Durchgänge (Faktor Korrektheit).



**Abbildung 11:** Reaktionsbezogen gemittelte Grand Averages der medizierten PD-Patienten für die off-Medikation-Phase (dunkelrot = med-PD-off) und die on-Medikation-Phase (hellrot = med-PD-on) für inkorrekte (durchgezogene Linien =  $N_e$ ) und für korrekte Durchgänge (gestrichelte Linien =  $N_c$ ), abgeleitet an der Elektrode FCz. R indiziert den Zeitpunkt der Reaktion. Die mittleren Spannungs-Orts-Diagramme der inkorrekten Durchgänge, zum Zeitpunkt der jeweiligen  $N_e$ -Amplitudenmaxima, sind getrennt für med-PD-off (oben) und med-PD-on (unten) abgebildet.

In der Abbildung sind die kurzzeitig nach der Reaktion auftretenden negativen Auslenkungen sichtbar, wobei sie im Falle von inkorrekten Reaktionen deutlich größer sind als nach korrekten Reaktionen. Die Auslenkungen erreichen ihr Maximum im Mittel 83 ms nach inkorrekten Reaktionen ( $N_e$ ) und 71 ms nach korrekten Reaktionen ( $N_c$ ).

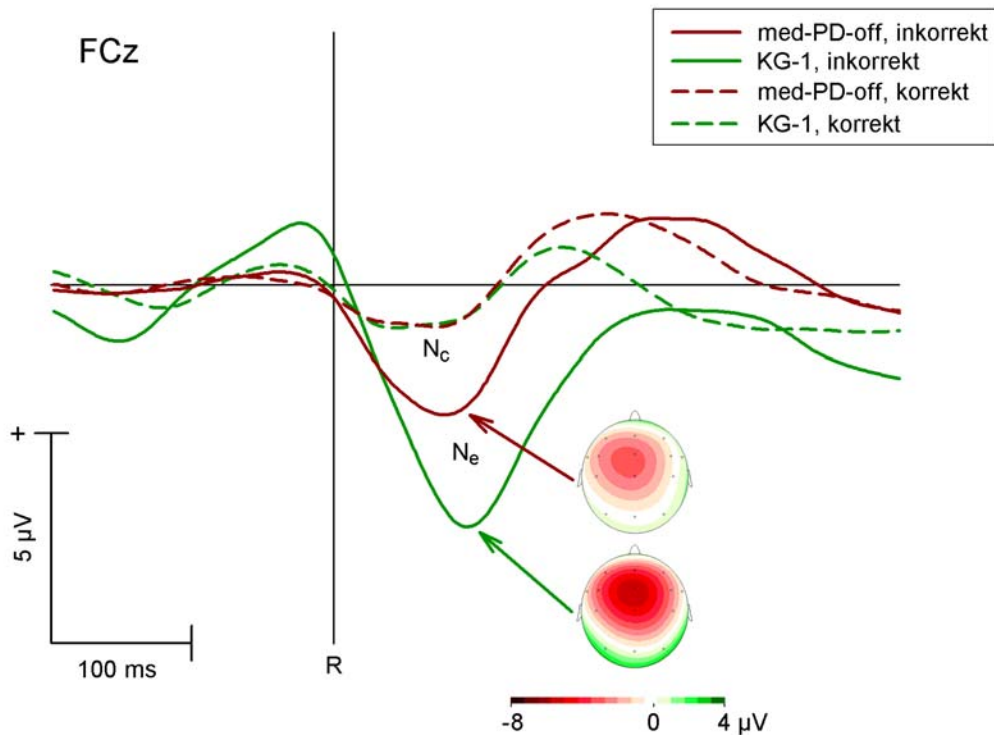
Die Varianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor Korrektheit bestätigte eine größere  $N_e$ -Amplitude ( $-5.8 \mu\text{V}$ ) im Vergleich zur  $N_c$ -Amplitude ( $-2.7 \mu\text{V}$ ). Dies zeigte der signifikante Haupteffekt Korrektheit auf die Amplitude:  $F(1,17) = 11.625$ ,  $p = 0.003$ , jedoch nicht auf die Latenz. Die visuelle Inspektion der Kurvenverläufe zeigt, dass der Messwiederholungsfaktor Medikation nahezu keinen Einfluss auf die  $N_e$  (Amplitude und Latenz) oder die  $N_c$  (Amplitude und Latenz) hat. Dies bestätigte die fehlende Signifikanz des Haupteffekts Medikation.

Die Interaktion Korrektheit x Medikation auf die Amplitude erreichte das statistische Signifikanzniveau nicht, zeigte aber mit  $F(1,17) = 3.462$ ,  $p = 0.08$  einen Trend. Dieser ergab sich aus der kleineren  $N_e$  in der off-Medikation ( $-5.4 \mu\text{V}$ ) vs. on-Medikation-Phase ( $-6.2 \mu\text{V}$ ) und umgekehrt, der größeren  $N_c$  in der off-Medikation ( $-2.9 \mu\text{V}$ ) gegenüber der  $N_c$  in der on-Medikation-Phase ( $-2.4 \mu\text{V}$ ).

Die spezifischen Spannungsverteilungen (Topografien) für die  $N_e$  auf der Schädeloberfläche zeigen die zusätzlichen in Abbildung 11 dargestellten Spannungs-Orts-Diagramme. Die Übersicht der topografischen Verteilung ist zum Zeitpunkt der maximalen  $N_e$ -Amplitude dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt zeigt sich deutlich eine fronto-zentrale Negativierung (rot) mit dem Zentrum über FCz.

Die reaktionsbezogen gemittelten EKPs der inkorrekten und korrekten Durchgänge der PD-Patienten (off-Medikation) und der Kontrollgruppe (KG-1) sind in Abbildung 12 dargestellt. Während die  $N_e$ -Amplitude der Kontrollgruppe deutlich größer ist als die  $N_e$ -Amplitude der Patienten, zeigen sich bzgl. der  $N_c$ -Amplitude keine Gruppenunterschiede.

Die ANOVA ergab signifikante Haupteffekte Gruppe ( $F(1,34) = 8.327$ ,  $p = 0.007$ ) und Korrektheit ( $F(1,34) = 33.643$ ,  $p < 0.001$ ) auf die Amplitude. Eine signifikante Gruppe x Korrektheit Interaktion ( $F(1,34) = 5.837$ ,  $p = 0.021$ ) zeigte, dass die  $N_e$ -Amplitude der Kontrollgruppe ( $-9.1 \mu\text{V}$ ) bedeutend größer als die  $N_e$ -Amplitude der PD-Patienten in der off-Medikation ( $-5.4 \mu\text{V}$ ) war ( $F(1,34) = 9.14$ ,  $p = 0.005$ ) und sich die  $N_c$ -Amplituden (med-PD-off:  $-2.9 \mu\text{V}$ , KG-1:  $-3.1 \mu\text{V}$ ) nicht unterschieden ( $F < 1$ ).

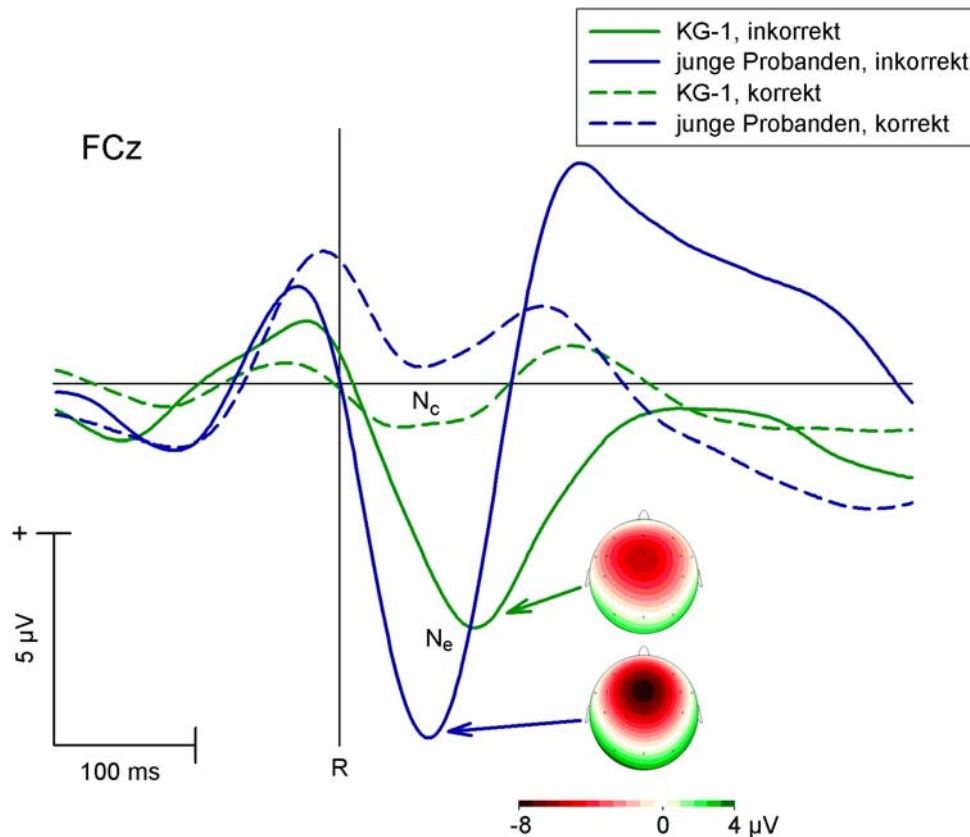


**Abbildung 12:** Reaktionsbezogen gemittelte Grand Averages der medizierten PD-Patienten in der off-Medikation-Phase (dunkelrot = med-PD-off) und der Kontrollgruppe-1 (grün = KG-1) für inkorrekte (durchgezogene Linien =  $N_e$ ) und für korrekte Durchgänge (gestrichelte Linien =  $N_c$ ), abgeleitet an der Elektrode FCz. R indiziert den Zeitpunkt der Reaktion. Die mittleren Spannungs-Orts-Diagramme der inkorrekten Durchgänge, zum Zeitpunkt der jeweiligen  $N_e$ -Amplitudenmaxima, sind getrennt für med-PD-off (oben) und KG-1 (unten) abgebildet.

Die statistische Analyse der Gipfellatenzen ( $N_e$ : 91 ms,  $N_c$ : 71 ms) ergab einen signifikanten Haupteffekt Korrektheit:  $F(1,34) = 4.448$ ,  $p = 0.042$ . Obwohl sich die  $N_e$ -Latenzen (med-PD-off: 82.1 ms, KG-1: 100.1 ms) und  $N_c$ -Latenzen (med-PD-off: 67.6 ms, KG-1: 73.4 ms) zwischen den Gruppen numerisch unterschieden, hatte der Faktor Gruppe keinen signifikanten Einfluss auf die Latenz  $F(1,34) = 1.876$ ,  $p = 0.18$ . Auch die Interaktion Gruppe x Korrektheit auf die Latenz war nicht bedeutsam ( $F < 1$ ).

Die Topografie der  $N_e$  wird durch die Spannungs-Orts-Diagramme in Abbildung 12 verdeutlicht: Eine nicht-lateralisierte Negativität über der fronto-zentralen Elektrode korrespondiert mit der  $N_e$ .





**Abbildung 13:** Reaktionsbezogen gemittelte Grand Averages der Kontrollgruppe-1 (grün = KG-1) und der jungen Probanden (blau) für inkorrekte (durchgezogene Linien =  $N_e$ ) und für korrekte Durchgänge (gestrichelte Linien =  $N_c$ ), abgeleitet an der Elektrode FCz. R indiziert den Zeitpunkt der Reaktion. Die mittleren Spannungs-Orts-Diagramme der inkorrekten Durchgänge, zum Zeitpunkt der jeweiligen  $N_e$ -Amplitudenmaxima, sind getrennt für KG-1 (oben) und junge Probanden (unten) abgebildet.

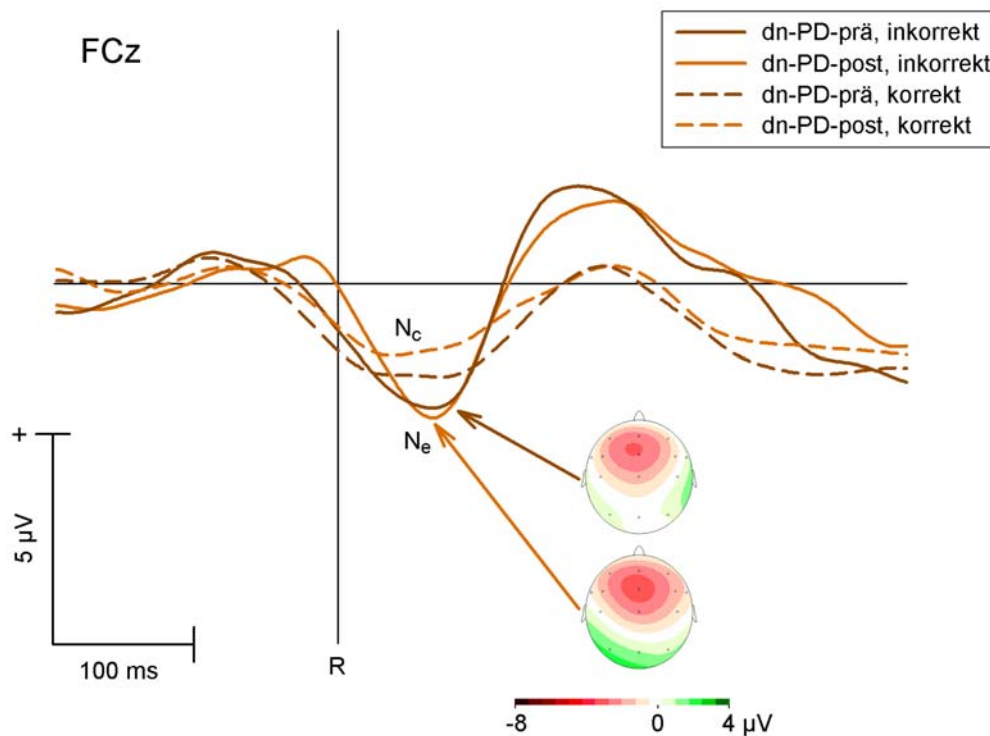
In Abbildung 13 sind die reaktionsbezogen gemittelten EKPs für korrekte und fehlerhafte Durchgänge getrennt für ältere und jüngere Probanden dargestellt. Die  $N_e$ -Amplitude der jüngeren Probanden ( $-12.9 \mu\text{V}$ ) ist, wie erwartet, deutlich größer als die  $N_e$ -Amplitude der älteren Probanden ( $-9.1 \mu\text{V}$ ), während sich die  $N_c$ -Amplituden (Ältere:  $-3.1 \mu\text{V}$ , Jüngere:  $-3.3 \mu\text{V}$ ) numerisch kaum unterscheiden.

Die ANOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt Korrektheit (mittlere  $N_e$ -Amplitude:  $-11 \mu\text{V}$ , mittlere  $N_c$ -Amplitude:  $-3.2 \mu\text{V}$ ):  $F(1,36) = 88.878$ ,  $p = 0.001$ . Der Faktor Gruppe wies einen Trend zur Signifikanz auf:  $F(1,36) = 3.786$ ,  $p = 0.06$ . Die signifikante Interaktion der Faktoren Gruppe und Korrektheit ( $F(1,36) = 4.852$ ,  $p = 0.034$ ) war auf einen signifikanten Unterschied der  $N_e$ -Amplituden zurückzuführen ( $F(1,36) = 5.408$ ,  $p = 0.026$ ), während sich die  $N_c$ -Amplituden nicht unterschieden ( $F < 1$ ).

Der Haupteffekt Gruppe auf die Latenz war signifikant ( $F(1,36) = 19.460, p < 0.001$ ): Die mittlere  $N_c$ -Latenz-Differenz betrug 40 ms (jüngere Probanden: 60.6 ms, ältere Probanden: 100.1 ms) und die mittlere  $N_c$ -Latenz-Differenz 11 ms (jüngere Probanden: 62.5 ms, ältere Probanden: 73.4 ms). Dagegen hatte der Faktor Korrektheit keinen Einfluss auf die Latenz ( $F(1,36) = 1.913, p = 0.175$ ); auch die Interaktion Gruppe x Korrektheit erreichte keine statistische Signifikanz ( $F(1,36) = 2.545, p = 0.119$ ).

Die in Abbildung 13 dargestellten Spannungsverteilungen auf dem Skalp der gesunden älteren und der jüngeren Probanden werden in beiden Fällen von einem klaren, nicht-lateralisierten negativen Maximum unter der fronto-zentralen Elektrode dominiert.

In Abbildung 14 sind die reaktionsbezogen gemittelten EKPs für korrekte und inkorrekte Durchgänge (Faktor Korrektheit) der de novo PD-Patienten getrennt für die Messungen vor und nach Erstmedikation (prä vs. post, Faktor Medikation) dargestellt.



**Abbildung 14:** Reaktionsbezogen gemittelte Grand Averages der de novo PD-Patienten vor Erstmedikation (dunkelbraun = dn-PD-prä) und nach Erstmedikation (hellbraun = dn-PD-post) für inkorrekte (durchgezogene Linien =  $N_c$ ) und für korrekte Durchgänge (gestrichelte Linien =  $N_e$ ), abgeleitet an der Elektrode FCz. R indiziert den Zeitpunkt der Reaktion. Die mittleren Spannungs-Orts-Diagramme der inkorrekten Durchgänge, zum Zeitpunkt der jeweiligen  $N_e$ -Amplitudenmaxima, sind getrennt für dn-PD-prä (oben) und dn-PD-post (unten) abgebildet.

Die Betrachtung der Kurvenverläufe zeigt, dass, wie bei den medizierten PD-Patienten, der Faktor Medikation nahezu keinen Einfluss auf die  $N_e$ - oder die  $N_c$ -Amplitude hatte. Dies bestätigte sich bei den de novo Patienten auch in einem fehlenden Haupteffekt Medikation ( $F < 1$ ). Der signifikante Haupteffekt Korrektheit auf die Amplitude ( $F(1,14) = 13.849$ ,  $p = 0.002$ ) belegte die größere mittlere  $N_e$ -Amplitude ( $-6.6 \mu\text{V}$ ) im Vergleich zur mittleren  $N_c$ -Amplitude ( $-3.8 \mu\text{V}$ ).

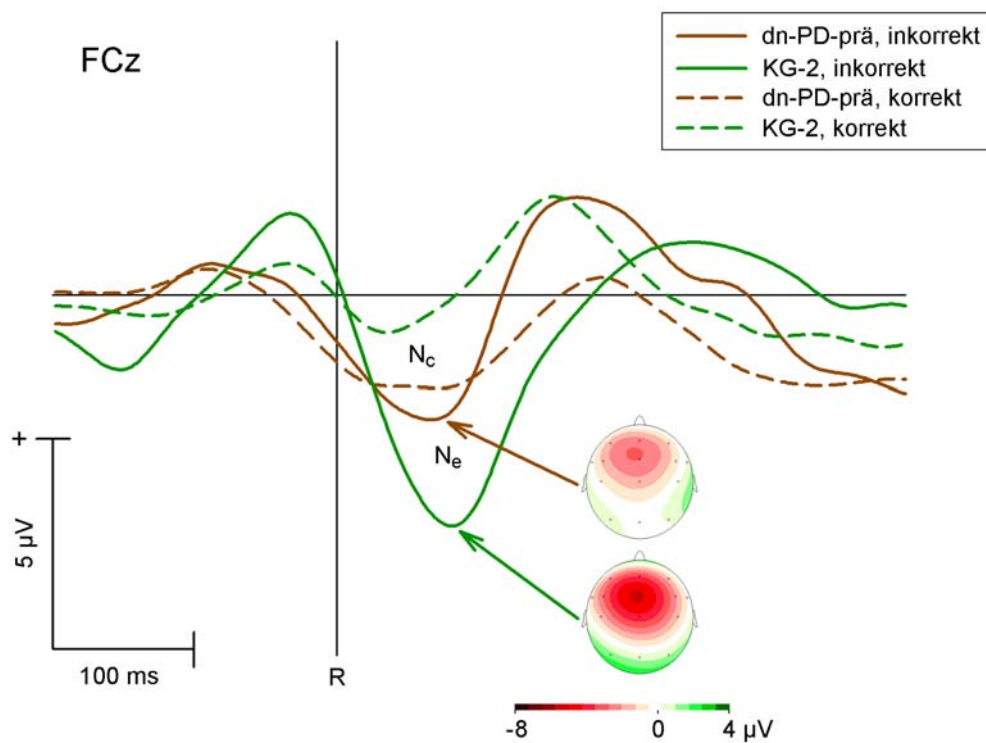
Nach der Erstmedikation war die  $N_e$  ( $-7.0 \mu\text{V}$ ) numerisch größer als vor der Erstmedikation ( $-6.2 \mu\text{V}$ ), während die  $N_c$  vor der Erstmedikation ( $-4.2 \mu\text{V}$ ) numerisch größer als nach der Erstmedikation ( $-3.3 \mu\text{V}$ ) war. Die Interaktion Medikation x Korrektheit auf die Amplitude wurde jedoch nicht signifikant:  $F(1,14) = 3.007$ ,  $p = 0.105$ . Die ANOVA zeigte keinen signifikanten Einfluss der Faktoren Korrektheit und Medikation und keine Interaktion der beiden Faktoren im Hinblick auf die Latenz.

Die in Abbildung 14 dargestellten Spannungsverteilungen über dem Skalp für beide Messzeitpunkte der de novo PD-Patienten verdeutlichen wiederum die fronto-zentrale Negativierung zum Zeitpunkt der maximalen  $N_e$ -Amplituden.

Die reaktionsbezogen gemittelten EKPs der inkorrekten und korrekten Durchgänge der de novo PD-Patienten (vor Erstmedikation) und der altersadjustierten Kontrollgruppe (KG-2) sind in Abbildung 15 dargestellt. Die  $N_e$ -Amplitude der de novo Patienten ( $-6.2 \mu\text{V}$ ) ist im Vergleich zur  $N_e$ -Amplitude der Kontrollgruppe ( $-10.1 \mu\text{V}$ ) reduziert, während es sich bei der Amplitude der  $N_c$  umgekehrt verhält (dn-PD vor Erstmedikation:  $-4.2 \mu\text{V}$ , KG-2:  $-2.6 \mu\text{V}$ ).

Die ANOVA ergab zunächst einen signifikanten Haupteffekt Korrektheit ( $F(1,28) = 39.036$ ,  $p < 0.001$ ) auf die Amplitude. Der Zwischensubjekteffekt (Faktor Gruppe) auf die Amplitude wurde nicht signifikant:  $F(1,28) = 1.935$ ,  $p = 0.175$ . Eine signifikante Interaktion Gruppe x Korrektheit ( $F(1,28) = 12.688$ ,  $p = 0.001$ ) ist dadurch zu erklären, dass die  $N_e$ -Amplitude der Kontrollgruppe signifikant größer als die  $N_e$ -Amplitude der de novo Patienten vor der Erstmedikation war ( $F(1,28) = 8.467$ ,  $p = 0.007$ ) und die Unterschiede der  $N_c$ -Amplitude das statistische Signifikanzniveau verfehlten:  $F(1,28) = 3.013$ ,  $p = 0.094$ .

Die statistische Prüfung der Effekte der Faktoren Korrektheit und Gruppe auf die Latenz erbrachte einen Haupteffekt Korrektheit:  $F(1,28) = 13.274$ ,  $p = 0.001$ , der aus der Differenz der mittleren  $N_e$ - und  $N_c$ -Latenz (32 ms) resultierte. Der Haupteffekt Gruppe auf die Latenz war statistisch nicht bedeutsam.



**Abbildung 15:** Reaktionsbezogen gemittelte Grand Averages der de novo PD-Patienten vor Erstmedikation (dunkelbraun = dn-PD-prä) und der Kontrollgruppe-2 (grün = KG-2) für inkorrekte (durchgezogene Linien = N<sub>e</sub>) und für korrekte Durchgänge (gestrichelte Linien = N<sub>c</sub>), abgeleitet an der Elektrode FCz. R indiziert den Zeitpunkt der Reaktion. Die mittleren Spannungs-Orts-Diagramme der inkorrekten Durchgänge, zum Zeitpunkt der jeweiligen N<sub>e</sub>-Amplitudenmaxima, sind getrennt für dn-PD-prä (oben) und KG-2 (unten) abgebildet.

Obwohl die N<sub>e</sub>-Latenz der de novo Patienten (61.3 ms) im Vergleich zur N<sub>e</sub>-Latenz der Kontrollgruppe (86.7 ms) verkürzt war und umgekehrt die N<sub>c</sub>-Latenz der de novo Patienten (45.2 ms) im Vergleich zur N<sub>c</sub>-Latenz der Kontrollgruppe (39.2 ms) verzögert, erreichte die Interaktion Gruppe x Korrektheit statistisch kein signifikantes Niveau:  $F(1,28) = 3.222$ ,  $p = 0.083$ .

Die Topografie der N<sub>e</sub> wird durch die Spannungs-Orts-Diagramme in Abbildung 15 für die de novo PD-Patienten vor Erstmedikation und die entsprechende gesunde Kontrollgruppe verdeutlicht: Wiederum zeigt sich eine Negativität über der fronto-zentralen Elektrode, die mit der jeweiligen N<sub>e</sub> korrespondiert.

Tabelle 17 liefert eine detaillierte Übersicht der Amplituden- und Latenzmittelwerte der N<sub>e</sub> und N<sub>c</sub> mit den jeweiligen Standardabweichungen in Klammern für alle Gruppen und den Faktor Medikation bei den Patientengruppen.

**Tabelle 17: Mittlere  $N_e$ - und  $N_c$ -Amplituden (in  $\mu V$ ) und -Latenzen (in ms) für alle Gruppen und der Faktor Medikation bei den Patienten. Standardabweichungen in Klammern.**

Gruppe	$N_e$		$N_c$	
	Amplitude	Latenz	Amplitude	Latenz
med-PD (N = 18)				
off-Medikation-Tag	-5.4 ( $\pm 3.1$ )	82.1 ( $\pm 33.1$ )	-2.9 ( $\pm 2.2$ )	67.6 ( $\pm 43.4$ )
on-Medikation-Tag	-6.2 ( $\pm 3.9$ )	84.6 ( $\pm 37.2$ )	-2.4 ( $\pm 1.7$ )	75.0 ( $\pm 32.5$ )
KG-1 (N = 18)	-9.1 ( $\pm 4.2$ )	100.1 ( $\pm 31.3$ )	-3.1 ( $\pm 1.9$ )	73.4 ( $\pm 47.1$ )
Junge Probanden (N = 20)	-12.9 ( $\pm 5.6$ )	60.6 ( $\pm 16.6$ )	-3.3 ( $\pm 3.2$ )	62.5 ( $\pm 30.3$ )
dn-PD (N = 15)				
vor Erstmedikation	-6.2 ( $\pm 3.4$ )	61.3 ( $\pm 34.1$ )	-4.2 ( $\pm 2.2$ )	45.2 ( $\pm 29.6$ )
nach Erstmedikation	-7.0 ( $\pm 4.0$ )	68.1 ( $\pm 27.8$ )	-3.3 ( $\pm 1.3$ )	63.6 ( $\pm 44.6$ )
KG-2 (N = 15)	-10.1 ( $\pm 3.9$ )	86.7 ( $\pm 45.3$ )	-2.6 ( $\pm 2.6$ )	39.2 ( $\pm 22.7$ )

Um mögliche Zusammenhänge zwischen der Amplitude der Fehlernegativität und neuropsychologischen Testvariablen nachzuweisen, wurden Korrelationsberechnungen durchgeführt.

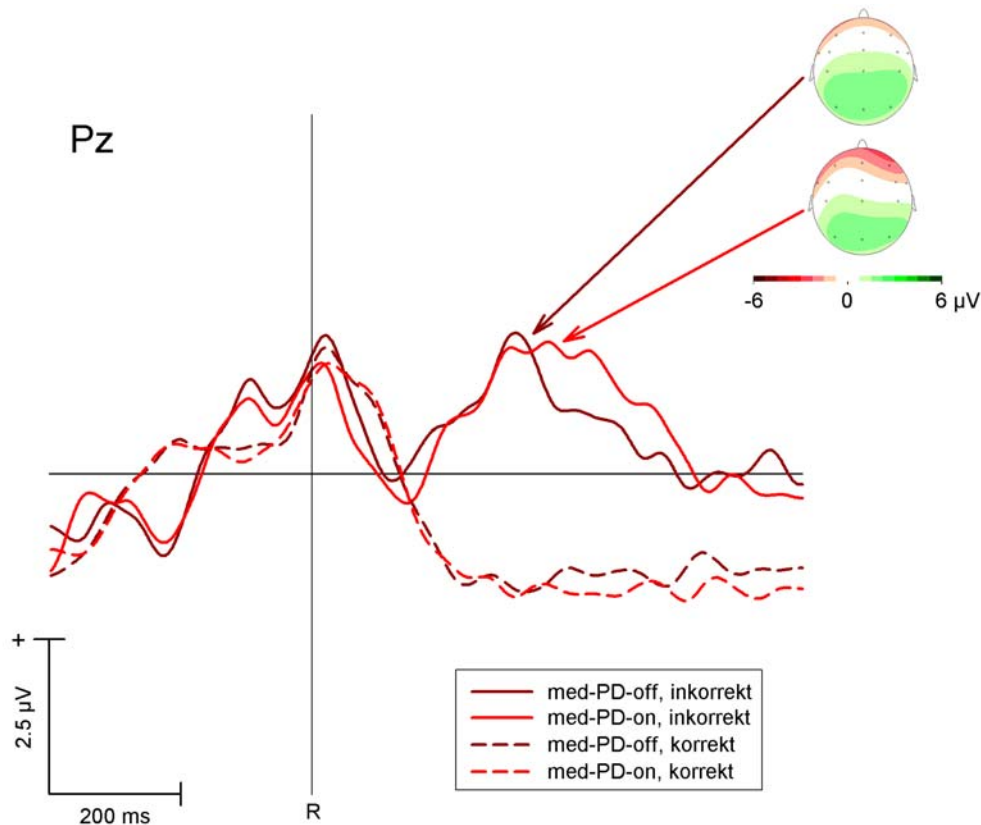
Bei den de novo PD-Patienten war die Korrelation zwischen dem BDI-Summenscore und der  $N_e$ -Amplitude signifikant ( $r = -.623$ ,  $p < .05$ ). Das heißt, eine größere  $N_e$ -Amplitude (Negativierung) ging bei den de novo Patienten mit einem größeren BDI-Summenwert einher. Alle weiteren Korrelationsberechnungen ergaben keine signifikanten Ergebnisse (alle  $p > .05$ ). Auch ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen der  $N_e$ -Amplitude bei den PD-Patienten und der Ausprägung der motorischen Symptomatik (UPDRS) nachweisen.

### 2.3.3.2 Die Fehlerpositivität

Die Fehlerpositivität ( $P_e$ ), die nach inkorrekten Reaktionen und die späte post-response Negativierung, die nach korrekten Reaktionen auftrat, waren nicht immer klar erkennbar und oft schwer von anderen Auslenkungen der Ableitung zu unterscheiden. Daher wurde die mittlere Abweichung von der Baseline an den Elektroden Cz und Pz über einen Zeitbereich von 200 ms bis 500 ms nach der Reaktion jeweils für inkorrekte und korrekte Reakti-

onen ermittelt. Die Fehlerpositivität zeigte sich aber für alle Gruppen (dn-PD, med-PD, KG-1, KG-2, junge Probanden) in einer größeren positiven Auslenkung über dem parietalen Kortex (Pz) im Vergleich zur Cz-Elektrode: Faktor Elektrode  $F(1,81) = 15.403$ ,  $p < 0.001$ . Das mittlere Potenzial betrug an Pz  $3.07 \mu\text{V}$  und an Cz  $1.73 \mu\text{V}$ .

Der Faktor Gruppe war mit  $F(4,81) = 3.715$ ,  $p < 0.008$  statistisch signifikant, die Interaktion Elektrode x Gruppe dagegen nicht ( $F(4,81) = 1.923$ ,  $p = 0.114$ ). Die weitere Analyse und die folgenden Abbildungen berücksichtigen daher ausschließlich die Ableitungen der parietalen Pz-Elektrode.



**Abbildung 16:** Reaktionsbezogen gemittelte Grand Averages der medizierten PD-Patienten für die off-Medikation-Phase (dunkelrot = med-PD-off) und die on-Medikation-Phase (hellrot = med-PD-on) für inkorrekte (durchgezogene Linien =  $P_e$ ) und für korrekte Durchgänge (gestrichelte Linien), abgeleitet an der Elektrode Pz. R indiziert den Zeitpunkt der Reaktion. Die mittleren Spannungs-Orts-Diagramme der inkorrekten Durchgänge, im Zeitbereich von 200 ms-500 ms, bezogen auf den Zeitpunkt der Reaktion, sind getrennt für med-PD-off (oben) und med-PD-on (unten) abgebildet.

Abbildung 16 zeigt die reaktionsbezogen gemittelten EKP-Verläufe der medizierten PD-Patienten, getrennt für die beiden Messzeitpunkte (off- vs. on-Medikation-Phase, Faktor Medikation) und für inkorrekte ( $P_e$ ) und korrekte Durchgänge (Faktor Korrektheit) an der Elektrode Pz. Im Kurvenverlauf ist ein deutlicher Unterschied in Abhängigkeit von der Korrektheit der Reaktion, der sich ca. 200 ms bis 500 ms nach der Reaktion manifestiert, zu beobachten. Dieser Unterschied besteht in einer Positivierung bei inkorrekten im Vergleich zu korrekten Reaktionen.

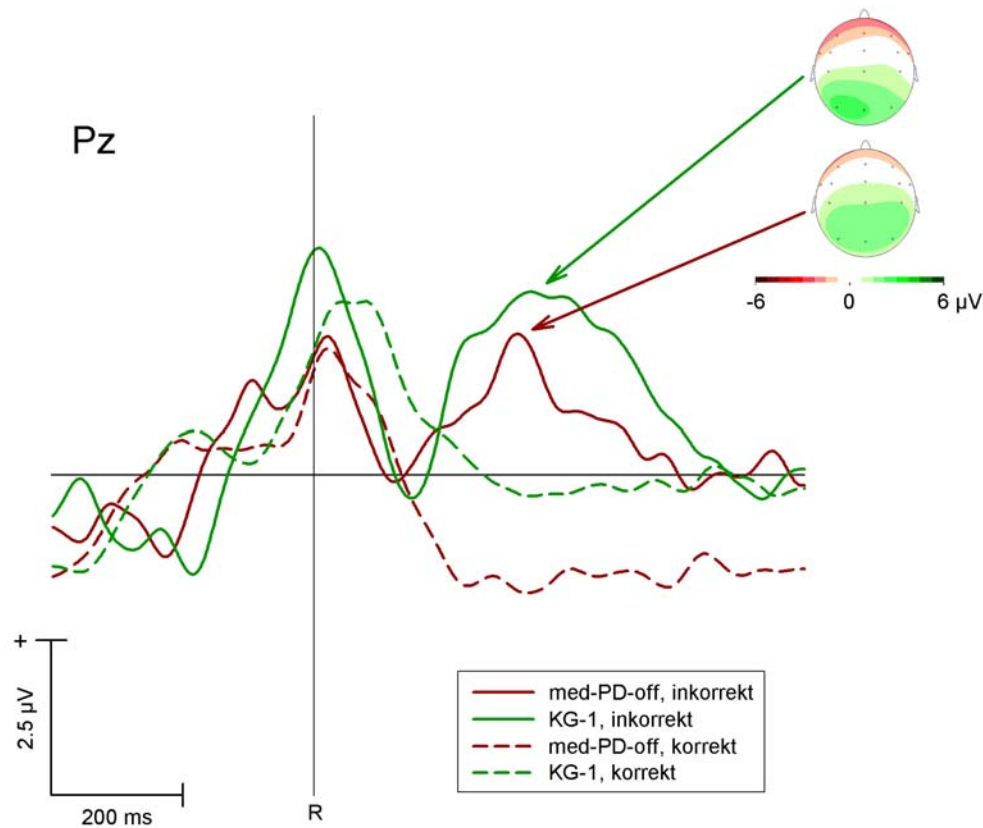
Die mittlere Abweichung von der Baseline betrug nach inkorrekten Reaktionen  $1.4 \mu\text{V}$ , die nach korrekten Reaktionen  $-1.74 \mu\text{V}$ . Die statistische Absicherung erbrachte einen signifikanten Haupteffekt Korrektheit:  $F(1,17) = 16.778$ ,  $p = 0.001$ .

Die Medikation hatte keinen signifikanten Einfluss. Die mittlere  $P_e$  im Zeitfenster von 200 ms bis 500 ms betrug in der off-Medikation-Phase  $1.2 \mu\text{V}$  und in der on-Medikation-Phase  $1.6 \mu\text{V}$ . Die mittlere Abweichung nach korrekten Reaktionen betrug in der off-Medikation-Phase  $-1.7 \mu\text{V}$  und in der on-Medikation-Phase  $-1.8 \mu\text{V}$ . Auch die Interaktion Korrektheit x Medikation erreichte das Signifikanzniveau nicht.

Die Spannungs-Orts-Diagramme in Abbildung 16 veranschaulichen die topografische Verteilung der  $P_e$  für die medizierten PD-Patienten. In dem gewählten Zeitbereich von 200 ms bis 500 ms, bezogen auf den Zeitpunkt der Reaktion, ist für beide Messzeitpunkte eine parietale Positivierung (grün) zu erkennen.

In Abbildung 17 sind die EKPs nach korrekten und inkorrekten Reaktionen getrennt für die medizierten PD-Patienten in der off-Medikation-Phase und der entsprechenden Kontrollgruppe (KG-1) dargestellt. Ein Vergleich der EKPs in Abhängigkeit von der Korrektheit der Reaktion lässt wiederum im Zeitbereich von 200 ms bis 500 ms einen unterschiedlichen Kurvenverlauf erkennen, der sich statistisch als signifikant erweist (im Mittel  $1.82 \mu\text{V}$  nach inkorrekten Reaktionen und  $-0.90 \mu\text{V}$  nach korrekten Reaktionen):  $F(1,34) = 28.864$ ,  $p < 0.001$ .

Der Vergleich der PD-Patienten (off-Medikation) mit den Kontrollprobanden zeigte eine numerisch reduzierte  $P_e$  (med-PD-off:  $1.21 \mu\text{V}$ , KG-1:  $2.43 \mu\text{V}$ ) und eine größere mittlere Negativierung nach korrekten Reaktionen (med-PD-off:  $-1.67 \mu\text{V}$ , KG-1:  $-0.13 \mu\text{V}$ ). Statistisch war der Gruppenunterschied jedoch nicht bedeutsam:  $F(1,34) = 2.516$ ,  $p = 0.122$ . Auch lag keine Interaktion der Faktoren Gruppe und Korrektheit vor ( $F < 1$ ).

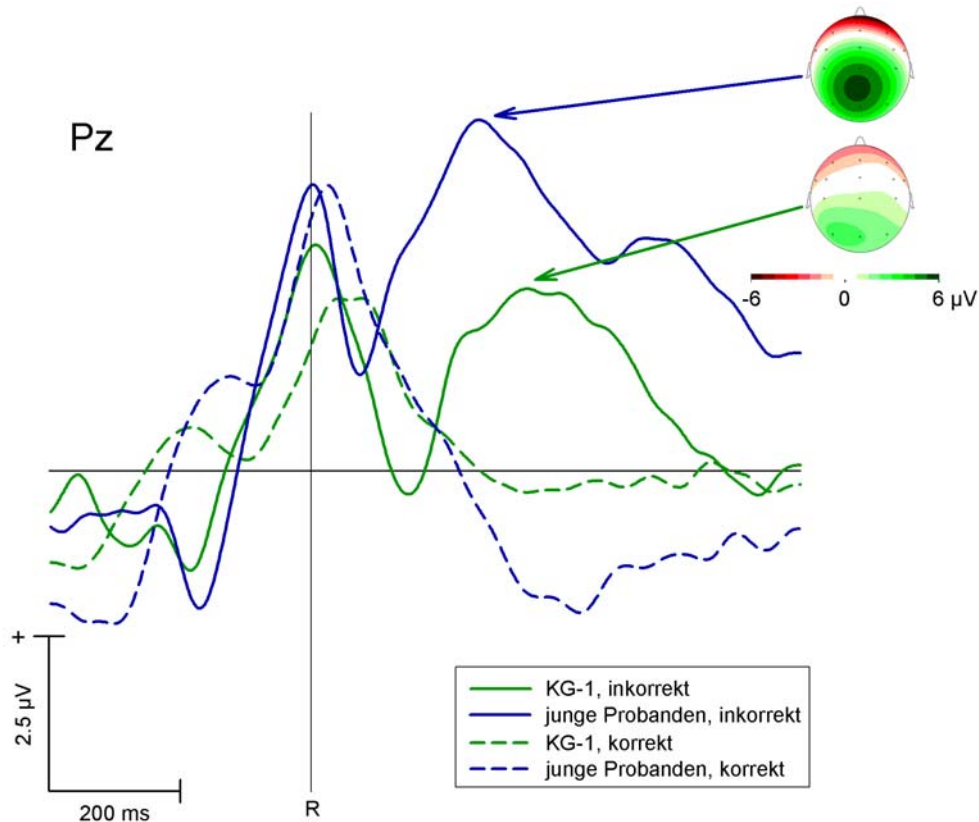


**Abbildung 17:** Reaktionsbezogen gemittelte Grand Averages der medizierten PD-Patienten in der off-Medikation-Phase (dunkelrot = med-PD-off) und der Kontrollgruppe-1 (grün = KG-1) für inkorrekte (durchgezogene Linien =  $P_e$ ) und für korrekte Durchgänge (gestrichelte Linien), abgeleitet an der Elektrode Pz. R indiziert den Zeitpunkt der Reaktion. Die mittleren Spannungs-Orts-Diagramme der inkorrekten Durchgänge, im Zeitbereich von 200 ms-500 ms, bezogen auf den Zeitpunkt der Reaktion, sind getrennt für KG-1 (oben) und med-PD-off (unten) abgebildet.

Die mittleren Spannungs-Orts-Diagramme der inkorrekten Durchgänge für das Zeitfenster 200 ms bis 500 ms nach der Reaktion zeigen in Abbildung 17 unterschiedliche Topografien. Für beide Gruppen ist zwar eine deutliche parietale Positivität zu beobachten, die sich jedoch für die gesunde Kontrollgruppe (KG-1) eher links-lateralisiert zeigt.

Die reaktionsbezogen gemittelten Kurvenverläufe für korrekte und inkorrekte Reaktionen der jüngeren und älteren Probanden sind in Abbildung 18 dargestellt. Der Vergleich der EKPs für inkorrekte (im Mittel  $3.32 \mu\text{V}$ ) und korrekte (im Mittel  $-0.95 \mu\text{V}$ ) Durchgänge erbrachte einen signifikanten Haupteffekt Korrektheit:  $F(1,36) = 89.838$ ,  $p < 0.001$ . Darüber hinaus ließ sich bei den jüngeren Probanden nach Fehlern eine deutlich größere Positivierung ( $4.20 \mu\text{V}$ ) im Vergleich zu den älteren Probanden (nach Fehlern:  $2.43 \mu\text{V}$ ) feststellen.



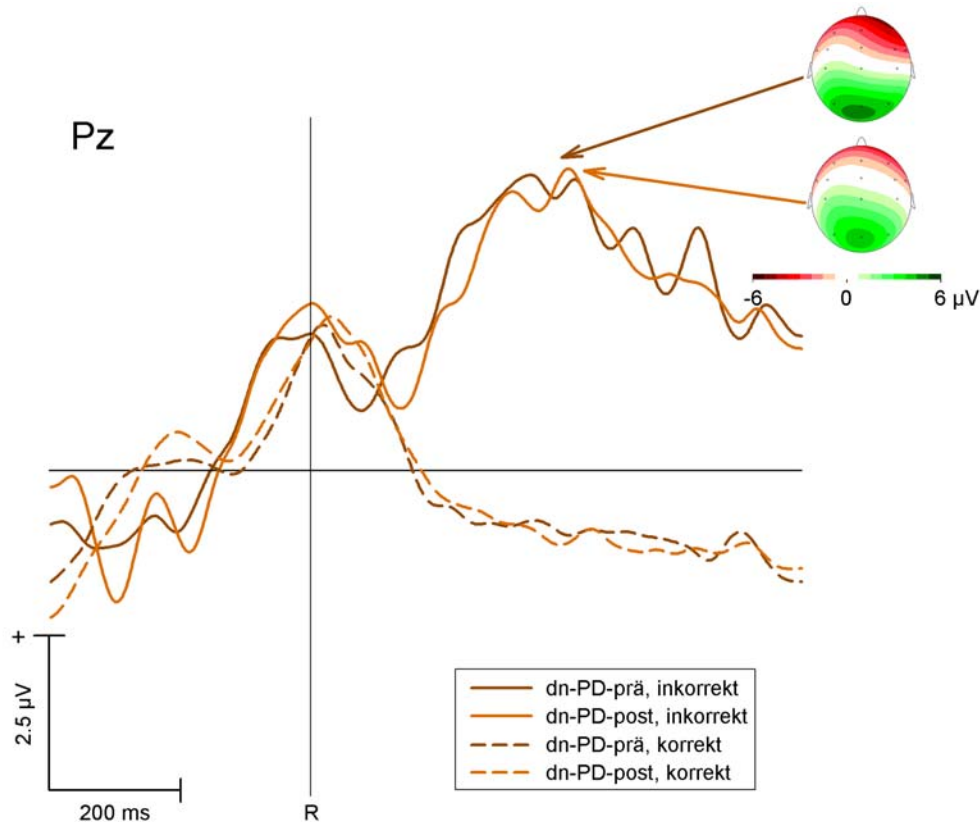


**Abbildung 18:** Reaktionsbezogen gemittelte Grand Averages der Kontrollgruppe-1 (grün = KG-1) und der jungen Probanden (blau) für inkorrekte (durchgezogene Linien =  $P_e$ ) und für korrekte Durchgänge (gestrichelte Linien), abgeleitet an der Elektrode Pz. R indiziert den Zeitpunkt der Reaktion. Die mittleren Spannungs-Orts-Diagramme der inkorrekten Durchgänge, im Zeitbereich von 200 ms-500 ms, bezogen auf den Zeitpunkt der Reaktion, sind getrennt für junge Probanden (oben) und KG-1 (unten) abgebildet.

Nach korrekten Reaktionen konnte eine stärkere mittlere Negativierung bei den Jüngeren ( $-1.77 \mu\text{V}$ ) im Vergleich zu den Älteren ( $-0.13 \mu\text{V}$ ) beobachtet werden. Die Interaktion Gruppe x Korrektheit war statistisch signifikant:  $F(1,36) = 14.275$ ,  $p = 0.001$ . Die  $P_e$  der Älteren war im Vergleich zur  $P_e$  der Jüngeren signifikant reduziert ( $F(1,36) = 4.88$ ,  $p < 0.034$ ); der Gruppenunterschied in den EKPs nach korrekten Reaktionen wurde nicht signifikant ( $F(1,36) = 3.00$ ,  $p = 0.092$ ) und der Haupteffekt Gruppe ebenfalls nicht ( $F < 1$ ).

Die Topografie der  $P_e$  zeigt in Abbildung 18 für die jungen Probanden ein klares zentro-parietales Maximum, welches symmetrisch zu Mittellinie liegt.

In Abbildung 19 sind die reaktionsbezogen gemittelten EKPs für korrekte und inkorrekte Durchgänge (Faktor Korrektheit) der de novo PD-Patienten getrennt für die Messungen vor und nach Erstmedikation (prä vs. post, Faktor Medikation) dargestellt.

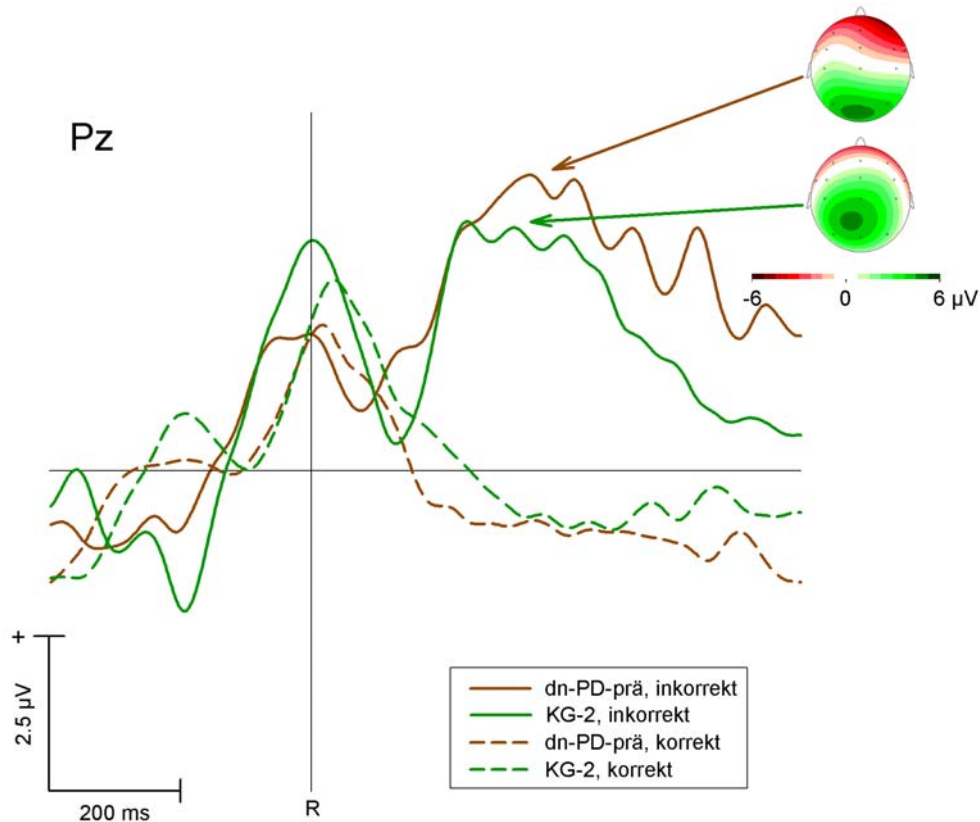


**Abbildung 19:** Reaktionsbezogen gemittelte Grand Averages der de novo PD-Patienten vor Erstmedikation (dunkelbraun = dn-PD-prä) und nach Erstmedikation (hellbraun = dn-PD-post) für inkorrekte (durchgezogene Linien =  $P_e$ ) und für korrekte Durchgänge (gestrichelte Linien), abgeleitet an der Elektrode Pz. R indiziert den Zeitpunkt der Reaktion. Die mittleren Spannungs-Orts-Diagramme der inkorrekten Durchgänge, im Zeitbereich von 200 ms-500 ms, bezogen auf den Zeitpunkt der Reaktion, sind getrennt für dn-PD-prä (oben) und dn-PD-post (unten) abgebildet.

Es zeigen sich zunächst wieder unterschiedliche Kurvenverläufe in Abhängigkeit von der Korrektheit der Reaktion. Im Mittel betrug die Positivierung nach inkorrekten Reaktionen  $4.07 \mu\text{V}$  und die mittlere Negativierung nach korrekten Reaktionen  $-0.91 \mu\text{V}$ . Der Haupteffekt Korrektheit war signifikant:  $F(1,14) = 38.735$ ,  $p < 0.001$ .

Weiterhin lässt sich in Abbildung 19 beobachten, dass der Faktor Medikation fast keinen Einfluss auf die Kurvenverläufe 200 ms nach der Reaktion hat. Die EKPs vor vs. nach Erstmedikation unterscheiden sich weder nach Fehlern noch nach korrekten Reaktionen ( $F < 1$ ). Auch die Interaktion Korrektheit x Medikation erreichte keine statistische Signifikanz ( $F < 1$ ).

Die Spannungs-Orts-Diagramme in Abbildung 19 veranschaulichen die topografische Verteilung der  $P_e$  für die de novo PD-Patienten. Für beide Messzeitpunkte ist eine zur Mittellinie symmetrische, parietale Positivierung mit dem Zentrum über Pz zu beobachten.



**Abbildung 20:** Reaktionsbezogen gemittelte Grand Averages der de novo PD-Patienten vor Erstmedikation (dunkelbraun = dn-PD-prä) und der Kontrollgruppe-2 (grün = KG-2) für inkorrekte (durchgezogene Linien =  $P_e$ ) und für korrekte Durchgänge (gestrichelte Linien), abgeleitet an der Elektrode Pz. R indiziert den Zeitpunkt der Reaktion. Die mittleren Spannungs-Orts-Diagramme der inkorrekten Durchgänge, im Zeitbereich von 200 ms-500 ms, bezogen auf den Zeitpunkt der Reaktion, sind getrennt für dn-PD-prä (oben) und KG-2 (unten) abgebildet.

Um einen Vergleich zwischen de novo PD-Patienten vor Erstmedikation und der entsprechenden Kontrollgruppe (KG-2) zu ermöglichen, sind in Abbildung 20 die Grand Averages für inkorrekte und korrekte Durchgänge dargestellt. Hier zeigte sich für den Faktor Korrektheit eine mittlere Positivierung nach inkorrekten Reaktionen von  $3.82 \mu\text{V}$  und nach korrekten Reaktionen eine mittlere Negativierung von  $-0.73 \mu\text{V}$ . Der Haupteffekt Korrektheit war signifikant:  $F(1,28) = 90.097$ ,  $p < 0.001$ .

Die mittlere Positivierung nach Fehlern betrug für die de novo Patienten  $4.19 \mu\text{V}$  und für die Kontrollgruppe  $3.45 \mu\text{V}$ ; die mittlere Negativierung nach korrekten Reaktionen betrug  $-0.885 \mu\text{V}$  für die de novo Patienten und  $-0.566 \mu\text{V}$  für die Kontrollgruppe. Die ANOVA ergab weder einen signifikanten Haupteffekt Gruppe noch eine signifikante Interaktion Gruppe x Korrektheit ( $F < 1$ ).

Die mittleren Spannungs-Orts-Diagramme der inkorrekten Durchgänge für das Zeitfenster 200 ms bis 500 ms nach der Reaktion zeigen in Abbildung 20 unterschiedliche Topografien für die  $P_e$ . Für die gesunde Kontrollgruppe (KG-2) ist eine deutliche Positivität über dem zentro-parietalen Kortex zu beobachten, die maximale Positivierung zeigt sich für die KG-2, wie bereits weiter oben bei der ersten gesunden Kontrollgruppe (KG-1, s. Abbildungen 17 und 18), eher links-lateralisiert.

Insgesamt lässt sich bezüglich der elektrophysiologischen Ergebnisse über alle Gruppen und den Faktor Medikation hinweg ein konsistent signifikanter Effekt der Korrektheit der Reaktion beobachten. Die Kurvenverläufe der EKPs nach Fehlern ( $N_e$  und  $P_e$ ) unterscheiden sich deutlich von denen nach korrekten Reaktionen ( $N_c$  und die späte post response Negativierung nach korrekten Reaktionen).

Im Altersvergleich der gesunden Probanden war eine signifikant reduzierte  $N_e$ -Amplitude der älteren im Vergleich zu den jüngeren Probanden zu verzeichnen. Darüber hinaus wiesen sowohl die medizierten als auch die de novo PD-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollgruppen signifikant reduzierte  $N_e$ -Amplituden auf.

Der Status der Medikation bei den Patienten hatte, wie bei den Verhaltensdaten, weder für die medizierten noch für die de novo PD-Patienten einen signifikanten Einfluss auf die erhobenen EKP-Komponenten.

Gruppenunterschiede im Hinblick auf die  $P_e$  waren, trotz numerischer Unterschiede, nur im Altersvergleich festzustellen: Gesunde Ältere wiesen im Vergleich zu Jüngeren eine verringerte  $P_e$  auf.

## 2.4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, durch die Analyse der verschiedenen Prozesse der Handlungsüberwachung, einen Beitrag zum Verständnis der normalen Fehlerverarbeitungs-funktionen und deren Veränderungen, die durch die Parkinson-Krankheit verursacht werden, zu leisten. Darüber hinaus sollte der Einfluss der Antiparkinson-Medikation und der Effekt des Alters untersucht werden.

Zu diesem Zweck wurden zum einen bereits stabil medizierte Patienten in der relativen off-Medikation-Phase und on-Medikation-Phase, zum anderen de novo PD-Patienten vor und nach Beginn der Erstmedikation untersucht. Zu allen Patienten wurden gesunde Kontrollpersonen parallelisiert und mit der gleichen Methodik gemessen. Zusätzlich wurde eine Gruppe junger Probanden erfasst, um normale alterbedingte Veränderungen der Fehlerverarbeitung zu diskriminieren.

Um den zur Untersuchung von Fehlerverarbeitungsprozessen ausreichenden Anteil von Fehlern zu gewährleisten, wurde eine modifizierte Flanker-Aufgabe (Kopp et al., 1996a) mit Zeitdruck eingesetzt und während der Aufgabenbearbeitung das EEG abgeleitet.

Die im vorangegangenen Kapitel dargestellten Ergebnisse werden im Folgenden kurz zusammengefasst und anschließend in Relation zu den im Theorieteil dargestellten Befunden aus der Literatur gesetzt und einer kritischen Einschätzung unterzogen. Zunächst werden die neuropsychologischen Testergebnisse, danach die Effekte der experimentellen Manipulation auf die Verhaltensmaße und auf die elektrophysiologischen Ergebnisse diskutiert.

### 2.4.1 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass es mit der verwendeten Anordnung gelungen ist, SRC-Effekte, von denen in der Literatur berichtet wird, zu induzieren. Irrelevante Richtungsinformation, die nicht mit der geforderten Reaktion übereinstimmte, führte zu einer Verlängerung der korrekten Reaktionszeit und zu einer höheren Fehlerrate.

Signifikant kürzere korrekte Reaktionszeiten wurden bei den Jüngeren im Altersvergleich und bei de novo Patienten vor Erstmedikation gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt.

Bezüglich der Fehlerraten zeigten sich keine bedeutsamen Gruppenunterschiede im Vergleich PD-Patienten vs. gesunde Kontrollprobanden; die Jüngeren machten jedoch signifikant mehr Fehler als die Älteren.

Hinsichtlich der Korrekturdaten wurden numerische Unterschiede verzeichnet: Jüngere wiesen im Vergleich zu Älteren und gesunde Ältere im Vergleich zu PD-Patienten verringerte Korrekturraten auf. Die Ergebnisse erreichten jedoch keine statistische Signifikanz.

Korrekte Reaktionen nach Fehlern waren langsamer (post error slowing) als nach korrekten Reaktionen. Die einzelnen Gruppen unterschieden sich allerdings nicht im Ausmaß der Reaktionsverlangsamung nach Fehlern.

Beide Patientengruppen zeigten eine deutliche Verbesserung der motorischen Symptomatik (UPDRS) unter Antiparkinson-Medikation. Dessen ungeachtet konnte weder für die schon stabil medizierten noch für die de novo PD-Patienten ein Einfluss des Faktors Medikation auf die Verhaltensdaten oder EKP-Komponenten dokumentiert werden.

Auf die erhobenen ereigniskorrelierten Potenziale wurde ein konsistent signifikanter Effekt der Korrektheit der Reaktion verzeichnet: Die Kurvenverläufe der EKPs nach Fehlern ( $N_e$  und  $P_e$ ) unterscheiden sich deutlich von denen nach korrekten Reaktionen ( $N_c$  und die späte Negativierung nach korrekten Reaktionen). Hinsichtlich der  $N_e$  und der  $P_e$  konnten differenzielle Einflüsse der Parkinson-Krankheit aufgezeigt werden. Die  $N_e$  war bei beiden Patientengruppen deutlich reduziert. Dagegen waren  $P_e$ -Gruppenunterschiede nur im Altersvergleich signifikant: Gesunde Ältere wiesen im Vergleich zu Jüngeren eine verringerte  $P_e$  auf. Darüber hinaus war die  $N_e$ -Amplitude der Älteren im Vergleich zu den Jüngeren signifikant reduziert.

## **2.4.2 Neuropsychologische, psychometrische und klinische Messungen**

Die eingesetzten Testverfahren dienten der Beschreibung und Sicherstellung der Vergleichbarkeit der Stichproben und der Kontrolle der in Kapitel 2.2.2.1 aufgeführten Ausschlusskriterien.

### **2.4.2.1 Depression**

Da subsyndromale depressive Zustände bei PD-Patienten relativ häufig auftreten (Marsh et al., 2006), wurde die depressive Symptomatik anhand des BDIs erhoben. Weder die medizierten PD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe noch die jüngeren im Vergleich zu den älteren Probanden wiesen hinsichtlich der Ausprägung im BDI bedeutsame Unterschiede auf. Bei den de novo Patienten zeigte sich jedoch ein signifikant höherer BDI-Wert im Vergleich zur altersadjustierten Kontrollgruppe (KG-2). Somit muss davon ausgegan-

gen werden, dass die depressiven Symptome in dieser Patientengruppe in stärkerem Ausmaß vorlagen, wenn auch die Summenwerte der einzelnen Patienten alle unter dem cut-off Wert von 18 lagen.

Möglicherweise waren die de novo Patienten durch die unlängst erhaltene Diagnose der Krankheit psychisch stärker belastet. Kurz vor dem ersten Untersuchungszeitpunkt war den Patienten die Diagnose mitgeteilt worden, was vermutlich nicht ohne Auswirkung auf die Gefühlslage geblieben war. Die BDI-Messwiederholung acht Wochen nach Erstmedikation der de novo Patienten zeigte jedoch keine Besserung der depressiven Symptomatik.

Die BDI-Ergebnisse der beiden Patientengruppen wurden jeweils mit den Ergebnissen der altersadjustierten Kontrollstichprobe und nicht mit Normstichproben verglichen. Diese Vorgehensweise birgt das Risiko in sich, dass auch in der Gruppe der gesunden älteren Probanden Beeinträchtigungen bestehen und daher statistisch keine Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe nachweisbar sind. Die Kontrollgruppe (KG-1) der medizierten PD-Patienten wies numerisch einen höheren Depressionsscore auf als die Kontrollgruppe (KG-2) der de novo Patienten (KG-1: 6.6 vs. KG-2: 2.5).

Das BDI beinhaltet Fragen zu subjektivem Empfinden hinsichtlich Veränderungen der körperlichen Attraktivität, Arbeitsfähigkeit und gesundheitlichen Sorgen. Möglicherweise beeinflusst die Parkinson-Krankheit unabhängig von einer Depression den Gesamtscore des BDI. Schlafstörungen, Müdigkeit und Gewichtsabnahme werden vielfach auch von nicht depressiven Parkinson-Patienten berichtet und können in Depressionsskalen zu falsch positiven Werten führen. Allerdings haben Levin et al. (1988) gezeigt, dass somatische Items eher mit Depression als mit motorischen Symptomen einhergehen, was die Autoren dahingehend interpretierten, dass das BDI einschließlich der somatischen Items ein reliables und valides Maß der Depression bei der Parkinson-Krankheit sei.

Der Einfluss der dopaminergen Therapie auf die Depression wird in der Literatur differenziert diskutiert. L-Dopa selbst führt nicht konsistent zu einer Reduktion der depressiven Symptomatik (Allain, Schuck, & Mauduit, 2000). L-Dopa scheint jedoch eine indirekte Auswirkung auf die Stimmungslage zu haben: Die Stimmung verbessert sich unter guter und verschlechtert sich unter schlechter Motilität (Richard, Justus, & Kurlan, 2001). Im Gegensatz zu L-Dopa gibt es bei bestimmten Dopaminagonisten experimentelle und klinische Hinweise auf eine antidepressive Wirkung (Corrigan et al., 2000; Lieberman, 2006; Maj et al., 2000).

Ein möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression ist eine rechtsseitige Betonung der motorischen Symptomatik bei Krankheitsbeginn (Klein et al., 2004; Leentjens, Lousberg, & Verhey, 2002). In der vorliegenden Untersuchung war die Seitenbetonung der Symptome in der Gruppe der de novo Patienten eher linksseitig: 10 Patienten wiesen eine linksseitige, 5 Patienten eine rechtsseitige Betonung auf (s. Tabelle 11).

Kontrovers bleibt die Diskussion darüber, ob Depressionen bevorzugt bei jüngeren (Klein et al., 2004; Schrag et al., 2003) oder älteren (Brand et al., 2007) PD-Patienten auftreten. In der vorliegenden Studie war die Gruppe der de novo Patienten im Mittel ca. fünf Jahre jünger als die der medizierten PD-Patienten. Nach Brown und Jahanshahi (1995) kann nicht von einem linearen Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und der depressiven Symptomatik ausgegangen werden. Depressive Symptome treten vielmehr besonders im Frühstadium und dann wieder im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf (Schrag, Jahanshahi, & Quinn, 2001).

#### **2.4.2.2 Intelligenz**

Für die Einschätzung der unterschiedlichen Entwicklungsverläufe von kognitiven Leistungen hat sich die Differenzierung zwischen kristalliner und fluider Intelligenz als hilfreich erwiesen (Horn & Cattell, 1967). Die kristalline Intelligenz charakterisiert das im Verlauf des Lebens erworbene Wissen um Fakten und Strategien. Sie spiegelt die Akkumulation von Lernerfahrungen wider und kann bis ins hohe Lebensalter zunehmen (Christensen et al., 2000). Die kognitive Alternsforschung konzentriert sich jedoch häufig auf alterskorrelierte Veränderungen der fluiden Intelligenz, der Fähigkeit, neue Problemstellungen zu lösen und sich neuen Situationen anzupassen. Verschiedene Studien belegen insbesondere ab dem sechsten Lebensjahrzehnt eine Abnahme der fluiden Intelligenz (Salthouse, 1996b; Verhaeghen & Salthouse, 1997).

Um das kognitive Intelligenzniveau aller Studienteilnehmer, insbesondere jedoch um die Patienten- und alteradjustierten Probandengruppen bezüglich des (prämorbid) kognitiven Intelligenzniveaus zu vergleichen, wurde in der vorliegenden Untersuchung der MWT-B (Lehrl, 1977) durchgeführt. Als Instrument zur Detektion eines lückenhaften versus intakten Wortschatzes misst der MWT-B eine relativ abbauresistente kognitive Funktion. Der Grundgedanke des MWT-B besteht darin, dass der Wortschatz als Maß der kristallinen Intelligenz von einer krankheitsbedingten Verschlechterung der kognitiven Funktionen nicht betroffen ist und somit zur Abschätzung des prämorbid Intelligenzniveaus genutzt



werden kann, da die allgemeine Intelligenz einen Einfluss auf die Entwicklung des Wortschatzes hat (Lehrl, Triebig, & Fischer, 1995). Allerdings ist ein deutlicher Einfluss des Alters auf die Leistung zu erwarten, weil der Wortschatz mit dem Alter anwächst. Dies wurde auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigt: Während keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden PD-Patientengruppen und den jeweiligen gesunden Kontrollgruppen bzgl. der Leistungen im MWT-B verzeichnet wurden, zeigten die gesunden Älteren im Vergleich zu den Jüngeren eine signifikant bessere Leistung.

Im Gegensatz dazu konnten im Leistungsprüfsystem (LPS, Sturm et al., 1993), ein weiteres von allen Teilnehmern ausgeführtes Intelligenzverfahren zur Erfassung der intellektuellen Leistungsfähigkeit, die Jüngeren im Vergleich zu den gesunden Älteren signifikant bessere Ergebnisse erzielen. Für Horn (1983) ist das „Denktempo der Hauptfaktor intellektueller Fähigkeit“ und alle Aufgaben im LPS sind unter Zeitdruck zu bearbeiten. Die Patientengruppen hingegen unterschieden sich im LPS im Vergleich zu den gesunden Älteren wiederum nicht bedeutsam, was für eine vergleichbar ähnliche Ausgangslage bezüglich des allgemeinen Intelligenzniveaus spricht.

#### **2.4.2.3 Exekutivfunktion**

Die exekutiven Funktionen werden bei Parkinson-Patienten beständig als defizitär beschrieben (Lange et al., 2003; Owen, 2004; Zgaljardic et al., 2003). Der WCST stellt besondere Anforderungen an exekutive Funktionen und Arbeitsgedächtnis. In den erhobenen WCST-Maßen der vorliegenden Untersuchung: Gesamtfehler, Perseverationsfehler, Anzahl der Durchgänge bis zur Vervollständigung der ersten Kategorie und die Anzahl erfüllter Kategorien zeigten beide Patientengruppen im Vergleich zu den altersadjustierten Kontrollgruppen numerisch schlechtere Leistungen. Die Unterschiede wurden jedoch nur für den Vergleich der medizierten PD-Patienten vs. Kontrollgruppe in der Vervollständigung der ersten Kategorie bedeutsam. In allen weiteren WCST-Bereichen wiesen beide untersuchten Patientengruppen, im Gegensatz zu den in der einschlägigen Literatur berichteten Defiziten, keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollprobanden auf.

Des Weiteren wurden exekutive Funktionen, die selbstgesteuerte Wortgenerierung und die kognitive Flexibilität mit den Subtests „Wortflüssigkeit“ des LPS erhoben. Auch hier zeigten die untersuchten Patienten gegenüber den Kontrollgruppen keine verringerten Leistungen.

Die Verwendung des WCSTs in der Untersuchung von exekutiven Funktionen scheint nicht unproblematisch zu sein. Verschiedene Autoren bezweifeln die Differenzierungsfähigkeit, die Sensitivität, die Konsistenz und die Spezifität des WCSTs. Die Interpretation der WCST-Ergebnisse scheint schwierig, da zum einen unterschiedliche Prozesse für die Aufgabenlösung notwendig sind, und zum anderen nicht ausdrücklich geklärt ist, welche Variablen welche kognitive Funktion zu Grunde liegt (Jonides & Nee, 2005). Die Gewichtung der beteiligten Prozesse, wie die Aufrechterhaltung und Manipulation von Informationen oder die Erstellung und das Wechseln kognitiver Konzepte während der Bearbeitung des WCSTs bleibt demnach ungeklärt (Manoach, 2003). Weiterhin sind für die Bearbeitung des WCSTs nicht nur frontale sondern auch parietale Hirnstrukturen verantwortlich, die miteinander in enger Interaktion stehen (Matsui et al., 2006b; Nagahama et al., 2005). Die häufig in der Literatur berichteten schlechteren Leistungen der PD-Patienten im Vergleich zu Gesunden sind daher nicht unbedingt auf frontale Dysfunktionen zurückzuführen (Matsui et al., 2006a).

Die signifikant besseren WCST-Leistungen der Jüngeren im Altersvergleich der vorliegenden Studie stehen dagegen im Einklang mit Befunden zum Kategorienlernen, in denen sich eine Leistungsbeeinträchtigung im Alter zeigte (MacPherson et al., 2002; Racine et al., 2006).

#### **2.4.2.4 Motorische Untersuchung der PD-Patienten**

Zur Beurteilung der motorischen Symptomatik der PD-Patienten wurde in der vorliegenden Untersuchung die UPDRS (motor score) eingesetzt. Um untersucherabhängige Abweichungen der UPDRS-Einschätzungen zu vermeiden, wurde das Rating immer von demselben Untersucher durchgeführt.

Die motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit wurden durch die Medikation deutlich reduziert; dies konnte durch signifikant verringerte UPDRS-Werte nach Medikamenteneinnahme bei beiden Patientengruppen dokumentiert werden.

Das Patientenkollektiv der stabil medizierten PD-Patienten setzte sich aus Erkrankten zusammen, die auf Grund der unterschiedlichen Erkrankungsdauer und -stadien verschiedene Medikationsdauern aufwiesen. Die Erhebung der motorischen Symptomatik mittels UPDRS in dieser Patientengruppe am Tag der regulären Einnahme der Antiparkinson-Medikation (on-Medikation) zeigte eine deutliche Steigerung der motorischen Leistungsfähigkeit (on-Medikation: 10.8 vs. off-Medikation: 14.8). Ebenso konnte bei den de novo

Patienten acht Wochen nach regelmäßiger Antiparkinson-Medikation eine Verbesserung der motorischen Symptomatik verzeichnet werden (vor Erstmedikation: 12.7 vs. nach Erstmedikation: 8.7).

### 2.4.3 Verhaltensdaten

Die in dieser Studie erhobenen Verhaltensdaten sollen konkret hinsichtlich der in Kapitel 2.1.2 formulierten Fragestellungen bewertet werden:

- Kann auf der Verhaltensebene für alle Probanden ein signifikanter Effekt der experimentell induzierten Interferenz nachgewiesen werden?
- Sind für die PD-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollgruppen allgemeine Reaktionsverlangsamungen, erhöhte Fehlerraten sowie eingeschränkte Verhaltensanpassungen nach Fehlern nachweisbar?
- Wie wirkt sich die Medikation der PD-Patienten auf die Verhaltensdaten aus?
- Lassen sich altersassoziierte Veränderungen auf Verhaltensebene nachweisen?

#### 2.4.3.1 Kongruenz

Für die korrekten und inkorrekten Reaktionszeiten und die Fehlerraten wurden die Kongruenzeffekte gefunden, wie sie in dem verwendeten Flanker-Paradigma erwartet wurden. Inkongruente Reizanordnungen führten im Vergleich zu kongruenten Reizanordnungen zu einer starken Verlängerung der korrekten RT (um ca. 110 ms) und einer drastischen Erhöhung der Fehlerrate (um ca. 15 %). Ein Vergleich der RT-Ergebnisse mit der Fehlerrate zeigt, dass es sich hier nicht um einen Geschwindigkeits-Genauigkeitsaustausch (speed-accuracy tradeoff, SAT) handelt, der den Abgleich der Schnelligkeit vs. der Genauigkeit während einer Aufgabenbearbeitung beschreibt, d. h. eine Erhöhung der Geschwindigkeit geht auf Kosten der Genauigkeit und umgekehrt.

Die langsamen korrekten Reaktionen in inkongruenten Durchgängen sind nicht auf Grund besonders vorsichtigen Verhaltens mit weniger Fehlern zu Stande gekommen, und die schnellen korrekten Reaktionen in kongruenten Durchgängen sind nicht mit relativ vielen Fehlern zu erklären. Die korrekte Reaktionszeit nahm über die Stufen der Kongruenz zu ( $RT_{\text{kongruent}} < RT_{\text{inkongruent}}$ ). Der Kongruenzeffekt, d. h. der Unterschied der korrekten Bearbeitungszeit zwischen kongruenten und inkongruenten Durchgängen betrug über alle

Gruppen und über beide Messzeitpunkte der Patienten 111 ms. Die Fehlerrate nahm ebenfalls über die Stufen der Kongruenz zu ( $FR_{\text{kongruent}} < FR_{\text{NoGo}} < FR_{\text{inkongruent}}$ ).

Die Fehlerraten in der inkongruenten Bedingung waren im Vergleich zu den Fehlerraten in der kongruenten Bedingung für alle Untersuchungsgruppen und Messzeitpunkte der PD-Patienten signifikant höher, was die charakteristischen Befunde früherer Untersuchungen unter Einsatz des Flanker-Paradigmas widerspiegelt (Willemssen et al., 2004). Die Differenz der Fehlerrate zwischen inkongruenten und kongruenten Durchgängen betrug im Mittel 14.3 %.

Der Frage nach unterschiedlichen Fehlerarten in Abhängigkeit von der Ausprägung der Kompatibilität gingen Christ et al. (2000) nach. Die Autoren nehmen zwei voneinander unabhängige Fehlerarten an: Einen „generellen Fehler“, der sich im Falle kompatibler und langsamer inkompatibler Fehler zeigt. Als Ursache des „generellen Fehlers“ kann ein allgemeines Systemrauschen („noise“) angenommen werden, informationstheoretisch definiert als jede Störung der Informationsübertragung, die zu einer Herabsetzung der Signalerkennbarkeit führt (Christ, 2001). Mit der Bearbeitungszeit scheint auch die Auftretenswahrscheinlichkeit eines durch unspezifisches Rauschen verursachten Fehlers zu steigen. Daneben zeigt sich im Falle inkompatibler und schneller Reaktionen ein Fehler, der seiner Ursache wegen als „positionsverursachter Fehler“ bezeichnet wurde. Der „positionsverursachte Fehler“ ist durch die irrelevante inkompatible Reizposition verursacht und somit auf inkompatible (inkongruente) Bedingungen beschränkt (Christ et al., 2000).

Werden die Annahmen über die unterschiedlichen Ursachen von Fehlern in Abhängigkeit von der Kongruenz auf die hier verwendete Flanker-Aufgabe übertragen, so waren Fehler in kongruenten Durchgängen durch Rauschen und Fehler nach inkongruenten Reizen durch die intrinsische räumliche Information der Ablenkreize (Pfeilköpfe) verursacht (s. Kap. 1.3). Die Fehler in inkongruenten Durchgängen sind also nicht durch die wirkliche Position der Reize, sondern durch die Wirkung der intrinsischen Information in ihrem Hinweis auf eine Position (rechts oder links) verursacht.

Die Fehlerrate in der NoGo Bedingung (3.97 % über alle Gruppen und Messzeitpunkte der Patientengruppen) fällt dagegen wider Erwarten relativ gering aus. In den NoGo Durchgängen stellte der Zielreiz einen Kreis dar, der stets auch von Ablenkreizen flankiert wurde. Um Flanker-induzierte Fehler in NoGo Durchgängen zu provozieren, lag der Darbietungsbeginn der Flankierreize stets ebenfalls 100 ms vor der Präsentation des NoGo Zielreizes. Eine mögliche Erklärung für die relativ geringe Fehlerrate der NoGo Bedingung

könnte die für die Probanden relativ einfache Diskriminierung des Zielreizes (Kreis) im Vergleich zu den in 80 % der Durchgänge dargebotenen Pfeilköpfen als Zielreize sein.

Der Interferenzeffekt scheint demnach abhängig von Übereinstimmungen im dargebotenen Reizmaterial zu sein, d. h. die perzeptuelle Diskriminierbarkeit relevanter und irrelevanter Reize ist entscheidend. In Reizanordnungen werden Elemente mit ähnlichen Eigenschaften, wie in der vorliegenden Untersuchung die kongruente oder inkongruente Anordnung, als zusammengehörig wahrgenommen. Im Umkehrschluss werden Elemente, die sich in wichtigen Merkmalen unterscheiden, wie in der NoGo Reizanordnung ein Kreis flankiert von Pfeilköpfen, als voneinander unabhängig wahrgenommen (z. B. Wertheimer, 1923).

Übereinstimmend mit Untersuchungen zur Fehlerverarbeitung waren schnellere Reaktionszeiten in fehlerhaften Durchgängen im Vergleich zu korrekten Reaktionen zu verzeichnen (Falkenstein et al., 1991; Ito, 2004; Pailing et al., 2002; Rabbitt, 1966b). In Flanker-Aufgaben, in denen die inkongruenten Ablenkreize 100 ms vor Präsentation des Zielreizes die inkorrekten Reaktionen bewirken, wird der RT-Effekt noch verstärkt (Willemsen et al., 2004). Bezüglich der inkorrekten Reaktionszeiten fand weiterhin eine in der Literatur beschriebene typische Umkehrung des Kongruenzeffektes (Christ et al., 2000; Leuthold & Sommer, 1999) statt: Kongruente Durchgänge zeigten die längsten RTs, gefolgt von inkongruenten RTs, während Fehler in der NoGo Bedingung die kürzesten RTs zeigten.

Die von Leuthold und Sommer (1999) vorgeschlagene Erklärung zur Umkehrung des SRC-Effektes bei Fehlern beruht auf den Annahmen des „Modells der dimensionalen Überlappung“ (Ähnlichkeitsbeziehungen von Reiz und Reaktion) von Kornblum et al. (1990), welches postuliert, dass die „dimensionale Überlappung“ von Reiz- und Reaktionssets eine notwendige Voraussetzung für das Auftreten von SRC-Effekten ist. Demnach führt die Darbietung eines Reizes zur unmittelbaren automatischen Aktivierung der zum Reiz räumlich kompatiblen Reaktion. In einer kompatiblen Reizanordnung wird automatisch die korrekte Reaktion aktiviert und kann folglich schnell ausgeführt werden. Im inkompatiblen Fall wird jedoch die falsche Reaktion aktiviert; diese muss erst abgebrochen werden, bevor die korrekte Reaktion erfolgen kann (Kornblum et al., 1990).

Bei Fehlern in inkompatiblen Durchgängen wurde zuvor die falsche Reaktion vorbereitet und kann somit schneller ausgeführt werden. In kompatiblen Durchgängen wurde die (falsche) Reaktion nicht vorbereitet, was zu verzögerten Reaktionszeiten führt (Leuthold & Sommer, 1999).

### 2.4.3.2 Parkinson-Patienten und altersadjustierte Kontrollen

Sowohl die medizierten Patienten in der off-Medikation-Phase als auch de novo Patienten vor der Erstmedikation zeigten längere korrekte Reaktionszeiten als die jeweiligen Kontrollgruppen. Eine signifikante Verlangsamung korrekter Reaktionen ließ sich nur für den Vergleich zwischen den de novo Patienten und der Kontrollgruppe nachweisen. Die Differenz der mittleren korrekten Reaktionszeit der medizierten PD-Patienten vs. der altersadjustierten Kontrollen betrug 22 ms; die RT-Differenz zwischen de novo Patienten vor Erstmedikation und den altersadjustierten Kontrollen betrug 57 ms, was auf motorische Beeinträchtigungen bei den de novo Patienten hinweist. Diese Ergebnisse spiegeln somit die in der Literatur beschriebene RT-Verlangsamung bei PD-Patienten wider – obwohl für die medizierten Patienten in der off-Medikation nur numerisch.

Verschiedene Autoren konnten in Kompatibilitätsaufgaben jedoch auch schnellere Reaktionen bei PD-Patienten (unter niedrigem L-Dopa-Spiegel) gegenüber Gesunden nachweisen, was auf Defizite bei der Inhibitionskontrolle der Patienten zurückgeführt wurde (Praamstra & Plat, 2001; Stemmer et al., 2007). Die vorliegenden korrekten Reaktionszeitergebnisse bestätigen diese Befunde nicht, zumal für beide Patientengruppen keine wie in der Literatur beschriebene krankheitsbezogene Interferenzanfälligkeit (Praamstra et al., 1998; 1999; Wylie et al., 2005; 2009) gezeigt werden konnte. Der Interferenzeffekt, gemessen als RT-Verzögerung inkongruenter vs. kongruenter Durchgänge, betrug für die PD-Patienten am off-Medikation-Tag 109 ms und für die Kontrollgruppe 108 ms. Die de novo Patienten wiesen vor Erstmedikation einen Interferenzeffekt von 121 ms für die korrekte Reaktionszeit auf, die gesunde Kontrollgruppe zeigte einen Effekt von 114 ms. Bezüglich der korrekten Reaktionszeit war also der Interferenzeffekt ähnlich zwischen Patienten und Kontrollgruppen.

Diese Resultate stehen im Kontrast zu abgeschwächten Interferenzeffekten auf korrekte Reaktionszeiten bei unter Medikation gemessenen PD-Patienten in einer eigenen EKP-Studie (Falkenstein et al., 2006). Hier zeigte sich ein reduzierter Interferenzeffekt bei den PD-Patienten im Vergleich zu Gesunden. Möglicherweise sind die unterschiedlichen Befunde bzgl. des Interferenzeffektes auf die mildere Ausprägung der PD-Symptomatik der hier untersuchten Patientengruppen zurückzuführen. Der UPDRS (motor score) betrug für off-Medikation Patienten 14.8, für die on-Medikation Patienten 10.8 und für die de novo Patienten vor Erstmedikation 12.7 und nach Erstmedikation 8.7. Im Vergleich dazu wiesen die PD-Patienten der früheren Studie (Falkenstein et al., 2006) in der on-Medikation einen

mittleren UPDRS (motor score) von 25 auf, was auf eine wesentlich stärkere Ausprägung der Symptomatik des damalig untersuchten Patientenkollektivs schließen lässt. Dies würde dann jedoch nicht den von Praamstra et al. (1998) berichteten größeren Interferenzeffekt der PD-Patienten erklären, da dieses Patientenkollektiv einen in der off-Medikation gemessenen UPDRS (motor score) von 31 aufwies.

Diese widersprüchlichen Ergebnisse könnten auf Abweichungen der jeweils zu bearbeitenden Flanker-Aufgabe zurückgeführt werden, bspw. wurde der Zielreiz in der Aufgabe von Praamstra et al. (1998) von sechs Ablenkreizen flankiert. Eine abschließende Klärung der Frage, ob PD-Patienten einen größeren oder abgeschwächten Interferenzeffekt aufweisen, könnte unter Berücksichtigung der Heterogenität der Patientengruppen, in longitudinal angelegten Studien unter Einsatz standardisierter Aufgaben erfolgen.

Die Fehlerrate der medizierten Patienten in der off-Medikation war im Vergleich zur Kontrollgruppe nur numerisch erhöht (3.6 % Differenz in inkongruenten Durchgängen). Demgegenüber wiesen die de novo Patienten vor Erstmedikation im Vergleich zur Kontrollgruppe numerisch eine geringere Fehlerrate in inkongruenten Durchgängen auf (1.7 % Differenz). Insgesamt wurden die Unterschiede jedoch nicht signifikant und indizieren damit, dass vergleichbare Fehlerraten vorlagen und die EKP-Gruppenunterschiede nicht durch unterschiedliche Fehlerraten verzerrt werden konnten. Diese statistisch nicht signifikant unterschiedlichen Fehlerraten stützen die im vorigen Abschnitt diskutierte mögliche verminderte Inhibitionskontrolle bei PD-Patienten nicht: Ein Verlust in der Fähigkeit zur Inhibition irrelevanter Information würde nämlich auch unvermeidlich zu einer höheren Fehlerrate führen.

Hinsichtlich der Frage, ob PD-Patienten im Vergleich zu gesunden Älteren eingeschränkte Verhaltensanpassungen nach Fehlern aufweisen, konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Patienten wiesen weder reduzierte Korrekturraten noch vermindertes post error slowing im Vergleich zu den Gesunden auf. Bei den Korrekturraten zeigte sich vielmehr ein der Erwartung entgegengesetztes Muster: Beide Patientengruppen korrigierten ihre Fehler häufiger als die entsprechenden Kontrollgruppen. Da in der vorliegenden Untersuchung alle Reaktionen, demzufolge auch die Korrekturen nach Fehlern, als Überschreitung der hinreichend hohen Kraft von 2.75 N definiert waren, können die numerisch höheren Fehlerkorrekturen der Patienten nicht durch eventuelle Tremoraktivität der Patienten ausgelöste „Reaktionen“ erklärt werden.

In einer Studie mit PD-Patienten unter dopaminergem Medikation konnten Falkenstein et al. (2001a) hingegen unter Einsatz unterschiedlicher Kompatibilitätsaufgaben signifikant reduzierte Korrekturraten bei PD-Patienten nachweisen. Da nur detektierte Fehler auch korrigiert werden können, vermuteten die Autoren ein Fehlerdetektionsdefizit bei den PD-Patienten. In der Falkenstein et al. (2001a) Studie korrigierte bspw. die gesunde Kontrollgruppe 46 % ihrer Fehler; im Vergleich dazu korrigierten die gesunden Älteren der vorliegenden Untersuchung im Mittel nur 13.2 % ihrer Fehler. Dagegen sind die Korrekturraten der PD-Patienten weniger unterschiedlich: Ca. 20 % in dieser Studie vs. 25 % in der Falkenstein et al. (2001a) Untersuchung. Diese im Widerspruch miteinander stehenden Ergebnisse könnten durch den hier eingeführten individuellen Zeitdruck erklärt werden. Die Probanden waren instruiert, so schnell wie möglich zu reagieren und den Warnton, der zu langsame Reaktionen signalisierte, zu vermeiden. Möglicherweise wirkte der hier etablierte Zeitdruck unterschiedlich auf die Fehlerkorrekturmechanismen der PD-Patienten und der gesunden Älteren.

Dies würde auch die Abweichung von Ergebnissen einer Parkinson-Studie von Stemmer et al. (2007) im Hinblick auf das post error slowing erklären. Nicht-medizierte PD-Patienten wiesen in einer Flanker-Aufgabe ein zu dieser Studie (de novo PD = ca. 17 ms, s. Tabelle 16) vergleichbares post error slowing von 15 ms auf (Stemmer et al., 2007). Dagegen wiesen die gesunden Kontrollprobanden in der Stemmer et al. Untersuchung ein post error slowing von 64 ms auf (vs. 32 ms bzw. 11 ms in dieser Studie, s. Tabelle 17).

Ein möglicher differenzieller Einfluss des Zeitdrucks auf korrektive und kompensatorische Anpassungen nach einem Fehlerereignis bei Patienten und älteren Gesunden kann jedoch nur in weiteren Untersuchungen unter Manipulation des Zeitdrucks untersucht werden.

Gehring et al. (1990; 1993) berichteten von einer positiven Korrelation zwischen der  $N_e$ -Amplitudenausprägung und der Wahrscheinlichkeit, dass ein Fehler sofort korrigiert wird. Den Autoren zufolge ist die  $N_e$  an einen Korrekturmechanismus gekoppelt, der sehr rasch fehlerhafte Antworten unterdrückt bzw. nach Fehlern zu einem post error slowing im nächsten Durchgang führt. In der Folge wurden aber nicht nur größere (Rodriguez-Fornells et al., 2002) sondern auch kleinere  $N_e$ -Amplituden (Fiehler et al., 2005) bei korrigierten Fehlern beobachtet.

In der vorliegenden Studie erwiesen sich die adaptiven Verhaltensanpassungen nach Fehlern bei PD-Patienten und Kontrollgruppen als nicht (signifikant) unterschiedlich. Darüber



hinaus zeigte sich sogar, dass trotz reduzierter  $N_e$ -Amplitude der PD-Patienten, numerisch vermehrt Fehlerkorrekturen von den Patienten vorgenommen wurden. Demzufolge legen die Ergebnisse nahe, dass entweder die  $N_e$  gar nicht mit Verhaltensanpassungen nach Fehlern im Zusammenhang steht oder lediglich das bloße Auftreten der  $N_e$ , unabhängig von der Amplitude.

### 2.4.3.3 Medikation

Zusammengefasst zeigen die Vergleiche der korrekten Reaktionszeiten in den on- und off-Medikation-Messungen der medizierten Patienten und vor und nach Erstmedikation der de novo Patienten numerische Unterschiede, die jedoch beide statistisch nicht abgesichert werden konnten.

Die Medikation in der on- vs. off-Phase der medizierten PD-Patienten verzögerte die korrekte Reaktionszeit im Mittel um 7 ms. Dagegen beschleunigte die Erstmedikation der de novo Patienten die mittlere korrekte Reaktionszeit um 16 ms. Letzterer Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant, zeigte aber einen deutlichen Trend ( $p = 0.052$ ). Dies kann als Hinweis, eine initiale dopaminerge Behandlung bei de novo PD-Patienten könne der möglichen RT-Verlangsamung entgegenwirken, gesehen werden, der statistisch jedoch nicht aussagekräftig ist. Für die medizierten Patienten trifft die Vermutung nicht zu, dass auf Grund der Langzeitwirkungen dopaminerger Medikamente, eine sedierende Wirkung in der on-Medikation-Phase zu langsameren Reaktionen und höheren Fehlerraten führt.

Der Interferenzeffekt betrug für die medizierten PD-Patienten am off-Medikation-Tag 109 ms und am on-Medikation-Tag 102 ms. Die de novo PD-Patienten wiesen vor Erstmedikation einen Interferenzeffekt von 121 ms und nach Erstmedikation einen Interferenzeffekt von 119 ms auf. Bezüglich der korrekten Reaktionszeit wurde also die Interferenzneigung der Patienten nicht von der Medikation beeinflusst. Diese Resultate stehen im Gegensatz zu abgeschwächten Interferenzeffekten auf korrekte Reaktionszeiten bei unter Medikation gemessenen PD-Patienten (Falkenstein et al., 2006) und erhöhten Interferenzeffekten bei PD-Patienten in der off-Medikation (Praagstra et al., 1998).

Auch auf die Fehlerraten der beiden Patientengruppen hatte der Faktor Medikation keinen Einfluss. Die in der einschlägigen Literatur berichteten Effekte der dopaminerger Medikamente auf Reaktionszeiten und Fehlerraten sind inkonsistent. Während einerseits von

niedrigeren Fehlerraten und schnelleren Reaktionszeiten in der on-Medikation-Phase (Fera et al., 2007; Müller et al., 2000a; Schubert et al., 2002) berichtet wird, existieren auch Ergebnisse, die auf höhere Fehlerraten und Reaktionszeiten in der on-Medikation-Phase hinweisen (Cools, 2006; Haslinger et al., 2001). Die Reaktionszeit- und Fehlerdaten der PD-Patienten dieser Studie zeigten sich dagegen von der Medikation unbeeinflusst.

Gauntlett-Gilbert und Brown (1998) berichten, dass, wenn der Dopaminspiegel sinkt, zuerst klinische Defizite auftreten, gefolgt von Bewegungszeit- und zuletzt Reaktionszeitverzögerungen. Demzufolge war möglicherweise der Dopaminspiegel beider Patientengruppen zu beiden Untersuchungszeitpunkten auf einem ausreichend hohen Niveau, so dass sich zwar deutliche Unterschiede im UPDRS in Abhängigkeit von der Medikation darstellten, aber keine auf der Verhaltensebene.

Der Mangel an signifikanten Veränderungen in den Verhaltensdaten beim Vergleich hoher vs. niedriger Dopaminspiegel könnte auch auf die geringe Sensitivität des eingesetzten Aufgabe hinweisen. Cooper et al. (1992) untersuchten de novo PD-Patienten vier Monate nach deren randomisierter Zuordnung zu einer von drei Monotherapiegruppen: L-Dopa, Dopaminagonisten oder Anticholinergika. Die Patienten, die mit dopaminergen Medikamenten behandelt wurden, zeigten Verbesserungen in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe, hingegen nicht in den anderen Aufgaben, die exekutive Funktionen erfassten. Insgesamt scheinen die Leistungen bei hohen vs. niedrigen L-Dopa-Spiegeln auch abhängig von der zu bearbeitenden Aufgabe zu sein (Brown et al., 1993b; Pascual-Sedano et al., 2008).

Einen Erklärungsansatz für die inkonsistenten Befunde bei der Untersuchung L-Dopa-assoziiierter Leistungsveränderungen bzw. deren Abhängigkeit von der eingesetzten Aufgabe, könnte die so genannte „Überdosis“-Hypothese liefern (Gotham et al., 1988). Auf Grund des spezifischen Dopaminmangels in selektiven Arealen der BG ist L-Dopa zur Behandlung der motorischen Symptomatik geeignet, führt aber zu einer „Überdosierung“ in nicht vom Dopaminmangel betroffenen Bereichen und damit zu einer Verschlechterung bestimmter kognitiver Funktionen (Cools et al., 2001; Cools, 2006; Fern-Pollak et al., 2004; Gotham et al., 1988; Swainson et al., 2000).

Des Weiteren könnte in der vorliegenden Studie das 12-stündige Absetzen der Medikamente bei den medizierten PD-Patienten nicht genügt haben, um einen hinreichenden off-Medikation-Status zu erreichen. Die untersuchten medizierten Patienten wiesen eine hohe interindividuelle Variation sowohl hinsichtlich ihrer pharmakologischen Behandlungsdauer

(3 bis 96 Monate) als auch in der eingenommenen Wirkstoffart und Tagesdosis auf (s. Tab. 2 und 4). Von den insgesamt 20 untersuchten stabil medizierten PD-Patienten erhielten nur 4 Patienten eine L-Dopa Monotherapie und 16 Patienten eine Kombination aus einem Dopaminagonisten und/oder L-Dopa, COMT-, MAO-B-Hemmer oder NMDA-Antagonisten. Von diesen 16 Patienten bekamen 7 Patienten den Dopaminagonisten Cabergolin mit der längsten Halbwertszeit.

Die im Vordergrund stehende therapeutische Wirkung von L-Dopa besteht in der so genannten „short duration response“, die innerhalb von einer Stunde eintritt (Benecke & Rolfs, 2005). Mit zunehmender Behandlungsdauer tritt eine verkürzte Wirkdauer einer Einzeldosis von L-Dopa auf. Diese verkürzte Wirkdauer korrespondiert mit dem Verschwinden der so genannten „long duration response“ auf L-Dopa. Darunter versteht man die Nachweisbarkeit einer lang (bis zu 3 Wochen) andauernden Wirkung einer L-Dopa-Einzelgabe während der ersten Behandlungsjahre (Katzenschlager, 2004). Die Dopaminagonisten besitzen hingegen ganz unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften, insbesondere hinsichtlich ihrer Halbwertszeiten: Die Halbwertszeit ist länger (außer Apomorphin mit ca. 30 Minuten) als bei L-Dopa, so dass bis zu 24-stündige (Cabergolin) Dosierungsintervalle möglich sind (Bäzner & Wöhrle, 2007).

Die in dieser Studie optimal medikamentös eingestellten PD-Patienten könnten von der beschriebenen „long duration response“ auf L-Dopa profitiert haben und im Hinblick auf die längeren Halbwertszeiten der Dopaminagonisten, in einem nicht hinreichenden off-Medikation-Status gewesen sein (Fera et al., 2007). Unter Umständen haben aber die sehr leistungsorientierten Patienten der Studie, trotz ausgeprägter motorischer Symptomatik (UPDRS) in der off-Phase, durch eine erhöhte Leistungsmotivation selbst erwartete Defizite auf der Verhaltensebene in der off-Phase kompensiert.

Für die Gruppe der de novo Patienten können medikamentöse Einflüsse bei der Messung vor der Erstmedikation offensichtlich ausgeschlossen werden. Hier muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass die numerisch im Mittel schnellere korrekte Reaktionszeit nach vs. vor Erstmedikation auch auf einen Trainingseffekt zurückgeführt werden kann. Die Reihenfolge der vor und nach Erstmedikation-Messungen war bei den de novo Patienten determiniert; die erste Messung war immer vor und die zweite Messung immer nach 8-wöchiger Medikamenteneinnahme. Bei den medizierten Patienten wurde hingegen die Reihenfolge der Messungen im on- und off-Status ausbalanciert.

Ob die numerische RT-Verbesserung der de novo Patienten nach vs. vor Erstmedikation jedoch in erster Linie auf einen Trainingseffekt oder auf die medikamentöse Behandlung zurückzuführen ist, kann mit den vorliegenden Daten nicht abschließend geklärt werden. Ein Kontrollgruppenplan hätte – über die Messwiederholung bei den de novo Patienten und der Kontrollgruppe – zu einer Einschätzung des Trainingseffektes geführt. Das war in dieser Studie nicht der Fall, da die Kontrollgruppe der de novo Patienten keiner Messwiederholung nach acht Wochen unterzogen wurde. Diese Tatsache steht einer eindeutigen Interpretation der Verhaltensdaten im Wege und vermindert den Beitrag dieser Daten bei der Erklärung von Medikamenteneffekten.

Auf die Verhaltensanpassungen nach Fehlern konnte kein signifikanter, auf die Medikation zurückzuführender Unterschied festgestellt werden. Die Medikation wirkte auf das post error slowing, wenn auch nicht signifikant, in unterschiedlicher Weise bei medizierten und de novo Patienten. Am off-Medikation-Tag der medizierten Patienten zeigte sich ein größeres post error slowing als am on-Medikation-Tag (27 ms vs. 8 ms). Die de novo Patienten wiesen dagegen nach vs. vor Erstmedikation ein größeres post error slowing auf (40 ms vs. 17 ms). In der weiter oben zitierten Untersuchung von Stemmer et al. (2007), wies eine Gruppe schon länger diagnostizierter, aber medikamentös unbehandelter PD-Patienten ein post error slowing von 15 ms und eine weitere Gruppe schon länger medikamentös behandelter PD-Patienten ein post error slowing von 40 ms auf. Diese post error slowing Ergebnisse sind mit den Ergebnissen der hier untersuchten de novo Patienten vor und nach ihrer Erstmedikation vergleichbar, jedoch nicht mit denen der medizierten Patienten, die in der on-Medikation beinahe keine Reaktionsverlangsamung nach Fehlern aufwiesen.

Generell ist aber bei einem Vergleich von unmedizierten de novo und bereits medizierten PD-Patienten zu berücksichtigen, dass bei den medizierten PD-Patienten die krankheitsbedingten Defizite mit den Wirkungen der Medikation konfundiert sind. Ein Vergleich mit Ergebnissen der Stemmer et al. (2007) Untersuchung gestaltet sich insofern problematisch, als die medikamentös unbehandelten PD-Patienten im Mittel schon 26 Monate erkrankt waren, die Diagnose der de novo Patienten der vorliegenden Studie dagegen in der Woche der ersten EEG-Untersuchung gestellt worden war. Die de novo Patienten vor Erstmedikation der vorliegenden Untersuchung sind mit unbehandelten, schon länger erkrankten Patienten vergleichbar was den Effekt der Parkinson-Krankheit betrifft. Bei der Untersuchung von Medikamenteneffekten hingegen können mögliche Veränderungen weder in der

Stemmer et al. Untersuchung noch in dieser Studie eindeutig auf die Krankheit oder auf die Medikation zurückgeführt werden. Darüber hinaus waren die unter Medikation gemessenen PD-Patienten der Stemmer et al. Untersuchung im Mittel 80 Monate erkrankt; die im on- und off-Status gemessenen PD-Patienten dieser Studie nur ca. 39 Monate, was einen Vergleich fragwürdig macht.

Abschließend konnte für beide Patientengruppen kein signifikanter Einfluss der Medikation bzw. des Medikamentenstatus gezeigt werden, auch wenn die initiale dopaminerge Medikation bei de novo PD-Patienten eine (nicht signifikante) Abnahme der korrekten Reaktionszeit bewirkte.

#### **2.4.3.4 Altersvergleich**

Im Altersvergleich zeigte sich eine in der Literatur wiederholt beschriebene signifikante Reaktionszeitverzögerung Älterer im Vergleich zu Jüngeren, was vielfach im Sinne einer generellen altersassozierten Verlangsamung der Verarbeitungsgeschwindigkeit interpretiert wird (Salthouse, 2000; Verhaeghen & De Meersman, 1998). Eine nachlassende Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wird dabei als ursächlich für altersbezogene kognitive Leistungseinbußen angesehen, d. h. eine Verlangsamung kognitiver Basisprozesse wirkt sich nachteilig auf komplexere kognitive Funktionen aus, die auch die Verarbeitung von Ablenkreizen umfassen (Lustig, Hasher, & Tonev, 2001). Dies kann eine Verzögerung der Differenzierung relevanter und irrelevanter Reize herbeiführen.

Mit einer Wahlreaktionsaufgabe ohne Ablenkinformation konnten Yordanova et al. (2004b) jedoch zeigen, dass die Verlängerung der Reaktionszeiten bei Älteren im Vergleich zu Jungen nicht durch Verzögerungen der Reizverarbeitung oder der sensomotorischen Integration (Reaktionswahl) erklärt werden können. Die Verlangsamung ist demnach durch eine Veränderung der zentralen motorischen Aktivierung bei den Älteren verursacht, d. h., bei den Älteren ist nicht die Entscheidungszeit verlängert, sondern eine stärkere und länger andauernde Reaktionsaktivierung erforderlich, um eine Reaktion auszulösen. Dies traf nur für Wahlreaktionen, nicht jedoch für Einfachreaktionen zu, bei denen keine Altersunterschiede zu verzeichnen waren. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es sich bei einer altersassozierten Reaktionsverlangsamung in Wahlreaktionsaufgaben nicht um ein Defizit der Älteren, sondern um eine Strategie handelt: Die Reaktionsschwelle wird erhöht, möglicherweise um Fehler zu vermeiden.

Wild-Wall et al. (2008) konnten unter Einsatz einer Flanker-Aufgabe ebenfalls zeigen, dass eine altersbezogene Reaktionsverlangsamung durch eine verzögerte motorische Reaktionsaktivierung und damit einer Erhöhung der Reaktionsschwelle verursacht ist. Die Ergebnisse zeigten also keinen erhöhten Interferenzeffekt für die Älteren im Vergleich zu den Jüngeren, sondern eine verlangsamte Reaktionsaktivierung bei den Älteren. Das verhindert im Falle von Flanker-Aufgaben vorschnelle Reaktionen auf die Ablenkreize und Fehlreaktionen in Durchgängen, in welchen die Ablenkreize die falschen Reaktionen (inkompatibel) provozieren, was auch durch eine signifikant niedrigere Fehlerrate der Älteren im Vergleich zu den Jüngeren demonstriert wurde (Wild-Wall et al., 2008).

In der vorliegenden Untersuchung reagierten die Jüngeren signifikant schneller als die Älteren; dieses Ergebnis konnte bei korrekten und inkorrekten Reaktionszeiten beobachtet werden. Darüber hinaus wiesen die gesunden älteren im Vergleich zu den jungen Probanden eine signifikant niedrigere Fehlerrate auf und damit ist ein Geschwindigkeits-Genauigkeitsaustausch (SAT) wahrscheinlich. Schnellere und zugleich fehlerhaftere Reaktionen der jungen Probanden können auf eine Verschiebung des SAT hin zu einer Bevorzugung der Reaktionsgeschwindigkeit zurückgeführt werden. Eine Geschwindigkeitsstrategie kann nach Meyer et al. (1988) durch eine „Geschwindigkeitsinstruktion“ induziert werden; jedoch weist Sanders (1998) darauf hin, dass eine Geschwindigkeitsstrategie, selbst bei Belohnung der Fehler, durch Instruktion kaum zu erreichen ist und empfiehlt entweder nur Fehlerdurchgänge zu analysieren oder die Aufgabenbearbeitungszeit durch Einführung eines Warnsignals zu begrenzen. Dies war in der vorliegenden Untersuchung der Fall: Die Probanden wurden instruiert so schnell wie möglich zu reagieren und den Warnton, der zu langsame Reaktionen signalisierte, zu vermeiden. Gleichzeitig sollten so wenig Fehler wie möglich gemacht werden (s. Instruktion im Anhang).

Trotz der „Geschwindigkeitsinstruktion“ scheinen ältere Probanden im Vergleich zu jüngeren Strategieunterschiede aufzuweisen: Eine vorsichtige Strategie der Älteren, die zu einer Minimierung der Fehlreaktionen auf Kosten der Reaktionszeit führte und eine risikoreiche Strategie der Jüngeren, die zur Optimierung der Reaktionsgeschwindigkeit zu Ungunsten der Fehlerrate führte. Wenn mit dem Altern eine Strategiewechsel einhergeht, kann die isolierte Betrachtung der Reaktionszeit oder der Fehlerrate bei der Untersuchung von Altersunterschieden zu inkorrekten Schlussfolgerungen führen.

Da jedoch sowohl die Amplitude der  $N_e$  als auch die der  $P_e$  in Abhängigkeit von der Fehlerrate derart variieren, dass hohe Fehlerraten zu kleineren und niedrige Fehlerraten zu

größeren Amplituden führen (s. Kap. 1.4.2, Bernstein et al., 1995; Falkenstein, 1997; Falkenstein et al., 2000; Herrmann et al., 2004), wären reduzierte Amplituden dieser Potenziale für die jüngeren im Vergleich zu denen der älteren Probanden zu erwarten, weil die Fehlerrate der Jüngeren in der vorliegenden Untersuchung signifikant höher als die der Älteren ist. Die Ergebnisse zeigen jedoch einen gegenläufigen Effekt: Die Amplituden der fehlerbezogenen Komponenten sind trotz signifikant höherer Fehlerrate der Jüngeren im Vergleich zu den Älteren signifikant vergrößert (s. auch Diskussion Elektrophysiologie).

Altersassoziierte Veränderungen der Reaktionszeiten werden auch mit einer im Verlauf des normalen Alterungsprozesses auftretenden Degeneration des nigrostriatalen Dopaminsystems in Zusammenhang gebracht (s. Kap. 1.2.2, Van Dyck et al., 2008). In der Literatur existieren Hinweise, dass sich motorische Fertigkeiten unter Einnahme von L-Dopa bei gesunden älteren Probanden signifikant verbessern (Floel et al., 2008), und bei gesunden Jüngeren wurde eine Reaktionsbeschleunigung unter L-Dopa beschrieben (Rihet et al., 2002). Dagegen stehen jedoch Ergebnisse, die weder auf motorische Funktionen noch auf die Reaktionsgeschwindigkeit dopaminerge Effekte bei gesunden Älteren aufzeigen konnten (Newman et al., 1985).

Die verminderte dopaminerge Transmission bei älteren Menschen (Roth & Joseph, 1994; Volkow et al., 2000) kann auch eine Ursache für das mit zunehmendem Alter sich verschlechternde Signal-Rausch-Verhältnis sein (Allen et al., 1992; Li, Lindenberger, & Frensch, 2000; Li, von Oertzen, & Lindenberger, 2006). Dopamin bewirkt eine Dämpfung kleiner und eine Verstärkung größerer neuronaler (exzitatorischer und inhibitorischer) Signale. Es bewirkt weder eine allgemeine Hemmung noch eine Verstärkung von Signalen, sondern eine Verstärkung des Kontrastes. Dopamin verbessert den Signal-Rausch-Abstand in neuronalen Systemen (Kischka et al., 1996).

Ob in der vorliegenden Untersuchung die altersassoziierte Verzögerung der Reaktionszeit durch die Gabe von L-Dopa beschleunigt werden könnte, ist mit den vorliegenden Ergebnissen mangels Messung unter L-Dopa-Gabe an gesunden Probanden nicht zu entscheiden, sondern wäre Gegenstand weiterführender Untersuchungen.

In diesem Zusammenhang sind Befunde aufschlussreich, die eine altersassoziierte verringerte Inhibitionsleistung beschreiben (Zacks et al., 2000) bzw. eine erhöhte Interferenzanfälligkeit (Juncos-Rabadan et al., 2008; West & Schwarb, 2006). Nach dieser Konzeption kommt es zu einer verminderten Fähigkeit des Gehirns, irrelevante und nicht-zielgerichtete Informationen oder unangemessene Verhaltensweisen zu unterdrücken (Hasher & Zacks,

1988). Damit übereinstimmend konnten Gazzaley et al. (2005) mittels bildgebender Verfahren ein altersbezogenes Defizit in der Unterdrückung aufgabenirrelevanter Informationen zeigen, die mit einer reduzierten Arbeitsgedächtnisleistung korrelierte. Eine vergrößerte altersassoziierte Interferenzanfälligkeit konnte unter Einsatz der Simon-Aufgabe (Proctor et al., 2005; Van der Lubbe & Verleger, 2002), der Stroop-Aufgabe (Kok, 1999) und der Eriksen-Flanker-Aufgabe (Zeef & Kok, 1993; Zeef et al., 1996) gezeigt werden. Befunde anderer Studien, ebenfalls unter Einsatz von Flanker-Aufgaben, konnten keine erhöhten Interferenzeffekte bei Älteren im Vergleich zu Jüngeren nachweisen (Fernandez-Duque & Black, 2006; Nieuwenhuis et al., 2002; Wild-Wall et al., 2008).

Der Interferenzeffekt dieser Studie betrug für die jungen Probanden 103 ms und für die älteren 108 ms. Diese Ergebnisse gehen mit Befunden einher, die die Inhibitionsleistung bei Älteren nicht einhellig als beeinträchtigt aufzeigen, sondern in Abhängigkeit von der jeweiligen Aufgabe. Eine verminderte Inhibitionsfähigkeit aufgabenirrelevanter Informationen mit zunehmendem Alter würde unvermeidlich zu einem Anstieg der Fehlerrate führen, was die vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigen. Die älteren gesunden Probanden weisen im Vergleich zu den jungen eine signifikant niedrigere Fehlerrate auf.

Bezüglich altersassoziiertter Verhaltensänderungen nach Fehlern konnte weder auf das Korrekturverhalten noch auf das post error slowing ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden. Die Älteren korrigierten ihre Fehler numerisch sogar häufiger als die Jüngeren, wobei das post error slowing überhaupt keinen Altersunterschied zeigte. Dies geht mit Befunden der Literatur einher, die keine verminderten Verhaltensanpassungen nach Fehlern bei gesunden Älteren belegen (Falkenstein et al., 2001b), sondern sogar ein signifikant erhöhtes post error slowing bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden demonstrieren konnten (Band & Kok, 2000; Falkenstein et al., 2000).

Die von Gehring et al. (1990; 1993) berichtete positive Korrelation zwischen der  $N_e$ -Amplitude und der Wahrscheinlichkeit, dass ein Fehler sofort korrigiert wird, zeigt sich in den vorliegenden Daten nicht. Obwohl die  $N_e$ -Amplitude der gesunden Älteren gegenüber der  $N_e$ -Amplitude der Jüngeren signifikant verringert war, erwiesen sich adaptive Verhaltensanpassungen als nicht (signifikant) unterschiedlich. Die Ergebnisse des Altersvergleiches legen ebenso wie die Ergebnisse der Vergleiche PD-Patienten und gesunde Kontrollgruppen die Schlussfolgerung nahe, dass erforderliche Verhaltensanpassungen nach Fehlern schon mit der bloßen Existenz der  $N_e$  erreicht werden und die Ausprägung der  $N_e$ -Amplitude dabei weniger bedeutend zu sein scheint.



Die schnelleren Reaktionen der Jüngeren im Vergleich zu Älteren und der altersadjustierten Kontrollgruppe im Vergleich zu den de novo Patienten beeinflussen die EKPs und deren Interpretation in den folgenden Abschnitten nicht, da sowohl die korrekten als auch die inkorrekten Durchgänge zeitlich auf die Reaktion bezogen gemittelt wurden.

#### **2.4.4 Elektrophysiologie**

Um die neuronalen Prozesse der Fehlerverarbeitung zu verstehen, wurden in jüngster Zeit verschiedene Modelle entwickelt (Botvinick et al., 2001; Holroyd & Coles, 2002; Holroyd et al., 2005; Nieuwenhuis et al., 2002; Yeung et al., 2004), die in der Mehrzahl auf  $N_e$ -Befunden basieren (Falkenstein et al., 1991; Gehring et al., 1993). Holroyd und Coles (2002) gehen in dem Modell des Verstärkungslernens (Reinforcement Learning Hypothesis) davon aus, dass die  $N_e$  im ACC generiert wird und das mesenzephalale Dopaminsystem dabei von zentraler Bedeutung ist (Cardinal, 2006; Nieuwenhuis et al., 2004a).

Durch alters- und krankheitsassoziierte Veränderungen in neuronalen Systemen und den damit verbundenen kognitiven Funktionen, sollten sich die psychophysiologischen Korrelate der handlungsüberwachenden Prozesse, insbesondere die der Fehlerverarbeitung zwischen den untersuchten Probandengruppen unterscheiden. Dabei führte die Annahme, dass  $N_e$  und  $P_e$  verschiedene Prozesse der Fehlerverarbeitung widerspiegeln und die  $N_e$  im Gegensatz zur  $P_e$  vom mesenzephalalen Dopaminsystem abhängt, zu folgenden Vermutungen: Bei der Parkinson-Krankheit, die im Wesentlichen ein Dopaminmangelsyndrom darstellt, ist ein Defizit in dopaminerg vermittelten Fehlerverarbeitungsprozessen zu erwarten. Da im benignen Alterungsprozess verminderte mesenzephalale Dopaminprojektionen beeinträchtigende Wirkungen auf den frontalen und cingulären Metabolismus ausüben, sind bei den Fehlerverarbeitungsprozessen auch altersbedingte Unterschiede zu erwarten.

##### **2.4.4.1 Die Fehlernegativität**

Ein messbares Korrelat der Fehlerverarbeitung ist die  $N_e$ , ein auf die fehlerhafte Reaktion bezogenes ereigniskorreliertes Potenzial (Falkenstein et al., 1990, 1991; Gehring et al., 1993), die die spezifische Untersuchung exekutiver Kontrollprozesse erlaubt. Bezüglich der in dieser Studie untersuchten Fehlernegativität stehen folgende Ergebnisse im Vordergrund:

- Es zeigte sich bei allen Versuchsteilnehmern eine deutliche Negativierung ( $N_e$ ) nach Fehlern und eine kleinere Negativierung ( $N_c$ ) nach korrekten Reaktionen. Die  $N_e$  ist signifikant negativer und weist eine längere Gipfellatenz als die  $N_c$  auf. Dieser Befund fügt sich gut in die Ergebnisse der einschlägigen Literatur (Christ et al., 2000; Falkenstein et al., 2000; Hajcak et al., 2005; Yordanova et al., 2004a).
- Die  $N_e$ -Amplituden zeigten sich sowohl für die medizierten PD-Patienten in der off-Medikation als auch für die de novo Patienten vor der Erstmedikation deutlich reduziert im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen. Die  $N_c$  dagegen unterschied sich im Gesamtvergleich Gesunder und PD-Patienten statistisch nicht, obwohl grafische Darstellungen, wie z. B. Abbildung 15, den Eindruck erwecken, dass die  $N_e$ -Amplitude der de novo Patienten ausgeprägter sei als die der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ließ sich jedoch statistisch nicht absichern, sondern zeigte nur einen Trend zur Signifikanz. Das heißt, für die de novo Patienten war die  $N_e$  im Vergleich zur  $N_e$  der gesunden Älteren signifikant reduziert, während die  $N_c$  nur numerisch vergrößert war. Der Amplitudenunterschied zwischen der  $N_e$  und der  $N_c$  war bei den de novo Patienten demnach deutlich kleiner als bei der Kontrollgruppe.  
Das Aufzeigen einer signifikanten  $N_e$ -Reduktion in beiden Patientengruppen steht in Einklang mit den meisten bisherigen Befunden der Fehlerverarbeitung bei PD-Patienten (Falkenstein et al., 2001a; Ito, 2004; Ito & Kitagawa, 2006; Stemmer et al., 2007), wobei eine Studie (Holroyd et al., 2002) keinen  $N_e$ -Amplitudenunterschied zwischen PD-Patienten und Gesunden dokumentieren konnte.
- Ein weiteres Resultat ist der fehlende Einfluss der Medikation auf die  $N_e$ . Sowohl die  $N_e$  als auch die  $N_c$  sind nahezu gleich in der off- bzw. on-Medikation der schon länger medizierten Patienten. Das Ergebnis einer kleineren  $N_e$  vor Erstmedikation im Vergleich zur  $N_e$  nach Erstmedikation und umgekehrt, einer größeren  $N_c$  vor Erstmedikation im Vergleich zur  $N_c$  nach Erstmedikation spiegelte sich nicht in einer signifikanten Interaktion wider. Diese Ergebnisse können nicht mit Befunden der Literatur verglichen werden, da Studien, die insbesondere die  $N_e$  eines Patientenkollektivs sowohl unter Antiparkinson-Medikation als auch unter Absetzen der Medikation bzw. bei zuvor unbehandelten de novo Patienten vor und nach der Erstmedikation untersuchten, nicht bekannt sind.

- Letztlich erwies sich der untersuchte Alterseffekt auf die  $N_e$ -Amplitude als sensitiv bei der Differenzierung zwischen Älteren und Jüngeren und verhält sich somit literaturkonform (Band & Kok, 2000; Falkenstein et al., 2001b; Mathewson et al., 2005; Nieuwenhuis et al., 2002; Themanson et al., 2006; West, 2004).

Die wichtige Rolle des Neurotransmitters Dopamin im Rahmen der Handlungsüberwachung bzw. Fehlerverarbeitung und der damit verbundenen Lernvorgänge scheint Gemeinsamkeit aller theoretischen Modelle zu sein. Dopaminerge Neurone des Mesenzephalons kodieren mittels ihrer Entladungsrate die Valenz eines Handlungsergebnisses (Schultz et al., 1997; Schultz, 1998); wenn das Ergebnis besser als erwartet ist, lässt sich ein phasischer Anstieg in der Entladungsrate beobachten. Ist das Ergebnis jedoch schlechter als erwartet, zeigt sich eine phasische Abnahme der dopaminergen Aktivität. Auf diesen Beobachtungen aufbauend und in Erweiterung der Mismatch-Hypothese der  $N_e$  (Coles et al., 2001) entwarfen Holroyd und Coles (2002) die Dopaminhypothese der Fehlerverarbeitung, die davon ausgeht, dass die  $N_e$  einen negativen Vorhersagefehler reflektiert, d. h. der Handlungsabgang ist schlechter als erwartet (Holroyd & Coles, 2002).

Nach Miller und Cohen (2001) sind die Handlungsziele und -regeln im PFC repräsentiert (s. Kap. 1.4.2.2, Konflikthypothese der  $N_e$ ). Die Handlungssteuerung ist dabei dopaminerg vermittelt: Eine phasische Dopaminausschüttung moduliert die PFC-Aktivierbarkeit und beeinflusst die Flexibilität und Stabilität der Handlungssteuerung. Die Flexibilität der Handlungssteuerung ist durch die Aufnahme neuer Informationen und Anpassung kognitiver Prozesse an wechselnde Aufgabenanforderungen gekennzeichnet; die Stabilität ist durch die Aufrechterhaltung von Zielen über längere Zeit trotz störender Reize gekennzeichnet (Miller & Cohen, 2001). Die Unterscheidung zwischen phasischer Freisetzung von Dopamin (stimulusabhängige Ausschüttung von Dopamin in kurzen Salven) und tonischer Freisetzung von Dopamin (regelmäßiges, spontanes Feuern dopaminerger Neurone) ist für die Handlungssteuerung vermutlich wesentlich.

#### **2.4.4.1.1 Die $N_e$ bei Parkinson-Patienten**

In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich bei PD-Patienten im Vergleich zu Gesunden deutlich verringerte  $N_e$ -Amplituden. Die Reduktion der  $N_e$  sowohl bei schon länger medizierten als auch bei de novo PD-Patienten korrespondiert mit der  $N_e$ -Reduktion bei medizierten Parkinson-Patienten einer Pilotstudie (Falkenstein et al., 2001a).

Die Ergebnisse stützen die Dopaminhypothese der  $N_e$  (Holroyd & Coles, 2002) und die Annahme eines Defizits im Fehlerverarbeitungssystem bei PD-Patienten. Paradoxerweise konnten Holroyd et al. (2002) keinen  $N_e$ -Amplitudenunterschied zwischen PD-Patienten und Gesunden dokumentieren und ihre Hypothese nicht stützen. Die Autoren vermuteten, dass die von ihnen untersuchten PD-Patienten sich in einem Stadium der Krankheit befanden, in dem dopaminproduzierende Areale und zum PFC projizierende Bahnen noch intakt waren (Holroyd et al., 2002). Die vorliegenden Ergebnisse stützen diese Vermutung nicht, da die hier untersuchten medizierten PD-Patienten eine mittlere Krankheitsdauer von nur ca. 3.2 Jahre (vs. 6.1 Jahre der Holroyd et al. Studie) aufwiesen. Des Weiteren ist von einer stärkeren motorischen Symptomatik des Patientenkollektivs von Holroyd et al. auszugehen: Ein UPDRS (motor score) von 26.9 bei deren Patienten vs. 14.8 der medizierten PD-Patienten in der off-Medikation-Phase dieser Studie. Darüber hinaus zeigte sich bereits bei den hier untersuchten de novo Patienten, die sich in einem sehr frühen Krankheitsstadium befanden, eine deutlich reduzierte  $N_e$ , obwohl sich gerade in diesem Patientenkollektiv die für die  $N_e$  relevanten Strukturen als relativ unbeeinträchtigt darstellen sollten.

Holroyd et al. (2002) vermuteten weiterhin, dass die reduzierte  $N_e$  der PD-Patienten in der Falkenstein et al. (2001a) Studie dadurch zu Stande kam, dass tremorbedingte Scheinreaktionen erfasst wurden, die von den „wahren Reaktionen“ und damit von der  $N_e$  abgekoppelt gewesen seien und diese künstlich verringert hätten. Die Reaktionszeit der Probanden der Holroyd et al. Studie wurde aus der gemessenen Kraftkurve bestimmt. Da in der vorliegenden Untersuchung alle Reaktionen als Überschreitung der hinreichend hohen Kraft von 2.75 N definiert waren, können die erfassten Reaktionen nicht als durch eventuelle Tremoraktivität der Patienten ausgelöste Scheinreaktionen erklärt werden. Folglich kann die reduzierte  $N_e$  der hier untersuchten Patienten nicht durch tremorbedingte Aktivität künstlich verringert sein.

Kompatibel mit den hier berichteten  $N_e$ -Ergebnissen konnten Stemmer et al. (2007) sowohl für medizierte als auch für unmedizierte PD-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe kleinere  $N_e$ -Amplituden demonstrieren. Die Ergebnisse waren vor dem Hintergrund der Dopaminhypothese der  $N_e$  zu erwarten, wobei für die Patienten unter normaler dopaminergener Medikation im Vergleich zu den medikamentös unbehandelten Patienten eine größere  $N_e$  erwartet wurde. Die Autoren nahmen an, dass durch die dopaminerge Substitution das für die  $N_e$  kritische Dopaminsystem in einem ausgewogenen Zustand gebracht worden war, und erwarteten in dieser Gruppe eine größere  $N_e$ -Amplitude im

Vergleich zu der unmedizierten Patientengruppe. Diese Erwartung ließ sich nicht bestätigen: Die medizierten und unmedizierten PD-Patienten wiesen gleichermaßen reduzierte  $N_e$ -Amplituden im Vergleich zu den Gesunden auf. Da sich die von Stemmer et al. untersuchten medizierten PD-Patienten in einem relativ fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befanden (Krankheitsdauer im Mittel: 6.6 Jahre), vermuteten die Autoren, dass die dopaminerge Medikation diese Patienten lediglich auf das Niveau der medikamentös unbehandelten Patienten (Krankheitsdauer im Mittel: 2.2 Jahre) geführt habe (Stemmer et al., 2007). Darüber hinaus bewirke eine fortschreitende Degeneration der dopaminergen Neurone im Verlauf der PD auch funktionelle Veränderungen der dopaminergen Transmission, die durch eine dopaminerge Medikation nicht vollständig wiederhergestellt werden könne (s. auch Hurley & Jenner, 2006).

Die in Kapitel 1.1.7.2 beschriebenen möglichen Wirkungen einer Dopaminausschüttung auf das postsynaptische Neuron deutete bereits die Komplexität dopaminergischer Aktivität an, die nach Seamans und Yang (2004) keine eindimensionale Beschreibung der Dopaminfunktion zulässt; bezüglich der grundsätzlichen Funktion als Neuromodulator besteht allerdings Übereinstimmung.

In diesem Zusammenhang wurde von Frank (2005) ein Modell entwickelt, das dem modulierenden Einfluss von Dopamin beim Verstärkungslernen durch positives und negatives Feedback eine Schlüsselrolle zuschreibt. Das Modell wurde in Erweiterung der „Überdosis“-Hypothese entwickelt (Gotham et al., 1988, s. auch Kap. 1.1.11), die annimmt, dass die dopaminerge Medikation auf spezifische kognitive Funktionen differenziell fördernd oder beeinträchtigend wirkt. Mögliche Veränderungen bei PD-Patienten in Lernaufgaben sind nach Frank (2005) auf den Medikationsstatus der Patienten zurückzuführen. Es zeigte sich nämlich, dass PD-Patienten in der off-Medikation-Phase eher von negativem Feedback, während sie in der on-Medikation-Phase eher von positivem Feedback profitieren (Frank, Seeberger, & O'Reilly, 2004).

Die Parkinson-Krankheit führt nach Frank (2005) insgesamt zu reduzierter phasischer Aktivität und reduzierter tonischer dopaminergischer Freisetzung. Eine dopaminerge Medikation bewirkt die Erhöhung des tonischen Dopaminniveaus, welches in der Folge einen wirksamen Abfall von phasischer Dopaminausschüttung blockiert (Frank, 2005). Bei einem positiven Feedback kommt es nach dieser Konzeption zu einer plötzlichen phasischen Erhöhung und bei einem negativen Feedback zu einem plötzlichen phasischen Abfall von Dopamin. Diese phasischen Veränderungen wirken unterschiedlich auf die direkten und

indirekten Pfade der BG (s. Abb. 4 und 5). Nigrales Dopamin stimuliert die direkte Projektion („Go“-Pfad) und hemmt die indirekte Projektion („NoGo“-Pfad). Durch eine phasische Dopaminerhöhung wird der „Go“-Pfad aktiviert, so dass die Wahrscheinlichkeit steigt, die zuvor belohnte Reaktion erneut zu zeigen. Durch einen Abfall phasischer Dopaminaktivität wird hingegen der „NoGo“-Pfad verstärkt, so dass die zuvor von negativem Feedback begleitete Reaktion zukünftig vermieden wird. Die zentrale Vorhersage (Frank, 2005), dass PD-Patienten in der off-Medikation besser durch negatives Feedback (Reaktionen mit negativer Konsequenz vermeiden) und in der on-Medikation besser durch positives Feedback lernen (positive Konsequenzen suchen) konnte von Frank et al. (2004) empirisch bestätigt werden. Es wird davon ausgegangen, dass die  $N_e$  einen Abfall phasischer Dopaminausschüttung reflektiert und größere  $N_e$ -Amplituden mit Negativlernen (Fehler werden vermieden) assoziiert sind.

Nach Frank et al. (2005) können die im Widerspruch miteinander stehenden  $N_e$ -Ergebnisse der in der off-Medikation untersuchten PD-Patienten (Holroyd et al., 2002) und der in der on-Medikation gemessenen PD-Patienten (Falkenstein et al., 2001a) wie folgt erklärt werden: Die in der off-Medikation gemessenen PD-Patienten der Holroyd et al. Studie weisen auf Grund ihres niedrigen Dopaminspiegels eine normale  $N_e$ -Amplitude auf, da die Wirkung eines Abfalls phasischer Dopaminausschüttung im Falle eines Fehlers vom Dopaminniveau abhängt. Die in der on-Medikation gemessenen PD-Patienten der Falkenstein et al. Studie weisen auf Grund ihres relativ hohen Dopaminspiegels während der Messung eine reduzierte  $N_e$ -Amplitude auf (s. auch Cools, 2006).

Die hier vorliegenden  $N_e$ -Ergebnisse sind jedoch mit dem von Frank (2005) vorgestellten Modell zur Erklärung der  $N_e$ -Amplitudenunterschiede bei PD-Patienten in Abhängigkeit vom Medikationsstatus nicht in Einklang zu bringen. Nach Frank (2005) wären für die medizierten PD-Patienten in der off-Medikation und für die de novo Patienten vor Erstmedikation bei relativ niedrigen DA-Spiegeln eine mit den gesunden Kontrollgruppen vergleichbare  $N_e$ -Amplitude zu erwarten gewesen. Die  $N_e$ -Amplituden beider Patientengruppen waren jedoch deutlich reduziert.

Befürworter der Modellvorstellung von Frank (2005) könnten nun argumentieren, dass ein 12-stündiges Absetzen der Medikamente bei den medizierten PD-Patienten nicht ausreichend war, um einen genügenden off-Medikation-Status zu erreichen. Die in dieser Studie medikamentös stabil eingestellten PD-Patienten könnten dann von der oben beschriebenen „long duration response“ auf L-Dopa profitiert und somit ein relativ hohes Dopaminniveau

zum Zeitpunkt der off-Medikation-Messung gehabt haben. Dagegen spricht jedoch die signifikant reduzierte  $N_e$  der de novo Patienten vor der Erstmedikation, für die medikamentöse Einflüsse völlig ausgeschlossen werden können.

Die signifikant reduzierte  $N_e$  der de novo PD-Patienten vor Erstmedikation und ihre Invarianz mit der Medikation lässt den Schluss zu, dass es sich hier um einen reinen Effekt der Parkinson-Krankheit handelt, der schon in einem relativ frühen und unmedizierten Stadium der Erkrankung zu beobachten ist und unbeeinflusst von einer Medikation fortbesteht.

Darüber hinaus ist für Abler et al. (2005) durch das medikamentöse Anheben des tonischen DA-Spiegels, phasische Dopaminaktivität nicht zu beeinflussen. Angesichts der Literatur- und Datenlage scheint somit die Aussage gerechtfertigt, dass Funktionen, die eine phasische DA-Aktivität benötigen, wie der Prozess den die  $N_e$  widerspiegelt, nicht durch tonische DA-Substitution verbessert werden können.

Die Invarianz der  $N_e$  gegenüber medikamentösen Interventionen bei PD-Patienten ergibt für Folgestudien eine praktische Konsequenz: Die für die Untersuchung der  $N_e$  bei medizierten PD-Patienten aufwändige off- und on-Medikation-Messung könnte auf eine Messung unter normaler Medikation beschränkt werden, was auch unter ethischen Aspekten vorteilhaft wäre. Für die Analyse krankheitsassoziierter Veränderungen ist die Untersuchung von medikamentös unbehandelten de novo Patienten jedoch unabdingbar.

Unter der Annahme, dass die  $N_e$  auf dopaminerg vermittelten Prozessen beruht (Holroyd & Coles, 2002), kann das Dopamindefizit durch die Medikation bei PD-Patienten offensichtlich nicht vollständig substituiert werden. Auch die unter Medikation mit dem UPDRS untersuchten PD-Patienten wiesen noch motorische Symptome auf; dies wäre bei einer völligen Dopaminsubstitution nicht der Fall. Obwohl das dopaminerge Defizit im Putamen (motorische Funktionen) früher auftritt und ausgeprägter ist als im Nucleus caudatus (kognitive Funktionen) (Winogrodzka et al., 2003), können sowohl im Putamen als auch im Nucleus caudatus Dysfunktionen angenommen werden (s. auch Abb. 3).

Wenngleich wachsende unterstützende Evidenz für eine dopaminerg vermittelte  $N_e$  vorliegt, insbesondere  $N_e$ -Befunde von Patienten mit Läsionen der BG bzw. der projizierenden Fasern (Stemmer et al., 2003; Ullsperger & von Cramon, 2006b), Medikationsstudien (De Bruijn et al., 2006; Zirnheld et al., 2004) und klinischen Studien (Beste et al., 2006; Stemmer et al., 2007), so konnten von Riba et al. (2005) auch noradrenerge Modulationen der  $N_e$  gezeigt werden. Da die PD auch mit einer Dysbalance weiterer Neurotransmitter ver-

knüpft sein kann (s. auch Kap. 1.1.8), ist nicht auszuschließen, dass die  $N_e$  von nicht-dopaminergen Transmittersystemen beeinflusst wird (Übersicht s. Jocham & Ullsperger, 2009). Um diese Befunde mit dem Modell von Holroyd & Coles (2002) in Einklang zu bringen, müsste das Modell dahingehend erweitert werden, dass es der Komplexität des dopaminergen Systems und dessen Interaktionen mit anderen Neurotransmittern gerecht wird (Seamans & Yang, 2004).

Sowohl die Mismatch-Hypothese der  $N_e$  (Coles et al., 2001) als auch die Theorie von Holroyd und Coles (2002) gehen davon aus, dass die  $N_e$ -Amplitude von der Fähigkeit des Probanden abhängt, die richtige Antwort zu repräsentieren und je eindeutiger diese Repräsentation ist, umso größer ist der Mismatch im Falle eines Fehlers und damit die  $N_e$ . Demnach stellt die  $N_e$  ein Korrelat der Fehlerdetektion dar (vgl. auch Bernstein et al., 1995; Coles et al., 2001), für die eine Online-Bewertung einer jeden einzelnen Reaktion Voraussetzung ist (Carbonnell & Falkenstein, 2006). Insgesamt zeigt sich in beiden Patientengruppen zu beiden Messzeitpunkten eine signifikant reduzierte Fehlernegativität. Die reduzierte  $N_e$ -Amplitude der medizierten PD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe lässt demnach auf einen beeinträchtigten Fehlerdetektionsprozess der schon länger medizierten Patienten schließen; was sich auch in einer leicht, wenn auch nicht signifikant erhöhten Fehlerrate dieser Patienten widerspiegelt. Dies trifft jedoch nicht auf die de novo Patienten zu: Trotz reduzierter  $N_e$ -Amplitude ist die Fehlerrate dieser Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe sogar leicht geringer, was darauf hindeutet, dass auf der Verhaltensebene ein mögliches Defizit noch ausgeglichen werden kann.

Studien, die handlungsüberwachende Prozesse bei PD-Patienten untersucht haben, waren hauptsächlich auf die Analyse der fehlerbezogenen Prozesse, insbesondere der  $N_e$  fokussiert (Holroyd et al., 2002; Stemmer et al., 2007). Die generellen Prozesse der Reaktionsüberwachung, die sich beispielsweise bei korrekten Reaktionen in der  $N_c$  widerspiegeln, waren dabei von geringerem Interesse. Die  $N_c$  wird mit dem Prozess der Reaktionsüberwachung (Falkenstein et al., 2000; Vidal et al., 2000), als Konflikt auf Reaktionsebene (Bartholow et al., 2005) oder als Koaktivierung der korrekten und inkorrekten Reaktion (Scheffers et al., 1996) in Verbindung gebracht. Yordanova et al. (2004a) konnten zeigen, dass die  $N_c$  die generellen Prozesse der motorischen Reaktionsüberwachung reflektiert und dass, zusätzlich im Falle eines Fehlers fehlerspezifische „kognitive“ Prozesse, die mit der Fehlerdetektion verknüpft sind, die  $N_e$  konstituieren (Beste et al., 2008). Vor diesem Hin-



tergrund sind die zusätzlichen kognitiven Prozesse, die sich in der  $N_e$  widerspiegeln, bei den PD-Patienten deutlich reduziert und der generelle Prozess, der sich sowohl in der  $N_c$  als auch in der  $N_e$  widerspiegelt, bei den länger medizierten PD-Patienten nicht verändert (s. Abb. 11 und 12). Die  $N_c$  dieser Patientengruppe unterscheidet sich nicht von der  $N_c$  der gesunden Probanden, und auch der Medikationsstatus hat keinen Einfluss auf die  $N_c$ .

Die de novo Patienten vor Erstmedikation zeigen in Abbildung 15 eine zumindest numerisch vergrößerte  $N_c$ . Diese vergrößerte  $N_c$  könnte kompensatorische Mechanismen im frühen Stadium der PD widerspiegeln, wie sie Perez et al. (2008) unter Einsatz von MPTP im präsymptomatischen Tiermodell zeigen konnte. Die Autoren stellten erhöhte kompensatorische Aktivität residualer dopaminergener Neurone fest, die jedoch bei fortschreitender Läsion nicht mehr nachzuweisen war (Perez et al., 2008). Die de novo Patienten könnten somit kompensatorisch eine generell erhöhte Reaktionsüberwachung ( $N_c$ ) auf Kosten der fehlerspezifischen Aktivität ( $N_e$ ) aufweisen (Yordanova et al., 2004a). Alternativ weisen die Ergebnisse auf eine eingeschränkte Repräsentation der korrekten Reaktion bei den de novo Patienten hin. Demzufolge wurden die tatsächlichen Fehler nicht immer entdeckt und korrekte Reaktionen manchmal als Fehler interpretiert (Coles et al., 2001; s. auch Pailing & Segalowitz, 2004).

Die achtwöchige Medikation der de novo Patienten bewirkte eine geringfügige Vergrößerung der  $N_e$  und eine Reduzierung der  $N_c$  (s. Abb. 14). Die kleinere  $N_e$  vor Erstmedikation im Vergleich zur  $N_e$  nach Erstmedikation und umgekehrt, der größeren  $N_c$  vor Erstmedikation im Vergleich zur  $N_c$  nach Erstmedikation könnte darauf hinweisen, dass die Medikation, wenn auch zu einem geringen Ausmaß, die Effekte der Krankheit umkehren. Da die statistischen Analysen diesbezüglich jedoch nur Trends aufweisen, bleiben die angestellten Überlegungen bezüglich einer vergrößerten  $N_e$  vor Erstmedikation und der Wirkung der Medikation nur Spekulation. Aus  $N_e$ - bzw.  $N_c$ -Ergebnissen der de novo Patienten ergeben sich jedoch Anhaltspunkte für künftige Forschungsansätze (s. Kap. 2.4.6).

Insgesamt zeigte sich in beiden Patientengruppen sowohl unter dopaminergener Medikation als auch in der off-Medikation-Phase der medizierten Patienten bzw. vor Erstmedikation der de novo PD-Patienten eine signifikant reduzierte  $N_e$ ; auf der Verhaltensebene konnte diese Veränderung noch ausgeglichen werden. So liegt es nahe anzunehmen, dass eine  $N_e$ -Amplitudenreduktion den Verhaltensauffälligkeiten vorausgeht. Masaki et al. (2007) weisen jedoch darauf hin, dass die Amplitudenausprägung der  $N_e$  sich nicht entscheidend auf die Funktion des zu Grunde liegenden Prozesses auswirkt. Die Autoren vermuten, dass die

$N_e$  nach dem Alles-oder-Nichts-Gesetz im Sinne eines Signals, welches abhilfeschaftende Maßnahmen veranlasst, funktioniert. Fraglich bleibt dabei, ab welcher Schwelle der Signalintensität Einbußen auf der Verhaltenebene zu erwarten wären. Diesbezüglich kommen Hinweise aus Studien mit Patienten, die dopaminerge Veränderungen (Mathalon et al., 2002), Läsionen des PFCs (Gehring & Knight, 2000; Turken & Swick, 2008) oder des ACC (Swick & Turken, 2002) aufweisen. Hierbei war durchgängig kein Unterschied der Potenzialverläufe auf richtige und falsche Reaktionen im relevanten Zeitbereich nachweisbar, was die Bedeutung intakter Strukturen und Funktionen für die Fehlerverarbeitung betont (s. Übersicht Ullsperger, 2006).

#### **2.4.4.1.2 Die $N_e$ im Altersvergleich**

Die altersassoziierten Veränderungen der Fehlerverarbeitung zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung, wie erwartet, in Form einer deutlich verringerten  $N_e$ -Amplitude der gesunden Älteren im Vergleich zu den Jungen. Studien zu entwicklungsbedingten Veränderungen der  $N_e$  zeigen generell eine Amplitudenzunahme bis ins frühe Erwachsenenalter (Davies et al., 2004a, b; Segalowitz et al., 2004) und eine Amplitudenreduktion im höheren Erwachsenenalter (Band & Kok, 2000; Falkenstein et al., 2001b; Mathewson et al., 2005; Nieuwenhuis et al., 2002; Themanson et al., 2006; West, 2004).

Der frontale Kortex als kritische Struktur bei der Handlungsüberwachung wird durch den Alterungsprozess besonders in Mitleidenschaft gezogen. Daneben sind die dopaminergen Projektionen in den frontalen Kortex (mesokortikale DA-System) stark von entwicklungsbedingten (Bäckman et al., 2006; Diamond, 1996; Dreher et al., 2008; Weickert et al., 2007) bzw. von altersbedingten Veränderungen betroffen (Erixon-Lindroth et al., 2005; MacPherson et al., 2002; Volkow et al., 2000).

Um die in der Literatur berichteten Beeinträchtigungen älterer Menschen in der Fehlerverarbeitung zu erklären, schlugen Nieuwenhuis et al. (2002) eine Erweiterung des Modells von Holroyd und Coles (2002) vor. Basierend auf Befunden zu altersbedingt verringerten dopaminergen Projektionen zum präfrontalen Kortex (Braver et al., 2001b), nahmen die Autoren eine reduzierte phasische dopaminerge Aktivität bei älteren Menschen an, welche zu einer Reduktion der  $N_e$  und zu Lernbeeinträchtigungen führe (Nieuwenhuis et al., 2002). Nieuwenhuis et al. (2002) untersuchten die  $N_e$  bei jüngeren und älteren Erwachsenen in einer Lernaufgabe und beobachteten bei den Älteren sowohl eine reduzierte  $N_e$  als auch Beeinträchtigungen beim Lernen.

Es wird jedoch nicht nur aus Fehlern, sondern auch am Erfolg gelernt. Anders ausgedrückt wird nicht nur beim Ausbleiben einer Belohnung (negatives Handlungsergebnis) sondern auch durch Belohnung (positives Handlungsergebnis) gelernt. Verschiedene Studien zeigen, dass sowohl negative als auch positive dopaminerge Signale eine kritische Rolle beim Verstärkungslernen spielen (Schultz, 2002; Seymour et al., 2004). Das Modell des Verstärkungslernens (Holroyd & Coles, 2002) ist jedoch deutlich auf die Rolle von Fehlern und negativen Rückmeldungen in Lernprozessen fokussiert.

Das weiter oben beschriebene Modell von Frank et al. (2004) nimmt an, dass eine Lernpräferenz, d. h., ob bevorzugt aus negativer oder positiver Rückmeldung bzw. aus Fehlern oder aus richtigen Handlungen gelernt wird, vom DA-Spiegel abhängt. Bei niedrigem DA-Spiegel werden negative Lernsignale generiert und eher aus negativer Rückmeldung gelernt; bei hohem DA-Spiegel werden positive Lernsignale generiert und eher aus positiver Rückmeldung gelernt. So genannte Negativlerner zeigen eine größere  $N_e$  als Positivlerner (Frank et al., 2005). Vor diesem Hintergrund sind Veränderungen über die Lebensspanne zu erwarten: Ältere Menschen sollten auf Grund ihrer verminderten Dopaminsynthese eher zu Negativlernern werden (Fehler werden vermieden) und damit eine größere  $N_e$  aufweisen (Frank et al., 2005). Dieser Ansatz kann mit den vorliegenden  $N_e$ -Ergebnissen nicht gestützt werden. Die älteren weisen im Gegensatz zu den jüngeren Probanden eine signifikant reduzierte  $N_e$  auf (s. Abb. 13), was sowohl mit dem ursprünglichen Modell von Holroyd und Coles (2002) als auch mit der Erweiterung von Nieuwenhuis et al. (2002) in Einklang steht.

In einer neueren altersvergleichenden Arbeit wiesen Eppinger et al. (2008) darauf hin, dass  $N_e$ -Altersunterschiede mit Performanzunterschieden zwischen den Altersgruppen konfundiert sein können. So sollte eine Anpassung der Performanz zwischen den Altersgruppen zu vergleichbaren  $N_e$ -Amplituden der jüngeren und älteren Probanden führen. Um die Performanz zwischen den beiden Altersgruppen auszugleichen, implementierten Eppinger et al. (2008) einen Algorithmus in die zu bearbeitende Aufgabe, der die Reaktionszeitgrenzen adaptiv anpasste. So resultierte die altersassoziierte Verlangsamung nicht in einen überproportionalen Zeitdruck für die Älteren. Die Autoren konnten zeigen, dass eine reduzierte  $N_e$ -Amplitude der Älteren auf performanz- und nicht auf altersabhängige Unterschiede zurückzuführen war. Zwar waren die Älteren signifikant langsamer als die Jungen, unterschieden sich dennoch nicht bezüglich der Fehlerrate (Eppinger et al., 2008).

Auch der individuell eingestellte Zeitdruck der vorliegenden Untersuchung wurde so gewählt, dass subjektiv ein mäßiger Zeitdruck entstand. Somit kann davon ausgegangen werden, dass individuell ausreichend Zeit gegeben war, aufgabenrelevante Repräsentationen aufzubauen. Die älteren Probanden reagierten insgesamt langsamer, machten jedoch auch weniger Fehler als die jüngeren Probanden. Die vorsichtige Strategie der Älteren führte zu einer Minimierung der Fehlreaktionen auf Kosten der Reaktionszeit. Da jedoch die  $N_e$ -Amplitude in Abhängigkeit von der Fehlerrate im Allgemeinen derart variiert, dass eine hohe Fehlerrate zu einer geringeren und eine niedrige Fehlerrate zu einer größeren  $N_e$ -Amplitude führt (s. auch Herrmann et al., 2004), wäre eine erhöhte Amplitude für die Älteren im Vergleich zu denen der jüngeren Probanden zu erwarten gewesen. Die Ergebnisse zeigen jedoch einen diametralen Effekt: Die  $N_e$ -Amplitude ist trotz niedrigerer Fehlerrate der Älteren im Vergleich zu den Jüngeren signifikant verringert.

Ein weiteres Ergebnis der Studie von Eppinger et al. (2008) war eine Positivierung anstelle einer Negativierung ( $N_c$ ) bei korrekten Reaktionen der Jüngeren; für die korrekten Durchgänge wiesen also nur die älteren Probanden eine  $N_c$  auf. Die Autoren diskutierten diesen Befund vor dem Hintergrund des Modells von Holroyd und Coles (2002). Das Modell des Verstärkungslernens müsste nach Eppinger et al. (2008) derart modifiziert werden, dass positive dopaminerge Verstärkungssignale die Neurone des ACC inhibieren (und nicht disinhibieren, wie bei der  $N_e$  postuliert) und dies zu der Generierung einer reaktionsbezogenen Positivierung führt (s. auch Holroyd et al., 2003).

In der vorliegenden Studie hingegen wurde bei allen Probandengruppen und beiden Messzeitpunkten der PD-Patienten in korrekt bearbeiteten Durchgängen eine Negativierung ( $N_c$ ) identifiziert. Der Befund einer  $N_c$  nach korrekten Reaktionen kann aber mit dem Modell von Holroyd und Coles (2002) nicht erklärt werden. Demzufolge wird eine Negativierung nur dann generiert, wenn ein Ereignis schlechter als erwartet ausgefallen ist (im Falle eines Fehlers), was zu einem phasischen Dopaminabfall führt und die ACC-Neurone disinhibiert. Eine Negativierung nach korrekten Reaktionen kann in den reaktionsbezogenen EKPs jedoch sowohl in der vorliegenden Untersuchung als auch in anderen Studien beobachtet werden (z. B. Band & Kok, 2000; Bartholow et al., 2005; Mathalon et al., 2003a; Mathewson et al., 2005; Pietschmann et al., 2008; Vidal et al., 2000).

Eine  $N_c$  kann mit der Fehlerdetektionshypothese (der  $N_e$ ) (Bernstein et al., 1995; Coles et al., 2001) und der zusätzlichen Annahme einer Unsicherheit des Probanden, die richtige

Antwort abgegeben zu haben, erklärt werden (Pailing & Segalowitz, 2004; Scheffers & Coles, 2000). Die Grundlage der  $N_e$  wird nach der Fehlerdetektionshypothese in der Entdeckung einer Abweichung (Mismatch) zwischen der Repräsentation einer tatsächlich erfolgten Antwort und einer korrekten Antwortrepräsentation gesehen. Je größer der Mismatch, desto größer die  $N_e$ . Es konnte gezeigt werden, dass eine große Reaktionsunsicherheit zu vergleichbaren  $N_e$ - und  $N_c$ -Amplituden führt, d. h., im Falle eines Fehlers war die  $N_e$ -Amplitude reduziert und bei einer korrekten Antwort die  $N_c$ -Amplitude erhöht (Pailing & Segalowitz, 2004). Nach Scheffers und Coles (2000) ist die Reaktionsunsicherheit durch eine eingeschränkte Repräsentation der korrekten Reaktion bei den Probanden verursacht, wenn beispielsweise nicht ausreichend Information zur Detektion eines Fehlers zur Verfügung steht, und die tatsächlich korrekten Reaktionen hin und wieder als Fehler interpretiert werden (Coles et al., 2001).

Möglicherweise bestand in der vorliegenden Untersuchung, verursacht durch die flankierenden und zum Zielreiz inkongruenten Reize, Reaktionsunsicherheit, die trotz korrekter Reaktionen der Probanden partiell zu einem Mismatch geführt haben. Im Sinne von Scheffers und Coles (2000) waren sich die Probanden trotz tatsächlich korrekt ausgeführter Reaktion nicht sicher, korrekt reagiert zu haben, was zu einer  $N_e$  führte.

Im Altersvergleich unterscheidet sich die  $N_c$ -Amplitude der Älteren nicht von der  $N_c$ -Amplitude der Jüngeren (s. auch Abb. 13), was darauf hinweist, dass sich der dahinter liegende Prozess der Reaktionsüberwachung nicht unterscheidet (s. auch Falkenstein et al., 2001b).

Zusammenfassend können die  $N_e$ -Ergebnisse beider Patientengruppen vor dem Hintergrund der krankheitsassoziierten verringerten Dopaminkonzentration, mit Erklärungsansätzen wie der Dopaminhypothese der  $N_e$  von Holroyd und Coles (2002) sehr gut in Einklang gebracht werden. Eine deutlich reduzierte  $N_e$ , selbst im unmedizierten Frühstadium der Erkrankung, kann als Folge der Erkrankung gesehen werden, da Einflüsse der Medikation ausgeschlossen werden können.

Warum die Medikation in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf die  $N_e$  ausübte, kann anhand der vorliegenden Daten nicht detaillierter eruiert werden und spiegelt die kontroversen Diskussionen bzgl. des Einflusses der dopaminergen Medikation auf kognitive Funktionen wider. Offensichtlich kann das Dopamindefizit bei PD-Patienten nicht vollständig substituiert werden.

Letztlich erweist sich der aufgezeigte  $N_e$ -Alterseffekt als sensitiv und steht im Einklang mit Befunden zu altersbedingt verringerten dopaminergen Projektionen zum präfrontalen Kortex und der angenommenen Abhängigkeit der  $N_e$  vom mesenzephalen dopaminergen System (Nieuwenhuis et al., 2002).

Bei korrekten Reaktionen zeigte sich eine kleinere Negativität ( $N_e$ ), welche nicht mit dem Modell von Holroyd und Coles (2002), dagegen mit der Mismatch-Hypothese der  $N_e$  (Coles et al., 2001; Scheffers & Coles, 2000) erklärt werden kann. Es erscheint somit gewärtig eher zweifelhaft, dass eine der einzelnen hier vorgestellten Hypothesen zur Entstehung und funktionellen Bedeutung der  $N_e$  ausreicht, um die vorliegenden  $N_e$ -Ergebnisse ausreichend zu erklären.

#### **2.4.4.2 Die Fehlerpositivität**

Insgesamt zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung, dass die  $P_e$  nach Fehlern auftrat, nach korrekten Reaktionen dagegen nicht, was auf ihre Fehlerspezifität verweist. Bei allen untersuchten Gruppen und beiden Messzeitpunkten der PD-Patienten konnte eine klare  $P_e$  in inkorrekt bearbeiteten Durchgängen identifiziert werden; in korrekt bearbeiteten Durchgängen zeigte sich dagegen eine späte post response Negativierung. Ein konsistent signifikanter Effekt der Korrektheit der Reaktion wurde für alle Vergleiche aufgezeigt.

Die überwiegende Mehrzahl der Befunde deutet darauf hin, dass die  $N_e$  und die  $P_e$  unterschiedliche Prozesse im Rahmen der Überwachung und Bewertung eigener Reaktionen widerspiegeln (s. auch Falkenstein et al., 1996; Herrmann et al., 2004; Vocat et al., 2008). Nieuwenhuis et al. (2001) konnten zeigen, dass das Auftreten einer  $P_e$  im Gegensatz zur  $N_e$  vom bewussten Erkennen des Fehlers abhängt.

Christ (2001) wies unter Einsatz einer Simon-Aufgabe eine größere  $P_e$  bei Fehlern in kompatiblen gegenüber inkompatiblen Bedingungen nach. Folglich führen seltene Ereignisse (Fehler in kompatiblen Bedingungen) zu einer großen  $P_e$ -Amplitude und häufige Ereignisse (Fehler in inkompatiblen Bedingungen) zu einer kleinen  $P_e$ -Amplitude (Christ, 2001).

Diese Beziehung von Amplitude und Auftretenswahrscheinlichkeit eines Ereignisses entspricht genau den Beziehungen, wie sie für die P3 postuliert wurden (Sutton et al., 1965). Demnach stellt die  $P_e$  eine nach Fehlern zusätzlich auftretende P3 dar (Falkenstein et al., 1991; Leuthold & Sommer, 1999; Rösler, 1983) und steht mit der bewussten Fehlererkennung bzw. mit der emotionalen Bewertung des Ereignisses in Beziehung (Falkenstein et

al., 2000; Nieuwenhuis et al., 2001; Van Veen & Carter, 2002a). Fehler waren in der hier eingesetzten Flanker-Aufgabe leicht zu entdecken – die Probanden gaben an, ihre Fehler deutlich bemerkt zu haben – und die  $P_e$  könnte dieses Bemerkten widerspiegeln.

#### 2.4.4.2.1 Die $P_e$ bei Parkinson-Patienten

In den Studien der einschlägigen Literatur (vgl. Übersicht in Overbeek et al., 2005) mit Patienten unterschiedlicher neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen, denen alleamt eine gestörte dopaminerge Transmission zu Grunde lag, wurde übereinstimmend angenommen, dass die  $P_e$  im Gegensatz zur  $N_e$  nicht vom mesenzephalen dopaminergen System abhängt, da sich die  $P_e$  generell unbeeinflusst zeigte (Alain et al., 2002; Bates et al., 2004; Beste et al., 2006; 2008; Falkenstein et al., 2005; Mathalon et al., 2002). Lediglich in einer Studie von Ito und Kitagawa (2006) wurde von einer reduzierten  $P_e$  bei PD-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe berichtet, wobei diese  $P_e$  vermutlich nicht fehlerspezifisch war, da eine noch größere Positivierung nach korrekten Reaktionen zu beobachten war (Ito & Kitagawa, 2006).

In der Literatur wurde gelegentlich von Verzögerungen der P3 bei nicht-dementen medizierten und de novo PD-Patienten berichtet (Lagopoulos et al., 1998; Sohn et al., 1998; Tachibana et al., 1997), was auf eine kognitive Beeinträchtigung hinweist. Allerdings fanden andere Autoren keine Verzögerung der P3-Latenz (z. B. Ebmeier et al., 1992; Falkenstein et al., 2002; Tanaka et al., 2000), dagegen eine Vergrößerung der P3-Amplitude (Tanaka et al., 2000) bei nicht-dementen PD-Patienten.

Unter der Annahme, dass die  $N_e$  (unbewusste Fehlerdetektion) bei allen Fehlern, eine  $P_e$  (bewusste Fehlerverarbeitung) jedoch nur bei wahrgenommenen Fehlern auftritt, bedarf es der Klärung, ob die  $N_e$  eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für den Prozess der bewussten Fehlererkennung ( $P_e$ ) ist oder ob beide Prozesse getrennt ablaufen. Im ersten Fall wären die frühe (d. h. unbewusste) und die bewusste Fehlererkennung eng miteinander verbunden und möglicherweise Teile ein und desselben Prozesses. Vielmehr scheint, wie die vorliegenden elektrophysiologischen Ergebnisse vermuten lassen, die  $P_e$  im Gegensatz zur  $N_e$  nicht vom mesenzephalen Dopaminsystem abzuhängen. Die  $N_e$  ist in beiden PD-Patientengruppen im Vergleich zu den gesunden Kontrollgruppen deutlich reduziert, während die  $P_e$  für beide Patientengruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen keine Unterschiede aufweist. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen einer Untersu-

chung von Falkenstein et al. (2005), die eine reduzierte  $N_e$ , jedoch eine unveränderte  $P_e$  bei PD-Patienten im Vergleich zu Gesunden aufzeigen konnten. Diesbezüglich weitere Hinweise kommen aus Medikamentenstudien, die deutlich machen, dass die Verabreichung indirekter Dopaminagonisten wie Amphetamine zu einer starken Vergrößerung der  $N_e$ -Amplitude führte, während die  $P_e$  sich unbeeinflusst zeigte (De Bruijn et al., 2004).

Die vorliegenden  $P_e$ -Ergebnisse weisen, wie erwartet, keinen bedeutsamen Unterschied zwischen PD-Patienten und den entsprechenden altersadjustierten Kontrollprobanden auf; darüber hinaus hatte der Medikationsstatus der PD-Patienten keinen Einfluss auf die  $P_e$ -Ausprägung. Diese Resultate stützen die Annahme, dass  $N_e$  und  $P_e$  verschiedene Prozesse der Fehlerverarbeitung widerspiegeln und darüber hinaus die  $P_e$  im Gegensatz zur  $N_e$  nicht vom mesenzephalen dopaminergen System abhängt.

#### **2.4.4.2.2 Die $P_e$ im Altersvergleich**

Das Ergebnis einer reduzierten  $P_e$  der älteren gegenüber der jüngeren gesunden Probandengruppe spiegelt auch die in der Literatur in der Überzahl berichteten Befunde eines Alterseffektes auf die  $P_e$  wider (Band & Kok, 2000; Dywan et al., 2002; 2004; Falkenstein et al., 1999a; 2000; Ladouceur et al., 2007; Mathewson et al., 2005), jedoch konnten Mathalon et al. (2003a) keine Alterseffekte auf die  $P_e$  beobachten (Übersicht in Overbeek et al., 2005).

Die im Altersvergleich deutlich reduzierten fehlerbezogenen EKPs ( $P_e$ - und  $N_e$ -Amplituden) der älteren Probanden können jedoch nicht einfach auf eine allgemeine Reduktion aller EKP-Komponenten im Alter zurückgeführt werden. Verschiedene Studien belegen, dass andere EKP-Komponenten (z. B.  $N_1$ ,  $P_2$  oder die  $N_2$ ) keine altersassoziierten Veränderungen aufweisen (vgl. Übersicht in Kok, 2000; Nieuwenhuis et al., 2002), jedoch konnten Alterseffekte sowohl auf die  $P_3$ -Latenz als auch auf die  $P_3$ -Amplitude aufgezeigt werden (Mueller et al., 2008).

Die überwiegende Mehrzahl der Studien demonstrieren eine reduzierte  $P_e$  bei älteren im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen, aber im Unterschied zu Alterseffekten auf die  $N_e$ -Amplitude, die bei Kindern mit der Entwicklung bis in die Adoleszenz zunimmt, was in Übereinstimmung mit Erkenntnissen der Reifung des PFC und des dopaminergen Systems steht, konnte bezüglich der  $P_e$  bei Kindern kein Unterschied im Vergleich zu jungen Erwachsenen nachgewiesen werden (Davies et al., 2004a, b). Darüber hinaus wurde in einer



Studie von Ladouceur et al. (2004), die Kinder in der frühen vs. späten Adoleszenz bezüglich fehlerbezogener Komponenten untersuchten, kein Unterschied in der  $P_e$ -Amplitude festgestellt.

Der konsistente Befund einer reduzierten  $P_e$  bei älteren im Vergleich zu jungen Erwachsenen scheint demnach ein nicht vom dopaminergen System beeinflusster Effekt des Alters zu sein; möglicherweise wird er aber vom noradrenergen System beeinflusst, wie es von Nieuwenhuis et al. (2005) für die P3 postuliert wurde. Auf neuronaler und funktioneller Ebene reflektieren nach Overbeek et al. (2005) P3 und  $P_e$  vergleichbare Prozesse. Somit stelle die  $P_e$  eine mit der motivationalen Signifikanz des Fehlers assoziierte P3 dar. Diese Auffassung steht im Einklang mit der Annahme, dass die  $P_e$  eine nach Fehlern zusätzlich auftretende P3 ist (Leuthold & Sommer, 1999; Rösler, 1983) und mit der bewussten Fehlererkennung im Zusammenhang steht (Nieuwenhuis et al., 2001).

Hinsichtlich der funktionellen Signifikanz der  $P_e$  könnten Untersuchungen zur präzisen Identifikation der neuralen Generatoren einen Beitrag zum besseren Verständnis der zu Grunde liegenden kognitiven Prozesse liefern. Nach Overbeek et al. (2005) kann die uneinheitliche Befundlage in der  $P_e$ -Literatur teilweise auf unterschiedliche Auswertemethoden der  $P_e$  (Peak-Amplitude vs. mittlere Amplitude, unterschiedliche Zeitareale) zurückgeführt werden. In komplexen Aufgaben, wie z. B. in Wechselaufgaben, scheint die  $P_e$  eher frontal lokalisiert zu sein, weshalb  $P_e$ -Befunde immer nur im Zusammenhang mit der jeweiligen experimentellen Aufgabe und der genauen Angabe der Auswertemethodik interpretiert und diskutiert werden sollten (Overbeek et al., 2005).

Insgesamt zeigen die vorliegenden  $P_e$ -Ergebnisse, wie erwartet, keine Unterschiede zwischen PD-Patienten und den entsprechenden altersadjustierten Kontrollprobanden. Darüber hinaus hatte der Medikationsstatus der PD-Patienten keinen Einfluss auf die Ausprägung der  $P_e$ . Der vorliegende  $P_e$ -Befund repliziert somit die frühere Beobachtung einer Studie, in der sich die  $P_e$  in verschiedenen Aufgaben unbeeinflusst von der Parkinson-Krankheit zeigte (Falkenstein et al., 2005).

Im nicht-klinischen Kontext wurden reduzierte, vermutlich vom Dopaminsystem unabhängige fehlerspezifische Prozesse, wie sie sich in der  $P_e$  widerspiegeln, für die gesunden Älteren belegt.

### 2.4.5 Integrative Betrachtungen

Die medizierten PD-Patienten wiesen auf der Verhaltensebene weder eine Reaktionsverlangsamung noch eine erhöhte Fehlerrate auf. Dagegen waren die de novo PD-Patienten verlangsamt, zeigten jedoch numerisch eine geringere Fehlerrate. Die schnelleren Reaktionen der Jüngeren im Altersvergleich und die der gesunden Kontrollgruppe gegenüber den de novo Patienten beeinflussten die EKP-Ergebnisse und deren Interpretation insofern nicht, da sowohl die korrekten als auch die inkorrekten Durchgänge zeitlich auf die Reaktion bezogen gemittelt wurden.

Trotz der „Geschwindigkeitsinstruktion“ zeigte sich, dass ältere Probanden im Vergleich zu jüngeren vorsichtiger reagierten; eine Minimierung der Fehlreaktionen ging dabei auf Kosten der Reaktionszeit. Da jedoch die  $N_e$  und die  $P_e$  in Abhängigkeit von der Fehlerrate derart variieren, dass hohe Fehlerraten zu geringeren Amplituden führen (Herrmann et al., 2004), wären reduzierte Amplituden für die Jüngeren zu erwarten gewesen. Bei den Jüngeren waren jedoch höhere Fehlerraten und vergrößerte  $N_e$ - und  $P_e$ -Amplituden zu verzeichnen. Alterseffekte auf die  $N_e$  konnten in der Literatur wiederholt aufgezeigt werden, auch wenn sich die Fehlerraten nicht unterschieden (Falkenstein et al., 2001b) oder niedriger für die Älteren waren (Nieuwenhuis et al., 2002).

Zusammengefasst zeigen die EKP-Daten eine altersbedingte und zusätzlich eine durch die PD-Erkrankung reduzierte  $N_e$ -Amplitude und eine altersbedingte, jedoch nicht von der PD beeinflusste Reduktion der  $P_e$ . Somit liegt der Schluss nahe, dass die  $N_e$  vom Dopaminsystem und die  $P_e$  möglicherweise von anderen Transmittersystemen beeinflusst wird. Obwohl sowohl die  $N_e$  als auch die  $P_e$  mit der Fehlreaktion assoziiert sind, scheinen sie unabhängig voneinander aufzutreten (Falkenstein et al., 1996; Herrmann et al., 2004).

Die in der Literatur berichtete positive Korrelation zwischen der  $N_e$ -Amplitude und der Wahrscheinlichkeit, dass ein Fehler sofort korrigiert wird (Gehring et al., 1993), geht mit den vorliegenden Daten nicht einher. Verhaltensanpassungen nach Fehlern erfolgten schon mit der bloßen Existenz der  $N_e$ , die Amplitudenausprägung war dabei weniger relevant.

Die reduzierte  $N_e$ -Amplitude der medizierten PD-Patienten lässt auf einen beeinträchtigten Fehlerdetektionsprozess schließen, was sich auch in einer leicht, wenn auch nicht signifikant erhöhten Fehlerrate dieser Patienten widerspiegelte. Dies trifft jedoch nicht auf die de novo Patienten zu: Trotz reduzierter  $N_e$ -Amplitude war die Fehlerrate dieser Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe sogar leicht geringer, was darauf hindeutet, dass ein mög-

liches Defizit auf der Verhaltensebene noch kompensiert werden konnte. Eine  $N_e$ -Amplitudenreduktion scheint somit den Verhaltensauffälligkeiten vorauszugehen.

Die de novo Patienten vor Erstmedikation zeigten neben der reduzierten  $N_e$  eine numerisch vergrößerte  $N_c$ . Diese vergrößerte  $N_c$  der de novo Patienten könnte ebenfalls Ausdruck kompensatorischer Mechanismen im frühen Stadium der Parkinson-Krankheit sein. Die Reaktionsüberwachung, die sich in der  $N_c$  widerspiegelt, war möglicherweise bei den de novo Patienten erhöht, um die Beeinträchtigung in der Fehlerdetektion zu bewältigen. Das Fehlernachfolgeverhalten war bei den de novo Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden numerisch erhöht, wenn auch nicht signifikant. Das spricht für eine erhöhte Handlungsüberwachung.

Die gegenläufige Entwicklung der  $N_e$  und  $N_c$  bei den de novo PD-Patienten lässt bezüglich der funktionellen Signifikanz dieser EKPs vermuten, dass die  $N_c$  nicht einfach eine kleinere  $N_e$  ist, da dann die  $N_c$  bei den de novo Patienten verringert sein sollte, was nicht der Fall war. Andererseits legt das Ergebnis einer numerisch erhöhten  $N_c$  auch die Vermutung nahe, dass die de novo Patienten nicht immer zwischen korrekten und inkorrekten Reaktionen unterscheiden konnten, d. h., korrekt beantwortete Durchgänge wurden manchmal als Fehler wahrgenommen, obwohl die Probanden angaben, ihre Fehler klar bemerkt zu haben. Dennoch war die Verhaltensleistung der Patienten, wenn überhaupt, nicht wesentlich beeinträchtigt.

Warum eine Dopaminsubstitution bei PD-Patienten kognitive Defizite nicht ebenso wie motorische Symptome (UPDRS) beeinflusst, kann unterschiedliche Ursachen haben. Kognitive Veränderungen können zwar dopaminerg vermittelt sein, reagieren jedoch bei einer Funktionsstörung aus noch unverstandenen pharmakologischen Wirkmechanismen nicht auf die dopaminerge Substitution. Neuere Forschungsergebnisse zeigen das idiopathische Parkinson-Syndrom als einen Symptomkomplex (Schapira, 2006), zu dessen Entstehung und Entwicklung möglicherweise verschiedene Pathomechanismen beitragen und berücksichtigt werden müssen (Ahlskog, 2007; Jenner & Olanow, 2006; Sulzer, 2007). Häufig liegen schon im frühen Stadium der Erkrankung subtile kognitive Veränderungen vor, wie auch die reduzierte  $N_e$ -Amplitude vor Erstmedikation der hier untersuchten de novo Patienten zeigte. Dieser Effekt konnte eindeutig auf die Krankheit zurückgeführt werden. Somit kann die  $N_e$  als sensitiver und spezifischer Marker der funktionellen Integrität des Handlungsüberwachungssystems angesehen werden. Die  $N_e$  zeigte bereits dann Auffällig-

keiten, wenn das Verhalten noch weitgehend intakt war. Der Einsatz psychophysiologischer Maße im Rahmen kognitiv-psychologischer als auch klinischer Fragestellungen sollte aber die Erhebung der offenen Verhaltensmaße nicht ersetzen, sondern ergänzen. Nur eine Verbindung der unterschiedlichen Erhebungsmethoden ist sinnvoll und ermöglicht einen Einblick in Prozesse, die allein von der Verhaltensseite nicht zugänglich sind.

In den vorangegangenen Abschnitten wurden die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zu den im theoretischen Teil vorgestellten Erklärungsmodellen in Beziehung gesetzt; bei Erklärungsdefiziten der unterschiedlichen Konzeptionen wurde nach alternativen Ansätzen gesucht. Es zeigte sich, dass die Erklärungsreichweite der meisten Modelle nicht ausreicht, um alle beteiligten Prozesse hinreichend beschreiben zu können. Die Ausführungen machen deutlich, dass kein Modell die vorliegenden Ergebnisse vollständig erklärt. Weithin kann aber das Modell des Verstärkungslernens (Holroyd & Coles, 2002), das dem mesenzephalen Dopaminsystem eine zentrale Rolle bei der Fehlerverarbeitung zuschreibt, durch die Befunde dieser Arbeit gestützt werden. Um weitere Prozesse der Handlungsüberwachung, beispielsweise die Integration der zu Grunde liegenden Mechanismen bei korrekten Reaktionen und auch die des Fehlernachfolgeverhaltens zu erklären, bedarf es weiterer Untersuchungen.

#### **2.4.6 Ausblick und Forschungsperspektiven**

In der klinischen Frühdiagnostik der Parkinson-Krankheit, aber auch in longitudinal angelegten Studien und bei spezifischen diagnostischen Fragen könnte die  $N_e$ , als leicht zu erhebender Marker, einen wesentlichen Beitrag liefern. Vor diesem Hintergrund ergeben sich aus der vorliegenden Untersuchung Anknüpfungspunkte für weiterführende Forschungsvorhaben.

Die achtwöchige Medikation der de novo Patienten bewirkte eine geringfügige Vergrößerung der  $N_e$  und eine Reduzierung der vor der Medikation erhöhten  $N_c$ . Das Ergebnis der kleineren  $N_e$  vor Erstmedikation im Vergleich zur  $N_e$  nach Erstmedikation und umgekehrt, der größeren  $N_c$  vor Erstmedikation im Vergleich zur  $N_c$  nach Erstmedikation, könnte darauf hinweisen, dass die Medikation, wenn auch zu einem geringen Ausmaß, die Effekte der PD-Krankheit umkehrt. Möglicherweise war das achtwöchige Intervall, das zwischen erster und zweiter Messung bei den de novo Patienten lag, nicht ausreichend, um Effekte der Medikation vollständig zu erfassen. In einer longitudinal angelegten Studie könnte der Ein-

fluss der Medikation bei den de novo Patienten nach einem längerem Zeitintervall gemessen werden. Obwohl die  $N_e$ -Ergebnisse der on- und off-Messung bei den schon länger medizierten PD-Patienten gezeigt haben, dass die Medikation die  $N_e$ -Reduktion nicht kompensieren kann, kann es doch zu einer Veränderung der Reaktionsüberwachung bei korrekt bearbeiteten Durchgängen ( $N_c$ ) kommen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde angenommen, dass es sich bei der  $N_e$  um ein Korrelat der Fehlerverarbeitung bzw. -detektion handelt. Die Grundlage der  $N_e$  wurde in der Entdeckung einer Abweichung (Mismatch) zwischen den Repräsentationen einer tatsächlich erfolgten und der korrekten Antwort gesehen. Es könnte Erfolg versprechend sein, die erhobenen EEG-Daten reizbezogen auszuwerten und auf Unterschiede in der N2 (Falkenstein, 2006), die als elektrophysiologisches Korrelat eines zu Grunde liegenden Konfliktes angesehen wird, zu untersuchen. Wenn die N2 bei PD-Patienten ebenfalls verringert wäre, würde das auf eine gemeinsame Quelle und funktionelle Bedeutung von  $N_e$  und N2 hinweisen. Darüber hinaus könnten auch mögliche Gruppeneffekte auf weitere EKP-Komponenten, beispielsweise auf die P3, analysiert werden. Die P3 scheint (wie die  $P_e$ ) nicht vom dopaminergen System (Frodl-Bauch et al., 1999), jedoch von altersbedingten Veränderungen (z. B. Mueller et al., 2008) beeinflusst zu werden.

Das Ergebnis einer signifikanten Reaktionsverlangsamung der de novo Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe wirft die Frage auf, ob für diese Verlangsamung kognitive und/oder motorische Ursachen differenziert werden können. Eine indirekte Möglichkeit zur Erfassung kognitiver Defizite ist das lateralisierte Bereitschaftspotenzial (LRP) (Smid, Mulder, & Mulder, 1987; Ulrich, Leuthold, & Sommer, 1998). Der Beginn des LRPs markiert die selektive Aktivierung einer Reaktion und ist damit ein Zeitmarker für den Abschluss der vorgelagerten kognitiven Prozesse.

Dem dopaminergen System wird eine wichtige Rolle im Rahmen der Regulation exekutiver Funktionen zugeschrieben. Inwieweit individuelle Differenzen exekutiver Leistungen genetisch determiniert sind, ist bislang nicht abschließend geklärt. Für die Handlungsüberwachung bzw. Fehlerverarbeitung sind Gene relevant, die Dopaminrezeptoren, Dopamintransporter oder dopaminabbauende Enzyme exprimieren. Verschiedene Autoren weisen auf genetische Polymorphismen – Genabschnitte, die in einer Population in verschiedenen Varianten vorliegen – im dopaminergen System (z. B. Goldberg & Weinberger, 2004; Rowe et al., 2008; Rybakowski et al., 2005; Sheldrick et al., 2008). Poly-

morphismen können für interindividuelle Unterschiede in frontallhirnassoziierten Leistungen (Friedman et al., 2008; Lane et al., 2008; Williams-Gray et al., 2007) und insbesondere auch der Handlungsüberwachung (Krämer et al., 2007) verantwortlich sein.

Eine genetische Variation des Dopamin-D2-Rezeptors beeinflusst beispielsweise die Art und Weise, wie positive und negative Rückmeldungen in künftige Handlungen einfließen bzw. gelernt wird. Personen, bei denen die Rezeptordichte verringert war, nutzten negative Rückmeldungen weniger häufig zum Lernen als Personen mit höherer Rezeptordichte (Klein et al., 2007b). Diese Befunde tragen zum weiteren Verständnis interindividueller Variabilität bei. Eine genetische Untersuchung der Polymorphismen in Verbindung mit einer neuropsychologischen und -physiologischen Diagnostik präfrontaler Funktionen könnte die Differenzialdiagnose der Parkinson-Krankheit verbessern.

Die große Mehrzahl der PD-Patienten erkrankt zwar sporadisch, d. h. ohne identifizierbaren Vererbungsmodus, aber auch für diese offenbar heterogene Form wird derzeit angenommen, dass genetische Faktoren bzgl. der Krankheitssuszeptibilität eine beachtliche Rolle spielen. Dabei werden Kandidatengene fokussiert, die bei den familiären Formen der Krankheit schon als krankheitsursächlich beschrieben wurden (Gasser, 2007; Jenner & Olanow, 2006; Klein & Schlossmacher, 2007; Wider & Wszolek, 2008). Die Eigenschaft von Alphasynuclein, schwer lösliche Fibrillen zu bilden, die zu Lewy-Körperchen verklumpen, scheint nicht nur für die Pathogenese der seltenen familiären Formen, sondern auch für die sporadisch auftretende Form der Parkinson-Krankheit von zentraler Bedeutung zu sein (Riederer et al., 2008; Yankner et al., 2008).

Die Funktionsweise des menschlichen Gehirns zu erforschen, bildet nach wie vor eine der größten wissenschaftlichen Herausforderungen. Forschungsansätze zu einem besseren Verständnis menschlichen Verhaltens und der zu Grunde liegenden Prozesse und ihrer Störungen erfordern ein gezieltes Zusammenwirken verschiedener Disziplinen. Insbesondere die Rolle des Dopamins bei der menschlichen Handlungsüberwachung in Experimenten zu analysieren, genauer zu charakterisieren und auch die Interaktion mit anderen Neurotransmittern zu untersuchen, eröffnet hier Perspektiven für weitere Forschungsarbeiten.

### 3 Zusammenfassung

Theoretische Modelle, die die Fehlerverarbeitung auf der Basis einer Belohnungsvorhersage erklären, schreiben dem Neurotransmitter Dopamin eine zentrale Rolle im Rahmen der menschlichen Handlungsüberwachung zu. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, verschiedene Prozesse der menschlichen Handlungsüberwachung bei der Parkinson-Krankheit, einem Dopaminmangelsyndrom, und im Altersvergleich zu untersuchen. Darüber hinaus wurde der Frage nachgegangen, ob einzelne Prozesse der Handlungsüberwachung durch die dopaminerge Medikation der Parkinson-Patienten modifiziert werden.

Eine bereits medizierte Parkinson-Patientengruppe wurde sowohl unter relativ niedrigem als auch unter hohem Dopaminspiegel untersucht. Um zwischen parkinsonspezifischen und medikamenteninduzierten Effekten zu differenzieren, wurde eine zweite Gruppe neu diagnostizierter de novo Patienten vor und acht Wochen nach der medikamentösen Erstbehandlung untersucht. Diese beiden Patientengruppen wurden jeweils mit einer Gruppe von gesunden älteren Probanden verglichen. Eine weitere Stichprobe von jungen Probanden ermöglichte die Analyse altersbedingter Veränderungen in der Fehlerverarbeitung.

Unter Bearbeitung einer modifizierten Flanker-Aufgabe wurde das EEG abgeleitet, um daraus die relevanten ereigniskorrelierten Potenziale zu extrahieren. Die getrennte Mitteilung elektrischer Hirnaktivität nach korrekten und inkorrekten Reaktionen erlaubte die differenzierte Untersuchung von handlungsüberwachenden Prozessen. Dabei wurde angenommen, dass im Falle eines Fehlers eine (vermutlich unbewusst) registrierte Diskrepanz zwischen den neuronalen Repräsentationen der Fehlreaktion und der richtigen (verlangten) Reaktion eine dopaminerg vermittelte Fehlernegativität ( $N_e$ ) ausbildet. Die bewusste Fehlerwahrnehmung sollte sich in einer der  $N_e$  nachfolgenden EKP-Komponente, der Fehlerpositivität ( $P_e$ ), widerspiegeln, die unbeeinflusst vom mesenzephalen Dopaminsystem auftreten sollte.

Es wurde erwartet, dass sich die Korrelate der Fehlerverarbeitungsprozesse, bedingt durch altersassoziierte und/oder krankheitsspezifische Veränderungen in kortikalen und subkortikalen Systemen, zwischen den verschiedenen Probandengruppen unterscheiden. Bei den Parkinson-Patienten wurde angenommen, dass sowohl Alterungsprozesse als auch die der Krankheit zu Grunde liegende Pathophysiologie zu einer Abnahme der  $N_e$ -Amplitude führen. Konkret wurde eine krankheitsbedingte Reduktion der  $N_e$  über eine altersbedingte Reduktion hinaus erwartet.

Die de novo Patienten und die älteren gesunden Probanden zeigten im jeweiligen Gruppenvergleich verzögerte korrekte Reaktionszeiten. Die Fehlerraten waren zwischen PD-Patienten und Kontrollprobanden nicht signifikant unterschiedlich; die Gruppe der Jüngeren machte jedoch signifikant mehr Fehler als die der Älteren. Hinsichtlich des Fehlernachfolgeverhaltens wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede identifiziert, was vor dem Hintergrund des eingeführten Zeitdrucks diskutiert wurde.

Hinsichtlich der elektrophysiologischen Korrelate der Fehlerverarbeitung wurden differenzielle Einflüsse der Parkinson-Krankheit aufgezeigt, die gut mit Befunden der Literatur in Einklang gebracht werden konnten. Während die  $N_e$ -Amplitude in beiden Patientengruppen deutlich reduziert war, zeigte sich die  $P_e$ , wie erwartet, nicht beeinträchtigt.

Im Altersvergleich der gesunden Probanden war sowohl eine deutlich verringerte  $N_e$  als auch  $P_e$  zu verzeichnen, was ebenfalls in Einklang zu bisherigen Befunden steht.

Da sowohl krankheitsassoziierte als auch altersbedingte Veränderungen im mesenzephalen Dopaminsystem bestehen, konnten die Ergebnisse gut mit Modellen in Übereinstimmung gebracht werden, die neuronale Prozesse der Fehlerverarbeitung auf dopaminerg vermittelte Prozesse zurückführen. Der Nachweis einer reduzierten  $N_e$  einerseits bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden und darüber hinaus bei Älteren im Vergleich zu Jüngeren kann als eine Bestätigung der bedeutsamen Rolle von Dopamin bei der Fehlerverarbeitung gewertet werden. Der Befund einer  $N_e$ -Reduktion, selbst in einer frühen unmedizierten Erkrankungsphase, zeigte weiterhin, dass dieser Effekt auf die Erkrankung zurückzuführen ist und durch die dopaminerge Medikation nicht zu kompensieren war. Insbesondere die  $N_e$  bietet somit einen wesentlichen Beitrag bei spezifischen diagnostischen Fragen; als leicht zu erhebender Marker könnte die  $N_e$  die Frühdiagnostik der Parkinson-Erkrankung ergänzen und verbessern.

Beide Patientengruppen zeigten eine deutliche Besserung der motorischen Symptomatik unter Antiparkinson-Medikation. Dessen ungeachtet konnte kein Einfluss des Faktors Medikation auf die erhobenen Daten dokumentiert werden, was einerseits im Rahmen von Langzeiteffekten der Medikation und andererseits mit den in der Literatur berichteten Hypothesen zur differenziellen Wirkung der Medikation auf kognitive Funktionen diskutiert wurde.



## 4 Literatur

- Aarsland, D., Tandberg, E., Larsen, J. P., & Cummings, J. L. (1996). Frequency of dementia in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *53*(6), 538-542.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., & Kragh-Sorensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, *60*(3), 387-392.
- Abler, B., Erk, S., & Walter, H. (2005). Das menschliche Belohnungssystem. Erkenntnisse aus der funktionellen Bildgebung und klinische Implikationen. *Nervenheilkunde*, *24*.
- Agid, Y., Ruberg, M., Javoy-Agid, F., Hirsch, E., Raisman-Vozari, R., et al. (1993). Are dopaminergic neurons selectively vulnerable to Parkinson's disease? *Advances in Neurology*, *60*, 148-164.
- Ahlskog, J. E. (2007). Beating a dead horse: dopamine and Parkinson disease. *Neurology*, *69*(17), 1701-1711.
- Alain, C., McNeely, H. E., He, Y., Christensen, B. K., & West, R. (2002). Neurophysiological evidence of error-monitoring deficits in patients with schizophrenia. *Cerebral Cortex*, *12*(8), 840-846.
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, *12*, 366-375.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *9*, 357-381.
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, *13*(7), 266-271.
- Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Progress in Brain Research*, *85*, 119-146.
- Alexander, G. E. (1994). Basal ganglia-thalamocortical circuits: their role in control of movements. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *11*(4), 420-431.
- Allain, H., Schuck, S., & Mauduit, N. (2000). Depression in Parkinson's disease. *British Medical Journal*, *320*(7245), 1287-1288.
- Allen, P. A., Madden, D. J., Groth, K. E., & Crozier, L. C. (1992). Impact of age, redundancy, and perceptual noise on visual search. *Journal of Gerontology*, *47*(2), P69-74.
- Altgassen, M., Phillips, L., Kopp, U., & Kliegel, M. (2007). Role of working memory components in planning performance of individuals with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *45*(10), 2393-2397.
- Angel, R. W., Alston, W., & Higgins, J. R. (1970). Control of movement in Parkinson's disease. *Brain*, *93*, 1-14.
- Angel, R. W., Alston, W., & Garland, H. (1971). L-dopa and error correction time in Parkinson's disease. *Neurology*, *21*, 1255-1260.
- Angel, R. W. (1976). Efference copy in the control of movement. *Neurology*, *26*, 1164-1168.
- Antonini, A., & Leenders, K. L. (1993). Dopamine D2 receptors in normal human brain: effect of age measured by positron emission tomography (PET) and [<sup>11</sup>C]-raclopride. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *695*, 81-85.

- Appleby, B. S., Duggan, P. S., Regenberg, A., & Rabins, P. V. (2007). Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Movement Disorders*, 22(12), 1722-1728.
- Arnsten, A. F. T. (1998). Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(11), 436-447.
- Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience*, 6(2), 115-116.
- Backlund, E. O., Granberg, P. O., Hamberger, B., Knutsson, E., Martensson, A., et al. (1985). Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials. *Journal of Neurosurgery*, 62(2), 169-173.
- Bäckman, L., Ginovart, N., Dixon, R. A., Wahlin, T. B., Wahlin, A., et al. (2000). Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system. *The American Journal of Psychiatry*, 157(4), 635-637.
- Bäckman, L., & Farde, L. (2001). Dopamine and cognitive functioning: brain imaging findings in Huntington's disease and normal aging. *Scandinavian Journal of Psychology*, 42(3), 287-296.
- Bäckman, L., Nyberg, L., Lindenberger, U., Li, S. C., & Farde, L. (2006). The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(6), 791-807.
- Baddeley, A., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: advances in research and theory*. New York: Academic Press.
- Baddeley, A. (1986). *Working memory*. Oxford: University Press.
- Baddeley, A. (1996). Exploring the central executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experimental Psychology*, 49(1), 5-28.
- Badgaiyan, R. D., & Posner, M. I. (1998). Mapping the cingulate cortex in response selection and monitoring. *NeuroImage*, 7(3), 255-260.
- Baglio, F., Blasi, V., Falini, A., Farina, E., Mantovani, F., et al. (2009). Functional brain changes in early Parkinson's disease during motor response and motor inhibition. *Neurobiology of Aging*.
- Baker, M. G., & Graham, L. (2004). The journey: Parkinson's disease. *British Medical Journal*, 329(7466), 611-614.
- Baloyannis, S. J. (2005). The neurology in the hellenistic era: an harmonization of the philosophy with the science. *Encephalos-Athens*, 42, 7-31.
- Band, G. P., & Kok, A. (2000). Age effects on response monitoring in a mental-rotation task. *Biological Psychology*, 51(2-3), 201-221.
- Barbeau, A., Murphy, G. F., & Sourkes, T. L. (1961). Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. *Science*, 133, 1706-1707.
- Barch, D. M., Braver, T. S., Sabb, F. W., & Noll, D. C. (2000). Anterior cingulate and the monitoring of response conflict: evidence from an fMRI study of overt verb generation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(2), 298-309.
- Baron, M. S., Vitek, J. L., Bakay, R. A., Green, J., McDonald, W. M., et al. (2000). Treatment of advanced Parkinson's disease by unilateral posterior GPi pallidotomy: 4-year results of a pilot study. *Movement Disorders*, 15(2), 230-237.
- Bartholow, B. D., Pearson, M. A., Dickter, C. L., Sher, K. J., Fabiani, M., et al. (2005). Strategic control and medial frontal negativity: beyond errors and response conflict. *Psychophysiology*, 42(1), 33-42.

- Bates, A. T., Liddle, P. F., Kiehl, K. A., & Ngan, E. T. (2004). State dependent changes in error monitoring in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *38*(3), 347-356.
- Bäzner, H., & Wöhrle, J. C. (2007). Morbus Parkinson und weitere extrapyramidale Bewegungsstörungen. In J. Schölmerich (Ed.), *Medizinische Therapie 2007/2008* (pp. 1358-1371). Heidelberg: Springer.
- Beal, M. F. (2003). Mitochondria, oxidative damage, and inflammation in Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *991*, 120-131.
- Beck, A. T., & Steer, R. A. (1987). *Beck Depression Inventory (BDI)*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., & de Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied Neurophysiology*, *50*(1-6), 344-346.
- Benabid, A. L., Koudsie, A., Benazzouz, A., Piallat, B., Krack, P., et al. (2001). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Advances in Neurology*, *86*, 405-412.
- Benecke, R., & Rolfs, A. (2005). Erkrankungen der Basalganglien. In C. W. Wallesch (Ed.), *Neurologie: Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis* (pp. 583-625). München: Elsevier.
- Berger, H. (1929). Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, *87*, 527-570.
- Bernstein, P. S., Scheffers, M. K., & Coles, M. G. H. (1995). "Where did I go wrong?" A psychophysiological analysis of error detection. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *21*(6), 1312-1322.
- Beste, C., Saft, C., Andrich, J., Gold, R., & Falkenstein, M. (2006). Error processing in Huntington's disease. *PLoS ONE*, *1*, e86.
- Beste, C., Saft, C., Konrad, C., Andrich, J., Habbel, A., et al. (2008). Levels of error processing in Huntington's disease: a combined study using event-related potentials and voxel-based morphometry. *Human Brain Mapping*, *29*(2), 121-130.
- Bevan, M. D., Magill, P. J., Terman, D., Bolam, J. P., & Wilson, C. J. (2002). Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. *Trends in Neurosciences*, *25*(10), 525-531.
- Birbaumer, N., & Schmidt, R. F. (2006). *Biologische Psychologie*. Heidelberg: Springer.
- Birkmayer, W., & Hornykiewicz, O. (1961). Der L-Dioxyphenylalanineffekt bei der Parkinson-Akinese. *Wiener Klinische Wochenschrift*, *73*, 787-788.
- Blandini, F., Nappi, G., Tassorelli, C., & Martignoni, E. (2000). Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, *62*(1), 63-88.
- Bloxham, C. A., Dick, D. J., & Moore, M. (1987). Reaction times and attention in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *50*(9), 1178-1183.
- Boksem, M. A., Meijman, T. F., & Lorist, M. M. (2006). Mental fatigue, motivation and action monitoring. *Biological Psychology*, *72*(2), 123-132.
- Bokura, H., Yamaguchi, S., & Kobayashi, S. (2005). Event-related potentials for response inhibition in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *43*(6), 967-975.
- Borroni, B., Turla, M., Bertasi, V., Agosti, C., Gilberti, N., et al. (2008). Cognitive and behavioral assessment in the early stages of neurodegenerative extrapyramidal syndromes. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *47*(1), 53-61.
- Bortz, J. (1993). *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Berlin: Springer.

- Botvinick, M. M., Nystrom, L. E., Fissell, K., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature*, *402*, 179-181.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, *108*(3), 624-652.
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(12), 539-546.
- Boyke, J., Driemeyer, J., Gaser, C., Büchel, C., & May, A. (2008). Training-induced brain structure changes in the elderly. *The Journal of Neuroscience*, *28*(28), 7031-7035.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., et al. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, *24*(2), 197-211.
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, *318*(1), 121-134.
- Braak, H., Rüb, U., Jansen Steur, E. N., Del Tredici, K., & de Vos, R. A. (2005). Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology*, *64*(8), 1404-1410.
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2008a). Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*, *70*(20), 1916-1925.
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2008b). Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered. *Experimental Neurology*, *212*(1), 226-229.
- Brand, S., Dodel, R., Hautzinger, M., Gründer, G., Althaus, A., et al. (2007). Depression bei M. Parkinson. Diagnostik und Therapie. *Der Nervenarzt*, *78*, 715-728.
- Brandstädter, D., & Oertel, W. H. (2003). Depression in Parkinson's disease. *Advances in Neurology*, *91*, 371-381.
- Braver, T. S., Barch, D. M., Gray, J. R., Molfese, D. L., & Snyder, A. (2001a). Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors. *Cerebral Cortex*, *11*(9), 825-836.
- Braver, T. S., Barch, D. M., Keys, B. A., Carter, C. S., Cohen, J. D., et al. (2001b). Context processing in older adults: evidence for a theory relating cognitive control to neurobiology in healthy aging. *Journal of Experimental Psychology: General*, *130*(4), 746-763.
- Braver, T. S., & Barch, D. M. (2002). A theory of cognitive control, aging cognition, and neuromodulation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *26*(7), 809-817.
- Brázdil, M., Roman, R., Falkenstein, M., Daniel, P., Jurák, P., et al. (2002). Error processing - evidence from intracerebral ERP recordings. *Experimental Brain Research*, *146*(4), 460-466.
- Brissaud, E. (1895). Nature et pathogenie de la maladie de Parkinson. Leçons sur les malades nerveuses. 488-501.
- Brown, R., & Jahanshahi, M. (1995). Depression in Parkinson's disease: a psychosocial viewpoint. *Advances in Neurology*, *65*, 61-84.
- Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1988). Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain*, *111*(2), 323-345.
- Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1990). Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends in Neurosciences*, *13*, 2-29.
- Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1991). Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain*, *114* (Pt 1A), 215-231.

- Brown, R. G., Jahanshahi, M., & Marsden, C. D. (1993a). Response choice in Parkinson's disease. The effects of uncertainty and stimulus-response compatibility. *Brain*, *116*, 869-885.
- Brown, V. J., Schwarz, U., Bowman, E. M., Fuhr, P., Robinson, D. L., et al. (1993b). Dopamine dependent reaction time deficits in patients with Parkinson's disease are task specific. *Neuropsychologia*, *31*(5), 459-469.
- Brück, A., Portin, R., Lindell, A., Laihinen, A., Bergman, J., et al. (2001). Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypofunction in the caudate nucleus. *Neuroscience Letters*, *311*(2), 81-84.
- Bublak, P., Müller, U., Gron, G., Reuter, M., & von Cramon, D. Y. (2002). Manipulation of working memory information is impaired in Parkinson's disease and related to working memory capacity. *Neuropsychology*, *16*(4), 577-590.
- Buckner, R. L. (2004). Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, *44*(1), 195-208.
- Büeler, H. (2006). Molekulare Mechanismen und Genetik: Die Parkinson-Krankheit. *Pharmazie in unserer Zeit*, *3*(35), 198-203.
- Buhmann, C., Glauche, V., Sturenburg, H. J., Oechsner, M., Weiller, C., et al. (2003). Pharmacologically modulated fMRI-cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients. *Brain*, *126*, 451-461.
- Burgess, P. W. (2003). Assessment of executive function. In P. W. Halligan, U. Kischka & J. C. Marshall (Eds.), *Handbook of clinical neuropsychology* (pp. 302-321). Oxford: University Press.
- Burn, D. J., Rowan, E. N., Allan, L. M., Molley, S., O'Brien, J. T., et al. (2006). Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Levy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *77*, 585-589.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(6), 215-222.
- Caballol, N., Marti, M. J., & Tolosa, E. (2007). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Movement Disorders*, *22*(S17), S358-S366.
- Cabello, C. R., Thune, J. J., Pakkenberg, H., & Pakkenberg, B. (2002). Ageing of substantia nigra in humans: cell loss may be compensated by hypertrophy. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *28*(4), 283-291.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*(1), 1-47.
- Cabeza, R. (2001). Functional neuroimaging of cognitive aging. In R. Cabeza & A. Kingstone (Eds.), *Handbook of functional neuroimaging of cognition* (pp. 331-377). Cambridge, MA: MIT Press.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Aging*, *17*(1), 85-100.
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage*, *17*(3), 1394-1402.
- Cabeza, R. (2004). Neuroscience frontiers of cognitive aging: approaches to cognitive neuroscience of aging. In R. A. Dixon, L. Bäckman & L.-G. Nilsson (Eds.), *New frontiers in cognitive aging* (pp. 179-196). Oxford: University Press.

- Calabrese, V., Cornelius, C., Mancuso, C., Pennisi, G., Calafato, S., et al. (2008). Cellular Stress Response: A Novel Target for Chemoprevention and Nutritional Neuroprotection in Aging, Neurodegenerative Disorders and Longevity. *Neurochemical Research*.
- Calabresi, P., Picconi, B., Parnetti, L., & Di Filippo, M. (2006). A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance. *The Lancet Neurology*, 5(11), 974-983.
- Calne, D. B. (2001). Parkinson's disease is not one disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 7, 3-7.
- Calne, D. B., & Mizuno, Y. (2004). The neuromythology of Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 10(5), 319-322.
- Carbannel, L., & Falkenstein, M. (2006). Does the error negativity reflect the degree of response conflict? *Brain Research*, 1095(1), 124-130.
- Cardinal, R. N. (2006). Neural systems implicated in delayed and probabilistic reinforcement. *Neural Networks*, 19(8), 1277-1301.
- Carlsson, A., Lindqvist, M., & Magnusson, T. (1957). 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*, 180(4596), 1200.
- Carlsson, A., Lindqvist, M., Magnusson, T., & Waldeck, B. (1958). On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science*, 127(3296), 471.
- Carlsson, A. (1959). The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacological Reviews*, 11, 490-493.
- Carr, J. (2002). Tremor in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 8(4), 223-234.
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D., et al. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, 280(5364), 747-749.
- Carter, C. S., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (1999). The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition. *Reviews in the Neurosciences*, 10(1), 49-57.
- Carter, C. S., Macdonald, A. M., Botvinick, M., Ross, L. L., Stenger, V. A., et al. (2000). Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(4), 1944-1948.
- Caslake, R., Moore, J. N., Gordon, J. C., Harris, C. E., & Counsell, C. (2008). Changes in diagnosis with follow-up in an incident cohort of patients with parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(11), 1202-1207.
- Caton, R. (1875). The electric currents of the brain. *British Medical Journal*, 2, 278.
- Ceballos-Baumann, A. O. (2003). Functional imaging in Parkinson's disease: activation studies with PET, fMRI and SPECT. *Journal of Neurology*, 250(1), 15-23.
- Ceballos-Baumann, A. O. (2005). Idiopathisches Parkinson-Syndrom: Grundlagen, Medikamente, Therapieeinleitung. In A. O. Ceballos-Baumann & B. Conrad (Eds.), *Bewegungsstörungen* (pp. 33-70). Stuttgart: Thieme.
- Ceballos-Baumann, A. O., & Conrad, B. (2005). Pathophysiologie der Bewegungsstörungen. In A. O. Ceballos-Baumann & B. Conrad (Eds.), *Bewegungsstörungen* (pp. 9-32). Stuttgart: Thieme.
- Charcot, J. M. (1879). On paralysis agitans (lecture V). In G. Sigerson (Ed.), *Lectures on the diseases of the nervous system* (pp. 129-156). London: New Sydenham Society.
- Chiu, P. H., & Deldin, P. J. (2007). Neural evidence for enhanced error detection in major depressive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 164(4), 608-616.

- Christ, S., Falkenstein, M., Heuer, H., & Hohnsbein, J. (2000). Different error types and error processing in spatial stimulus-response-compatibility tasks: behavioural and electrophysiological data. *Biological Psychology*, *51*(2-3), 129-150.
- Christ, S. (2001). *Fehler und fehlerbezogene Hirnpotentiale in räumlichen Reiz-Reaktions-Kompatibilitätsaufgaben*. Ruhr-Universität Bochum: Fakultät für Psychologie, Dissertation.
- Christensen, H., Korten, A. E., Mackinnon, A. J., Jorm, A. F., Henderson, A. S., et al. (2000). Are changes in sensory disability, reaction time, and grip strength associated with changes in memory and crystallized intelligence? A longitudinal analysis in an elderly community sample. *Gerontology*, *46*(5), 276-292.
- Chudasama, Y., & Robbins, T. W. (2006). Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biological Psychology*, *73*(1), 19-38.
- Cohen, J. D., Botvinick, M., & Carter, C. S. (2000). Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control? *Nature Neuroscience*, *3*(5), 421-423.
- Coles, M. G. H., Scheffers, M. K., & Fournier, L. (1995). Where did you go wrong? Errors, partial errors, and the nature of human information processing. *Acta Psychologica*, *90*(1-3), 129-144.
- Coles, M. G. H., Scheffers, M. K., & Holroyd, C. B. (2001). Why is there an ERN/Ne on correct trials? Response representations, stimulus-related components, and the theory of error-processing. *Biological Psychology*, *56*(3), 173-189.
- Compton, R. J., Lin, M., Vargas, G., Carp, J., Fineman, S. L., et al. (2008). Error detection and posterror behavior in depressed undergraduates. *Emotion*, *8*(1), 58-67.
- Conrad, B. (1996). Pathophysiologie der Bewegungsstörungen. In B. Conrad & A. O. Ceballos-Baumann (Eds.), *Bewegungsstörungen in der Neurologie* (pp. 11-29). Stuttgart: Thieme.
- Cooke, J. D., & Diggles, V. A. (1984). Rapid error correction during human arm movements: evidence for central monitoring. *Journal of Motor Behavior*, *16*(4), 348-363.
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2001). Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral Cortex*, *11*(12), 1136-1143.
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *41*(11), 1431-1441.
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *30*(1), 1-23.
- Cools, R., Lewis, S. J., Clark, L., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2007). L-DOPA disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*, *32*(1), 180-189.
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Jordan, N., Harvey, N. S., & Sullivan, E. V. (1991). Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*, *114*(5), 2095-2122.
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Doherty, S. M., Jordan, N., Tidswell, P., et al. (1992). Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. *Brain*, *115*, 1701-1725.
- Corrigan, M. H., Denahan, A. Q., Wright, C. E., Ragual, R. J., & Evans, D. L. (2000). Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depression and Anxiety*, *11*(2), 58-65.

- Craik, F. I. M., & Byrd, M. (1982). Aging and cognitive deficits: The role of attentional resources. In F. I. M. Craik & S. Trehub (Eds.), *Aging and cognitive processes* (pp. 191-211). New York: Plenum.
- Craik, F. I. M. (1983). On the transfer of information from temporary to permanent memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 302, 341-359.
- Craik, F. I. M. (1986). A functional account of age differences in memory. In F. Lix & H. Hagen (Eds.), *Human memory and cognitive capabilities, mechanisms, and performances* (pp. 409-422). Amsterdam: Elsevier.
- Crossman, A. R. (2000). Functional anatomy of movement disorders. *Journal of Anatomy*, 196(4), 519-525.
- Dauer, W., & Przedborski, S. (2003). Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39(6), 889-909.
- Davies, P. L., Segalowitz, S. J., & Gavin, W. J. (2004a). Development of response-monitoring ERPs in 7- to 25-year-olds. *Developmental Neuropsychology*, 25(3), 355-376.
- Davies, P. L., Segalowitz, S. J., & Gavin, W. J. (2004b). Development of error-monitoring event-related potentials in adolescents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 324-328.
- De Bruijn, E. R., Hulstijn, W., Verkes, R. J., Ruigt, G. S., & Sabbe, B. G. (2004). Drug-induced stimulation and suppression of action monitoring in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 177(1-2), 151-160.
- De Bruijn, E. R., Sabbe, B. G., Hulstijn, W., Ruigt, G. S., & Verkes, R. J. (2006). Effects of antipsychotic and antidepressant drugs on action monitoring in healthy volunteers. *Brain Research*, 1105(1), 122-129.
- De Frias, C. M., Dixon, R. A., Fisher, N., & Camicioli, R. (2007). Intraindividual variability in neurocognitive speed: a comparison of Parkinson's disease and normal older adults. *Neuropsychologia*, 45(11), 2499-2507.
- Debener, S., Ullsperger, M., Siegel, M., Fiehler, K., von Cramon, D. Y., et al. (2005). Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. *The Journal of Neuroscience*, 25(50), 11730-11737.
- Dehaene, S., Posner, M. I., & Tucker, D. M. (1994). Localization of a neural system for error detection and compensation. *Psychological Science*, 5(5), 303-305.
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 281-285.
- DeLong, M. R., & Wichmann, T. (2007). Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Archives of Neurology*, 64(1), 20-24.
- Deuschl, G., Oertel, W., Poewe, W., & Reichmann, H. (2006a). Bewegungsstörungen. In G. Deuschl & H. Reichmann (Eds.), *Gerontoneurologie* (pp. 135-171). Stuttgart: Thieme.
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schafer, H., et al. (2006b). A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 355(9), 896-908.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2005). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, 3. Auflage. Stuttgart: Thieme.
- Di Pellegrino, G., Ciaramelli, E., & Ladavas, E. (2007). The regulation of cognitive control following rostral anterior cingulate cortex lesion in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(2), 275-286.



- Diamond, A. (1996). Evidence for the importance of dopamine for prefrontal cortex functions early in life. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 351(1346), 1483-1493; discussion 1494.
- Diem-Zangerl, A., Seppi, K., Wenning, G. K., Trinka, E., Ransmayr, G., et al. (2009). Mortality in Parkinson's disease: a 20-year follow-up study. *Movement Disorders*.
- Doder, M., Rabiner, E. A., Turjanski, N., Lees, A. J., & Brooks, D. J. (2003). Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction: an 11C-WAY 100635 PET study. *Neurology*, 60(4), 601-605.
- Dolcos, F., Rice, H. J., & Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry and aging: right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26(7), 819-825.
- Donchin, E. (1981). Surprise!...Surprise? *Psychophysiology*, 18(5), 493-513.
- Donchin, E., Gratton, G., Dupree, D., & Coles, M. G. H. (1988). After a rash action: latency and amplitude of the P300 following fast guesses. In G. C. Galbraith, M. L. Kietzman & E. Donchin (Eds.), *Neurophysiology and psychophysiology: experimental and clinical applications* (pp. 173-188). Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Donkers, F. C., Nieuwenhuis, S., & van Boxtel, G. J. (2005). Mediofrontal negativities in the absence of responding. *Cognitive Brain Research*, 25(3), 777-787.
- Double, K. L., & Halliday, G. M. (2006). New face of neuromelanin. *Journal of Neural Transmission* 70, 119-123.
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., et al. (2004). Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427(6972), 311-312.
- Dreher, J. C., Meyer-Lindenberg, A., Kohn, P., & Berman, K. F. (2008). Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(39), 15106-15111.
- Dubois, B., & Pillon, B. (1995). Do cognitive changes of Parkinson's disease result from dopamine depletion? *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, 45, 27-34.
- Dujardin, K., Degreef, J. F., Rogelet, P., Defebvre, L., & Destee, A. (1999). Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 246(9), 783-788.
- Dywan, J., Segalowitz, S., & Arsenault, A. (2002). Electrophysiological response during source memory decisions in older and younger adults. *Brain and Cognition*, 49(3), 322-340.
- Dywan, J., Mathewson, K. J., & Segalowitz, S. J. (2004). Error-related ERP components and source monitoring in older and younger adults. In M. Ullsperger & M. Falkenstein (Eds.), *Errors, conflicts, and the brain. Current opinions on performance monitoring* (pp. 184-192). Leipzig: Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences.
- Ebmeier, K. P., Potter, D. D., Cochrane, R. H., Crawford, J. R., Stewart, L., et al. (1992). Event related potentials, reaction time, and cognitive performance in idiopathic Parkinson's disease. *Biological Psychology*, 33, 73-89.
- Ehringer, H., & Hornykiewicz, O. (1960). Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 38, 1236-1239.
- Ehrnhoefer, D. E., Bieschke, J., Boeddrich, A., Herbst, M., Masino, L., et al. (2008). EGCG redirects amyloidogenic polypeptides into unstructured, off-pathway oligomers. *Nature Structural & Molecular Biology*, 15(6), 558-566.

- Eimer, M. (1993). Effects of attention and stimulus probability on ERPs in a go/nogo task. *Biological Psychology*, 35, 123-138.
- Eimer, M. (1995). Stimulus-response compatibility and automatic response activation: evidence from psychophysiological processes. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 21, 837-854.
- Elliott, R. (2003). Executive functions and their disorders. *British Medical Bulletin*, 65, 49-59.
- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 2(4), 229-237.
- Endrass, T., Reuter, B., & Kathmann, N. (2007). ERP correlates of conscious error recognition: aware and unaware errors in an antisaccade task. *The European Journal of Neuroscience*, 26(6), 1714-1720.
- Eppinger, B., Kray, J., Mock, B., & Mecklinger, A. (2008). Better or worse than expected? Aging, learning, and the ERN. *Neuropsychologia*, 46(2), 521-539.
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16, 143-149.
- Erixon-Lindroth, N., Farde, L., Wahlin, T. B., Sovago, J., Halldin, C., et al. (2005). The role of the striatal dopamine transporter in cognitive aging. *Psychiatry Research*, 138(1), 1-12.
- Fahn, S., & Elton, R. L. (1987). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). In S. Fahn, C. D. Marsden, D. B. Calne & M. Goldstein (Eds.), *Recent developments in Parkinson's disease* (pp. 153-163). Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information.
- Fahn, S. (2003). Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 991, 1-14.
- Fahn, S., & Sulzer, D. (2004). Neurodegeneration and neuroprotection in Parkinson disease. *NeuroRx*, 1(1), 139-154.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., & Blanke, L. (1990). Effects of errors in choice reaction tasks on the ERP under focused and divided attention. In C. H. M. Brunia, A. W. K. Gaillard & A. Kok (Eds.), *Psychophysiological Brain Research* (pp. 192-195). Amsterdam: Elsevier.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., & Blanke, L. (1991). Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 78(6), 447-455.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., & Hoormann, J. (1994). Time pressure effects on late components of the event-related potential (ERP). *Journal of Psychophysiology*, 8, 22-30.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., & Hoormann, J. (1995a). Event-related potential correlates of errors in reaction tasks. In G. Karmos, M. Molnar, V. Csépe, I. Czigler & J. E. Desmedt (Eds.), *Perspectives of event-related potential research (EEG Supplement 44)* (pp. 287-296). Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
- Falkenstein, M., Koshlykova, N. A., Kiroj, V. N., Hoormann, J., & Hohnsbein, J. (1995b). Late ERP components in visual and auditory go/nogo tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 96, 36-43.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., & Hoormann, J. (1996). Differential processing of motor errors. In C. Ogura, Y. Koga & M. Shimokochi (Eds.), *Recent advances in event-related brain potential research* (pp. 579-585). Amsterdam: Elsevier Science Publishers.

- Falkenstein, M. (1997). *Hirnelektrische Korrelate von Informationsverarbeitungsprozessen bei Reaktionsaufgaben*. Frankfurt am Main: Peter Lang GmbH, Europäischer Verlag der Wissenschaften.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., & Hohnsbein, J. (1997). Fehlerbezogene Komponenten im ereigniskorrelierten Potential (EKP). *Zeitschrift für Experimentelle Psychologie, XLIV*(1), 117-138.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., & Hoormann, J. (1999a). *Objektivierung altersabhängiger Änderungen von Beanspruchung und Ermüdung bei psychomentalen Belastungen am Bildschirmarbeitsplatz. (Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Forschung - Fb 866)*. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., & Hohnsbein, J. (1999b). ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychologica, 101*(2-3), 267-291.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., Christ, S., & Hohnsbein, J. (2000). ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial. *Biological Psychology, 51*(2-3), 87-107.
- Falkenstein, M., Hielscher, H., Dziobek, I., Schwarzenau, P., Hoormann, J., et al. (2001a). Action monitoring, error detection, and the basal ganglia: an ERP study. *NeuroReport, 12*(1), 157-161.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., & Hohnsbein, J. (2001b). Changes of error-related ERPs with age. *Experimental Brain Research, 138*, 258-262.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., Hohnsbein, J., & Hielscher, H. (2002). On the reasons of response slowing in Parkinson's disease. *Psychophysiology, 39*(1), S35.
- Falkenstein, M. (2004). ERP correlates of erroneous performance. In M. Ullsperger & M. Falkenstein (Eds.), *Errors, conflicts, and the brain. Current opinions on performance monitoring* (pp. 5-14). Leipzig: Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences.
- Falkenstein, M., Willemsen, R., Hohnsbein, J., & Hielscher, H. (2005). Error processing in Parkinson's disease. The error positivity (Pe). *Journal of Psychophysiology, 19*(4), 305-310.
- Falkenstein, M. (2006). Inhibition, conflict and the Nogo-N2. *Clinical Neurophysiology, 117*(8), 1638-1640.
- Falkenstein, M., Willemsen, R., Hohnsbein, J., & Hielscher, H. (2006). Effects of stimulus-response compatibility in Parkinson's disease: a psychophysiological analysis. *Journal of Neural Transmission, 113*(10), 1449-1462.
- Fan, J., & Posner, M. (2004). Human attentional networks. *Psychiatrische Praxis, 31*(Suppl. 2), S210-S214.
- Fan, J., McCandliss, B. D., Fossella, J., Flombaum, J. I., & Posner, M. I. (2005). The activation of attentional networks. *NeuroImage, 26*(2), 471-479.
- Fan, J., Hof, P. R., Guise, K. G., Fossella, J. A., & Posner, M. I. (2008). The functional integration of the anterior cingulate cortex during conflict processing. *Cerebral Cortex, 18*(4), 796-805.
- Farrer, M. J. (2006). Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nature Reviews Genetics, 7*(4), 306-318.
- Fassbender, C., Murphy, K., Foxe, J. J., Wylie, G. R., Javitt, D. C., et al. (2004). A topography of executive functions and their interactions revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cognitive Brain Research, 20*(2), 132-143.
- Fearnley, J. M., & Lees, A. J. (1991). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain, 114*(5), 2283-2301.

- Fellows, S. J., Noth, J., & Schwarz, M. (1998). Precision grip and Parkinson's disease. *Brain*, *121*(9), 1771-1784.
- Fénelon, G. (2008). Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiologic mechanisms. *CNS Spectrums*, *13*(3 Suppl. 4), 18-25.
- Fera, F., Nicoletti, G., Cerasa, A., Romeo, N., Gallo, O., et al. (2007). Dopaminergic modulation of cognitive interference after pharmacological washout in Parkinson's disease. *Brain Research Bulletin*, *74*(1-3), 75-83.
- Fern-Pollak, L., Whone, A. L., Brooks, D. J., & Mehta, M. A. (2004). Cognitive and motor effects of dopaminergic medication withdrawal in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *42*(14), 1917-1926.
- Fernandez-Duque, D., & Black, S. E. (2006). Attentional networks in normal aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *20*(2), 133-143.
- Fiehler, K., Ullsperger, M., & von Cramon, D. Y. (2005). Electrophysiological correlates of error correction. *Psychophysiology*, *42*(1), 72-82.
- Fino, E., Glowinski, J., & Venance, L. (2007). Effects of acute dopamine depletion on the electrophysiological properties of striatal neurons. *Neuroscience Research*, *58*, 305-316.
- Fitzgerald, K. D., Welsh, R. C., Gehring, W. J., Abelson, J. L., Himle, J. A., et al. (2005). Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *57*(3), 287-294.
- Floel, A., Vomhof, P., Lorenzen, A., Roesser, N., Breitenstein, C., et al. (2008). Levodopa improves skilled hand functions in the elderly. *The European Journal of Neuroscience*, *27*(5), 1301-1307.
- Flowers, J. H. (1990). Priming effects in perceptual classification. *Perception & Psychophysics*, *47*, 135-148.
- Fogel, W. (2003). Tiefe Hirnstimulation (DBS) beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. *Psychoneuro*, *29*(10), 454-456.
- Ford, J. M. (1999). Schizophrenia: the broken P300 and beyond. *Psychophysiology*, *36*(6), 667-682.
- Fournet, N., Moreaud, O., Roulin, J. L., Naegele, B., & Pellat, J. (2000). Working memory functioning in medicated Parkinson's disease patients and the effect of withdrawal of dopaminergic medication. *Neuropsychology*, *14*(2), 247-253.
- Frank, M. J., Seeberger, L. C., & O'Reilly, R. C. (2004). By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science*, *306*(5703), 1940-1943.
- Frank, M. J. (2005). Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*(1), 51-72.
- Frank, M. J., Woroach, B. S., & Curran, T. (2005). Error-related negativity predicts reinforcement learning and conflict biases. *Neuron*, *47*(4), 495-501.
- Freed, C. R., Greene, P. E., Breeze, R. E., Tsai, W. Y., DuMouchel, W., et al. (2001). Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, *344*(10), 710-719.
- Friedman, N. P., Miyake, A., Young, S. E., DeFries, J. C., Corley, R. P., et al. (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *Journal of Experimental Psychology: General*, *137*(2), 201-225.
- Frodl-Bauch, T., Bottlender, R., & Hegerl, U. (1999). Neurochemical substrates and neuroanatomical generators of the event-related P300. *Neuropsychobiology*, *40*(2), 86-94.

- Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Research*, 39(2), 147-165.
- Funahashi, S. (2006). Prefrontal cortex and working memory processes. *Neuroscience*, 139(1), 251-261.
- Gale, J. T., Amirnovin, R., Williams, Z. M., Flaherty, A. W., & Eskandar, E. N. (2008). From symphony to cacophony: pathophysiology of the human basal ganglia in Parkinson disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(3), 378-387.
- Garavan, H., Ross, T. J., Murphy, K., Roche, R. A., & Stein, E. A. (2002). Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction. *NeuroImage*, 17(4), 1820-1829.
- Garavan, H., Ross, T. J., Kaufman, J., & Stein, E. A. (2003). A midline dissociation between error-processing and response-conflict monitoring. *NeuroImage*, 20(2), 1132-1139.
- Gasser, T. (2007). Update on the genetics of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(Suppl. 17), S343-S350.
- Gauntlett-Gilbert, J., & Brown, V. J. (1998). Reaction time deficits and Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 22, 865-881.
- Gazzaley, A., Cooney, J. W., Rissman, J., & D'Esposito, M. (2005). Top-down suppression deficit underlies working memory impairment in normal aging. *Nature Neuroscience*, 8(10), 1298-1300.
- Gehring, W. J., Coles, M. G. H., Meyer, D. E., & Donchin, E. (1990). The error-related negativity: an event-related brain potential accompanying errors. *Psychophysiology*, 27, S34.
- Gehring, W. J., Goss, B., Coles, M. G. H., Meyer, D. E., & Donchin, E. (1993). A neural system for error detection and compensation. *Psychological Science*, 4, 385-390.
- Gehring, W. J., Himle, J., & Nisenson, L. G. (2000). Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Science*, 11(1), 1-6.
- Gehring, W. J., & Knight, R. T. (2000). Prefrontal-cingulate interactions in action monitoring. *Nature Neuroscience*, 3(5), 516-520.
- Gehring, W. J., & Willoughby, A. R. (2002). The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science*, 295(5563), 2279-2282.
- Gerfen, C. R., & Wilson, C. J. (1996). The basal ganglia. In L. W. Swanson, A. Björklund & T. Hökfelt (Eds.), *Handbook of Chemical Neuroanatomy* (pp. 371-468). Amsterdam: Elsevier.
- Gerlach, M., Reichmann, H., & Riederer, P. (2007). *Die Parkinson-Krankheit*. Wien: Springer.
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1991). Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 54(5), 388-396.
- Giladi, N., & Melamed, E. (2000). The role of functional neurosurgery in Parkinson's disease. *The Israel Medical Association Journal*, 2(6), 455-461.
- Goetz, C. G. (1987). *Charcot, the Clinician: the Tuesday Lessons. Excerpts from Nine Case Presentations on General Neurology Delivered at the Salpêtrière Hospital in 1887-88 by Jean-Martin Charcot (translated with commentary)*. New York: Raven Press.
- Goetz, C. G. (2002). Charcot and Parkinson's disease. Parkinson's disease diagnosis and clinical management. In S. Factor & W. Weiner (Eds.), (pp. 19-26). New York: Demos Medical Publishing.

- Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (2004). Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(7), 325-335.
- Goldstein, D. S., Holmes, C., Benth, O., Sato, T., Moak, J., et al. (2008). Biomarkers to detect central dopamine deficiency and distinguish Parkinson disease from multiple system atrophy. *Parkinsonism and Related Disorders*.
- Gomperts, S. N., Rentz, D. M., Moran, E., Becker, J. A., Locascio, J. J., et al. (2008). Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology*, 71(12), 903-910.
- Gotham, A. M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1988). 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain*, 111(2), 299-321.
- Götz, W. (2006). Geschichte der Therapie des Morbus Parkinson: Fast 200 Jahre keine kausale Therapie. *Pharmazie in unserer Zeit*, 35(3), 190-196.
- Grahn, J. A., Parkinson, J. A., & Owen, A. M. (2008). The cognitive functions of the caudate nucleus. *Progress in Neurobiology*, 86(3), 141-155.
- Gratton, G., Coles, M. G. H., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(4), 468-484.
- Gratton, G., Coles, M. G. H., Sirevaag, E. J., Eriksen, C. W., & Donchin, E. (1988). Pre- and poststimulus activation of response channels: a psychophysiological analysis. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 14, 331-344.
- Gratton, G., Coles, M. G. H., & Donchin, E. (1992). Optimizing the use of information: strategic control of activation of responses. *Journal of Experimental Psychology: General*, 121, 480-506.
- Graybiel, A. M. (1990). Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 244-254.
- Green, J., McDonald, W. M., Vitek, J. L., Evatt, M., Freeman, A., et al. (2002). Cognitive impairments in advanced PD without dementia. *Neurology*, 59(9), 1320-1324.
- Greenwood, P. M. (2000). The frontal aging hypothesis evaluated. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6(6), 705-726.
- Gross, C. G. (2000). Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(1), 67-73.
- Grossmann, J., & Pirker, W. (2004). Klinik und Therapie der Parkinson-Psychose. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 5(2), 42-48.
- Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Borm, G. F., Oyen, W. J., Leenders, K. L., et al. (2007). Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(8), 819-824.
- Haber, S. N. (2003). The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 26(4), 317-330.
- Hajcak, G., Moser, J. S., Yeung, N., & Simons, R. F. (2005). On the ERN and the significance of errors. *Psychophysiology*, 42(2), 151-160.
- Hamm, V. P., & Hasher, L. (1992). Age and the availability of inferences. *Psychology and Aging*, 7(1), 56-64.
- Hammond, C., Bergman, H., & Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*, 30(7), 357-364.
- Harnishfeger, K. K., & Bjorklund, D. F. (1993). The ontogeny of inhibition mechanisms: A renewed approach to cognitive development. In M. L. Howe & R. Pasnak (Eds.), *Emerging themes in cognitive development* (Vol. 1: Foundations). New York: Springer.

- Harris, M. K., Shneyder, N., Borazanci, A., Korniychuk, E., Kelley, R. E., et al. (2009). Movement disorders. *The Medical Clinics of North America*, 93(2), 371-388.
- Hartley, A. A., & Speer, N. K. (2000). Locating and fractionating working memory using functional neuroimaging: storage, maintenance, and executive functions. *Microscopy Research and Technique*, 51(1), 45-53.
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and ageing: a review and a new view. In G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: advances in research and theory* (Vol. 22, pp. 193-225). San Diego: Academic Press.
- Haslinger, B., Erhard, P., Kampfe, N., Boecker, H., Rummeny, E., et al. (2001). Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain*, 124(Pt 3), 558-570.
- Hassler, R., & Riechert, T. (1954). Indikationen und Lokalisationsmethode der gezielten Hirnoperationen. *Der Nervenarzt*, 25, 441-447.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., & Keller, F. (1995). *Beck-Depressions-Inventar (BDI), Testhandbuch, 2. überarbeitete Auflage*. Bern: Hans Huber (Bearbeitung der deutschen Ausgabe).
- Heaton, R. K. (2003). *Wisconsin Card Sorting Test Manual: Computer Version 4 (WCST: CV4), Research Edition*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- Heckers, S., Weiss, A. P., Deckersbach, T., Goff, D. C., Morecraft, R. J., et al. (2004). Anterior cingulate cortex activation during cognitive interference in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 161(4), 707-715.
- Henik, A., Singh, J., Beckley, D. J., & Rafal, R. D. (1993). Disinhibition of automatic word reading in Parkinson's disease. *Cortex*, 29(4), 589-599.
- Herlofson, K., Lie, S. A., Arslan, D., & Larsen, J. P. (2004). Mortality and Parkinson disease: a community based study. *Neurology*, 62(6), 937-942.
- Herrero, M.-T., Barcia, C., & Navarro, J. M. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nervous System*, 18(8), 386-404.
- Herrmann, M. J., Römmler, J., Ehlis, A. C., Heidrich, A., & Fallgatter, A. J. (2004). Source localization (LORETA) of the error-related-negativity (ERN/Ne) and positivity (Pe). *Cognitive Brain Research*, 20(2), 294-299.
- Herting, B., Holthoff, V. A., & Reichmann, H. (2007). Demenz und Depression bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 8(1), 6-12.
- Hewig, J., Trippe, R., Hecht, H., Coles, M. G. H., Holroyd, C. B., et al. (2007). Decision-making in Blackjack: an electrophysiological analysis. *Cerebral Cortex*, 17(4), 865-877.
- Heyder, K., Suchan, B., & Daum, I. (2004). Cortico-subcortical contributions to executive control. *Acta Psychologica*, 115(2-3), 271-289.
- Higginson, C. I., King, D. S., Levine, D., Wheelock, V. L., Khamphay, N. O., et al. (2003). The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 52(3), 343-352.
- Higginson, C. I., Wheelock, V. L., Carroll, K. E., & Sigvardt, K. A. (2005). Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(4), 516-528.
- Higuchi, Y., & Iacono, R. P. (2003). Surgical complications in patients with Parkinson's disease after posteroventral pallidotomy. *Neurosurgery*, 52(3), 558-571.

- Hochstadt, J., Nakano, H., Lieberman, P., & Friedman, J. (2006). The roles of sequencing and verbal working memory in sentence comprehension deficits in Parkinson's disease. *Brain and Language*, *97*(3), 243-257.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, *17*, 427-442.
- Hohnsbein, J., Falkenstein, M., & Hoormann, J. (1989). Error processing in visual and auditory choice reaction tasks. *Journal of Psychophysiology*, *3*, 320.
- Hohnsbein, J., Hoormann, J., Hielscher, H., & Falkenstein, M. (2002). Distraction by irrelevant visual information in Parkinson's disease: behavioral and ERP evidence. *Psychophysiology* *39* (1), S42.
- Holmes, A. J., & Pizzagalli, D. A. (2008). Spatiotemporal dynamics of error processing dysfunctions in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *65*(2), 179-188.
- Holroyd, C. B., Dien, J., & Coles, M. G. H. (1998). Error-related scalp potentials elicited by hand and foot movements: evidence for an output-independent error-processing system in humans. *Neuroscience Letters*, *242*(2), 65-68.
- Holroyd, C. B. (2000). Reinforcement learning, dopamine, and the ERN. In *Abstracts of the conference: executive control, errors, and the brain*. Jena, Germany, Sept. 13-16.
- Holroyd, C. B., & Coles, M. G. H. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, *109*(4), 679-709.
- Holroyd, C. B., Praamstra, P., Plat, E., & Coles, M. G. H. (2002). Spared error-related potentials in mild to moderate Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *40*, 2116-2124.
- Holroyd, C. B., Nieuwenhuis, S., Yeung, N., & Cohen, J. D. (2003). Errors in reward prediction are reflected in the event-related brain potential. *NeuroReport*, *14*(18), 2481-2484.
- Holroyd, C. B., & Yeung, N. (2003). Alcohol and error processing. *Trends in Neurosciences*, *26*(8), 402-404.
- Holroyd, C. B., Nieuwenhuis, S., Yeung, N., Nystrom, L., Mars, R. B., et al. (2004). Dorsal anterior cingulate cortex shows fMRI response to internal and external error signals. *Nature Neuroscience*, *7*(5), 497-498.
- Holroyd, C. B., Yeung, N., Coles, M. G. H., & Cohen, J. D. (2005). A mechanism for error detection in speeded response time tasks. *Journal of Experimental Psychology: General*, *134*(2), 163-191.
- Holroyd, C. B., & Krigolson, O. E. (2007). Reward prediction error signals associated with a modified time estimation task. *Psychophysiology*, *44*, 913-917.
- Holroyd, C. B., & Coles, M. G. H. (2008). Dorsal anterior cingulate cortex integrates reinforcement history to guide voluntary behavior. *Cortex*, *44*(5), 548-559.
- Holthoff-Detto, V. A., Kessler, J., Herholz, K., Bonner, H., Pietrzyk, U., et al. (1997). Functional effects of striatal dysfunction in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *54*(2), 145-150.
- Horn, J. P., & Cattell, R. B. (1967). Age differences in fluid and crystallized intelligence. *Acta Psychologica*, *26*, 107-129.
- Horn, W. (1983). *Leistungsprüfungssystem (LPS)*. 2., erweiterte und verbesserte Auflage. Göttingen: Hogrefe.
- Hornykiewicz, O. (1998). Biochemical aspects of Parkinson's disease. *Neurology*, *51*(2), S2-S9.



- Hornykiewicz, O. (2006). The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *Journal of Neural Transmission*, 70, 9-15.
- Horowski, R., Horowski, L., Calne, S. M., & Calne, D. B. (2000). From Wilhelm von Humboldt to Hitler-are prominent people more prone to have Parkinson's disease? *Parkinsonism and Related Disorders*, 6(4), 205-214.
- Hsieh, S., Lee, C. Y., & Tai, C. T. (1995). Set-shifting aptitude in Parkinson's disease: external versus internal cues. *Psychological Reports*, 77(1), 339-349.
- Hu, G., Bidel, S., Jousilahti, P., Antikainen, R., & Tuomilehto, J. (2007). Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(15), 2242-2248.
- 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. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(3), 181-184.
- Hughes, T. A., Ross, H. F., Musa, S., Bhattacharjee, S., Nathan, R. N., et al. (2000). A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 54(8), 1596-1602.
- Hurley, M. J., & Jenner, P. (2006). What has been learnt from study of dopamine receptors in Parkinson's disease? *Pharmacology & Therapeutics*, 111(3), 715-728.
- Isacson, O., Bjorklund, L. M., & Schumacher, J. M. (2003). Toward full restoration of synaptic and terminal function of the dopaminergic system in Parkinson's disease by stem cells. *Annals of Neurology*, 53(3), S135-S146.
- Ishida, Y., Okawa, Y., Ito, S., Shirokawa, T., & Isobe, K. (2007). Age-dependent changes in dopaminergic projections from the substantia nigra pars compacta to the neostriatum. *Neuroscience Letters*, 418(3), 257-261.
- Ito, J. (2004). Error processing in patients with Parkinson's disease. *International Congress Series*, 1270, 275-278.
- Ito, J., & Kitagawa, J. (2006). Performance monitoring and error processing during a lexical decision task in patients with Parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 19(1), 46-54.
- Jackson, S., & Houghton, G. (1995). Sensorimotor selection and the basal ganglia: a neural network model. In J. G. Houk, J. L. Davis & D. G. Beiser (Eds.), *Models of information processing in the basal ganglia* (pp. 337-374). Cambridge: MIT Press.
- Jahanshahi, M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1992). Simple and choice reaction time and the use of advance information for motor preparation in Parkinson's disease. *Brain*, 115 (Pt 2), 539-564.
- Jahanshahi, M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1993). A comparative study of simple and choice reaction time in Parkinson's, Huntington's and cerebellar disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 56, 1169-1177.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(4), 368-376.
- Janvin, C., Aarsland, D., Larsen, J. P., & Hugdahl, K. (2003). Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 15(3), 126-131.
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
- Jellinger, K. A. (2005). Neurodegenerative Erkrankungen (ZNS) – Eine aktuelle Übersicht. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 6(1), 9-18.
- Jenner, P., & Olanow, C. W. (2006). The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Neurology*, 66(10 Suppl. 4), S24-S36.

- Jernigan, T. L., Archibald, S. L., Fennema-Notestine, C., Gamst, A. C., Stout, J. C., et al. (2001). Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiology of Aging*, 22(4), 581-594.
- Jocham, G., & Ullsperger, M. (2009). Neuropharmacology of performance monitoring. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(1), 48-60.
- Jonides, J., & Nee, D. E. (2005). Assessing dysfunction using refined cognitive methods. *Schizophrenia Bulletin*, 31(4), 823-829.
- Jörg, J. (2002). Basalganglienerkrankungen und Grenzgebiete. In J. Jörg (Ed.), *Neurologische Therapie* (pp. 212-268). Berlin: Springer.
- Juncos-Rabadan, O., Pereiro, A. X., & Facal, D. (2008). Cognitive interference and aging: insights from a spatial stimulus-response consistency task. *Acta Psychologica*, 127(2), 237-246.
- Kaasinen, V., Vilkmann, H., Hietala, J., Nagren, K., Helenius, H., et al. (2000). Age-related dopamine D2/D3 receptor loss in extrastriatal regions of the human brain. *Neurobiology of Aging*, 21(5), 683-688.
- Kaasinen, V., Kemppainen, N., Nagren, K., Helenius, H., Kurki, T., et al. (2002). Age-related loss of extrastriatal dopamine D(2) -like receptors in women. *Journal of Neurochemistry*, 81(5), 1005-1010.
- Kaasinen, V., & Rinne, J. O. (2002). Functional imaging studies of dopamine system and cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26(7), 785-793.
- Kaasinen, V., Aalto, S., Någren, K., Hietala, J., Sonninen, P., et al. (2003). Extrastriatal dopamine D(2) receptors in Parkinson's disease: a longitudinal study. *Journal of Neural Transmission*, 110(6), 591-601.
- Kaiser, J., Barker, R., Haenschel, C., Baldeweg, T., & Gruzelier, J. H. (1997). Hypnosis and event-related potential correlates of error processing in a stroop-type paradigm: a test of the frontal hypothesis. *International Journal of Psychophysiology*, 27(3), 215-222.
- Kandinov, B., Giladi, N., & Korczyn, A. D. (2007). The effect of cigarette smoking, tea, and coffee consumption on the progression of Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 13(4), 243-245.
- Kapp, W. (1992). The history of drugs for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 38, 1-6.
- Karnath, H. O., & Sturm, W. (2002). Störungen von Handlungs- und Kontrollfunktionen. In W. Hartje & K. Poeck (Eds.), *Klinische Neuropsychologie*. Stuttgart: Thieme.
- Kato, T., Arahata, Y., Nagano-Saito, A., Nakamura, A., Abe, Y., et al. (2002). Pathophysiological brain mapping in Parkinson's disease. *International Congress Series*, 1232, 571-577.
- Katzenschlager, R., & Lees, A. J. (2002). Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice. *Journal of Neurology*, 249(2), II19-II24.
- Katzenschlager, R. (2004). Medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen M. Parkinson. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 5(2), 25-33.
- Kemmotsu, N., Villalobos, M. E., Gaffrey, M. S., Courchesne, E., & Müller, R. A. (2005). Activity and functional connectivity of inferior frontal cortex associated with response conflict. *Cognitive Brain Research*, 24(2), 335-342.
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., 3rd, Cho, R. Y., Stenger, V. A., et al. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*, 303(5660), 1023-1026.

- Kiehl, K. A., Liddle, P. F., & Hopfinger, J. B. (2000). Error processing and the rostral anterior cingulate: an event-related fMRI study. *Psychophysiology*, *37*(2), 216-223.
- Kischka, U., Kammer, T., Maier, S., Weisbrod, M., Thimm, M., et al. (1996). Dopaminergic modulation of semantic network activation. *Neuropsychologia*, *34*(11), 1107-1113.
- Kish, S. J., Shannak, K., & Hornykiewicz, O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *The New England Journal of Medicine*, *318*(14), 876-880.
- Klein, C., & Schlossmacher, M. G. (2006). The genetics of Parkinson disease: implications for neurological care. *Nature Clinical Practice Neurology*, *2*(3), 136-146.
- Klein, C., & Schlossmacher, M. G. (2007). Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution: multiple clues to a complex disorder. *Neurology*, *69*(22), 2093-2104.
- Klein, N., Fischer, P., & Wallner, H. (2004). Diagnose und Therapie der Depression bei Morbus Parkinson. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, *5*(2), 34-41.
- Klein, T. A., Endrass, T., Kathmann, N., Neumann, J., von Cramon, D. Y., et al. (2007a). Neural correlates of error awareness. *NeuroImage*, *34*(4), 1774-1781.
- Klein, T. A., Neumann, J., Reuter, M., Hennig, J., von Cramon, D. Y., et al. (2007b). Genetically determined differences in learning from errors. *Science*, *318*(5856), 1642-1645.
- Kleinbeck, U. (2006). Handlungsziele. In J. Heckhausen & H. Heckhausen (Eds.), *Motivation und Handeln* (3. ed., pp. 255-276). Heidelberg: Springer.
- Klockgether, T. (2003). Medikamentöse Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit. *Der Nervenarzt*, *74*(1), S12-S21.
- Klostermann, F., Ehlen, F., Vesper, J., Nubel, K., Gross, M., et al. (2007). Effects of subthalamic deep brain stimulation on dysarthrophonia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *79*(5), 522-529.
- Köhler, T. (2001). *Biopsychologie - Ein Lehrbuch*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Kok, A. (1986). Effects of degradation of visual stimulation on components of the event-related potential (ERP) in go/nogo reaction tasks. *Biological Psychology*, *23*(1), 21-38.
- Kok, A. (1999). Varieties of inhibition: manifestations in cognition, event-related potentials and aging. *Acta Psychologica*, *101*(2-3), 129-158.
- Kok, A. (2000). Age-related changes in involuntary and voluntary attention as reflected in components of the event-related potential (ERP). *Biological Psychology*, *54*(1-3), 107-143.
- Kolomiets, B. P., Deniau, J. M., Mailly, P., Menetrey, A., Glowinski, J., et al. (2001). Segregation and convergence of information flow through the cortico-subthalamic pathways. *The Journal of Neuroscience*, *21*(15), 5764-5772.
- Kopp, B., Mattler, U., Goertz, R., & Rist, F. (1996a). N2, P3 and the lateralized readiness potential in a nogo task involving selective response priming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *99*(1), 19-27.
- Kopp, B., Rist, F., & Mattler, U. (1996b). N200 in the flanker task as a neurobehavioral tool for investigating executive control. *Psychophysiology*, *33*(3), 282-294.
- Kornblum, S., Hasbroucq, T., & Osman, A. (1990). Dimensional overlap: cognitive basis for stimulus-response compatibility - a model and taxonomy. *Psychological Review*, *97*, 253-270.

- Kornhuber, H. H., & Deecke, L. (1965). Hirnpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. *Pflügers Archiv für die gesamte Psychologie*, 284, 1-17.
- Koski, L., Molnar-Szakacs, I., & Iacoboni, M. (2005). Exploring the contributions of premotor and parietal cortex to spatial compatibility using image-guided TMS. *NeuroImage*, 24(2), 296-305.
- Krack, P., Hamel, W., Mehdorn, H. M., & Deuschl, G. (1999). Surgical treatment of Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, 12(4), 417-425.
- Krämer, U. M., Cunillera, T., Camara, E., Marco-Pallares, J., Cucurell, D., et al. (2007). The impact of catechol-O-methyltransferase and dopamine D4 receptor genotypes on neurophysiological markers of performance monitoring. *The Journal of Neuroscience*, 27(51), 14190-14198.
- Kulisevsky, J. (2000). Role of dopamine in learning and memory: implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Drugs & Aging*, 16(5), 365-379.
- Kutas, M., McCarthy, G., & Donchin, E. (1977). Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 197, 792-795.
- Ladouceur, C. D., Dahl, R. E., & Carter, C. S. (2004). ERP correlates of action monitoring in adolescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 329-336.
- Ladouceur, C. D., Dahl, R. E., & Carter, C. S. (2007). Development of action monitoring through adolescence into adulthood: ERP and source localization. *Developmental Science*, 10(6), 874-891.
- Lagopoulos, J., Gordon, E., Barhamali, H., Lim, C. L., Li, W. M., et al. (1998). Dysfunctions of automatic (P300a) and controlled (P300b) processing in Parkinson's disease. *Neurological Research*, 20(1), 5-10.
- Lane, H. Y., Liu, Y. C., Huang, C. L., Hsieh, C. L., Chang, Y. L., et al. (2008). Prefrontal executive function and D1, D3, 5-HT2A and 5-HT6 receptor gene variations in healthy adults. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 33(1), 47-53.
- Lang, A. E., & Lozano, A. M. (1998). Parkinson's disease. First of two parts. *The New England Journal of Medicine*, 339(15), 1044-1053.
- Lange, K. W., Robbins, T. W., Marsden, C. D., James, M., Owen, A. M., et al. (1992). L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology*, 107(2-3), 394-404.
- Lange, K. W., Paul, G. M., Naumann, M., & Gsell, W. (1995). Dopaminergic effects on cognitive performance in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, 46, 423-432.
- Lange, K. W., Tucha, O., Alders, G. L., Preier, M., Csoti, I., et al. (2003). Differentiation of parkinsonian syndromes according to differences in executive functions. *Journal of Neural Transmission*, 110(9), 983-995.
- Langenecker, S. A., & Nielson, K. A. (2003). Frontal recruitment during response inhibition in older adults replicated with fMRI. *NeuroImage*, 20(2), 1384-1392.
- Lanotte, M. M., Rizzone, M., Bergamasco, B., Faccani, G., Melcarne, A., et al. (2002). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological, and outcome correlations with the effects of stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 72(1), 53-58.
- Laurens, K. R., Ngan, E. T., Bates, A. T., Kiehl, K. A., & Liddle, P. F. (2003). Rostral anterior cingulate cortex dysfunction during error processing in schizophrenia. *Brain*, 126(Pt 3), 610-622.

- Lauterbach, E. C. (2004). The neuropsychiatry of Parkinson's disease and related disorders. *The Psychiatric Clinics of North America*, 27(4), 801-825.
- Lawrence, A. D. (2000). Error correction and the basal ganglia: similar computations for action, cognition and emotion? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(10), 365-367.
- Le Bras, C., Pillon, B., Damier, P., & Dubois, B. (1999). At which steps of spatial working memory processing do striatofrontal circuits intervene in humans? *Neuropsychologia*, 37(1), 83-90.
- Lee, C. S., Schulzer, M., Mak, E. K., Snow, B. J., Tsui, J. K., et al. (1994). Clinical observations on the rate of progression of idiopathic parkinsonism. *Brain*, 117(3), 501-507.
- Lee, E. S., Chen, H., King, J., & Charlton, C. (2007). The role of 3-O-Methyldopa in the side effects of L-dopa. *Neurochemical Research*, 33(3), 401-411.
- Lee, S. S., Wild, K., Hollnagel, C., & Grafman, J. (1999). Selective visual attention in patients with frontal lobe lesions or Parkinson's disease *Neuropsychologia*, 37, 595-604.
- Leenders, K. L. (1997). Pathophysiology of movement disorders studied using PET. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, 50, 39-46.
- Leenders, K. L. (2002). Disease process and drug treatments in Parkinson's disease. *European Neuropsychopharmacology*, 12(6), 575-580.
- Leentjens, A. F., Lousberg, R., & Verhey, F. R. (2002). Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106(3), 196-201.
- Lees, A. J., & Smith, E. (1983). Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain*, 106(2), 257-270.
- Lehmann, H. C., Hartung, H. P., & Kieseier, B. C. (2004). Jean-Martin Charcot im Spiegel der deutschen Nervenheilkunde. *Der Nervenarzt*, 75(2), 187-192.
- Lehmann, H. C., Hartung, H. P., & Kieseier, B. C. (2007). Leopold Ordenstein: on paralysis agitans and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 13(9), 1195-1199.
- Lehrl, S. (1977). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)*. Erlangen: Perimed.
- Lehrl, S., Triebig, G., & Fischer, B. (1995). Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurologica Scandinavica*, 91(5), 335-345.
- Leung, H. C., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Peterson, B. S., & Gore, J. C. (2000). An event-related functional MRI study of the stroop color word interference task. *Cerebral Cortex*, 10(6), 552-560.
- Leuthold, H., & Sommer, W. (1999). ERP correlates of error processing in spatial S-R compatibility tasks. *Clinical Neurophysiology*, 110(2), 342-357.
- Levin, B. E., Llabre, M. M., & Weiner, W. J. (1988). Parkinson's disease and depression: psychometric properties of the Beck Depression Inventory. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51(11), 1401-1404.
- Levy, G. (2007). The relationship of Parkinson disease with aging. *Archives of Neurology*, 64(9), 1242-1246.
- Lewis, S. J., Cools, R., Robbins, T. W., Dove, A., Barker, R. A., et al. (2003a). Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(6), 645-654.
- Lewis, S. J., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003b). Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *The Journal of Neuroscience*, 23(15), 6351-6356.

- Li, S.-C., & Lindenberger, U. (1999). Cross-level unification: a computational exploration of the link between deterioration of neurotransmitter systems and dedifferentiation of cognitive abilities in old age. In L.-G. Nilsson & H. J. Markowitsch (Eds.), *Cognitive Neuroscience of Memory* (pp. 103-146). Seattle: Hogrefe & Huber.
- Li, S. C., Lindenberger, U., & Frensch, P. A. (2000). Unifying cognitive aging: from neuromodulation to representation to cognition. *Neurocomputing*, 32-33, 879-890.
- Li, S. C., von Oertzen, T., & Lindenberger, U. (2006). Modeling stochastic resonance in neurobiological aging. *Journal of Neurocomputing*, 69, 1553-1560.
- Lieberman, A. (2006). Depression in Parkinson's disease - a review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113(1), 1-8.
- Lindvall, O., Backlund, E. O., Farde, L., Sedvall, G., Freedman, R., et al. (1987). Transplantation in Parkinson's disease: two cases of adrenal medullary grafts to the putamen. *Annals of Neurology*, 22(4), 457-468.
- Lindvall, O. (1991). Prospects of transplantation in human neurodegenerative diseases. *Trends in Neurosciences*, 14(8), 376-384.
- Liotti, M., Woldorff, M. G., Perez, R., & Mayberg, H. S. (2000). An ERP study of the temporal course of the Stroop color-word interference effect. *Neuropsychologia*, 38(5), 701-711.
- Liotti, M., Pliszka, S. R., Perez, R., Kothmann, D., & Woldorff, M. G. (2005). Abnormal brain activity related to performance monitoring and error detection in children with ADHD. *Cortex*, 41(3), 377-388.
- Liston, C., Matalon, S., Hare, T. A., Davidson, M. C., & Casey, B. J. (2006). Anterior cingulate and posterior parietal cortices are sensitive to dissociable forms of conflict in a task-switching paradigm. *Neuron*, 50(4), 643-653.
- Litvan, I., Chesselet, M. F., Gasser, T., Di Monte, D. A., Parker, D., Jr., et al. (2007a). The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part II. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 66(5), 329-336.
- Litvan, I., Halliday, G., Hallett, M., Goetz, C. G., Rocca, W., et al. (2007b). The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part I. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 66(4), 251-257.
- Logan, G. D. (1985). Executive control of thought and action. *Acta Psychologica*, 60, 193-210.
- Logan, J. M., Sanders, A. L., Snyder, A. Z., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2002). Underrecruitment and nonselective recruitment: dissociable neural mechanisms associated with aging. *Neuron*, 33(5), 827-840.
- Lozano, A. M. (2001). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 7(3), 199-203.
- Lozano, A. M., & Mahant, N. (2004). Deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: mechanisms and consequences. *Parkinsonism and Related Disorders*, 10(Suppl. 1), S49-S57.
- Lu, C. H., & Proctor, R. W. (1995). The influence of irrelevant location information on performance: a review of the Simon and spatial Stroop effects. *Psychonomic Bulletin & Review*, 2, 174-207.
- Luciana, M., & Collins, P. F. (1997). Dopaminergic modulation of working memory for spatial but not object cues in normal humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 330-347.
- Lustig, C., Hasher, L., & Tonev, S. T. (2001). Inhibitory control over the present and the past. *European Journal of Cognitive Psychology*, 13(1/2), 107-122.

- Lutzenberger, W., Elbert, T., Rockstroh, B., & Birbaumer, N. (1985). *Das EEG. Psychophysiologie und Methodik von Spontan-EEG und ereigniskorrelierten Potentialen*. Berlin: Springer.
- Luu, P., Flaisch, T., & Tucker, D. M. (2000). Medial frontal cortex in action monitoring. *The Journal of Neuroscience*, *20*(1), 464-469.
- Luu, P., Tucker, D. M., Derryberry, D., Reed, M., & Poulsen, C. (2003). Electrophysiological responses to errors and feedback in the process of action regulation. *Psychological Science*, *14*(1), 47-53.
- MacDonald, A. W., 3rd, Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, *288*(5472), 1835-1838.
- MacPherson, S. E., Phillips, L. H., & Della Sala, S. (2002). Age, executive function, and social decision making: a dorsolateral prefrontal theory of cognitive aging. *Psychology and Aging*, *17*(4), 598-609.
- Maj, J., Rogó z, Z., Margas, W., Kata, M., & Dziedzicka-Wasylewska, M. (2000). The effect of repeated treatment with pramipexole on the central dopamine D3 system. *Journal of Neural Transmission*, *107*(12), 1369-1379.
- Malapani, C., Pillon, B., Dubois, B., & Agid, Y. (1994). Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Neurology*, *44*(2), 319-326.
- Malapani, C., Deweer, B., & Gibbon, J. (2002). Separating storage from retrieval dysfunction of temporal memory in Parkinson's disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(2), 311-322.
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, *60*(2-3), 285-298.
- Marsh, L., McDonald, W. M., Cummings, J., & Ravina, B. (2006). Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Movement Disorders*, *21*(2), 148-158.
- Masaki, H., Tanaka, H., Takasawa, N., & Yamazaki, K. (2001). Error-related brain potentials elicited by vocal errors. *NeuroReport*, *12*(9), 1851-1855.
- Masaki, H., Falkenstein, M., St rmer, B., Pinkpank, T., & Sommer, W. (2007). Does the error negativity reflect response conflict strength? Evidence from a Simon task. *Psychophysiology*, *44*(4), 579-585.
- Masuhr, K. F., & Neumann, M. (2007). *Neurologie*. Stuttgart: Thieme.
- Mathalon, D. H., Fedor, M., Faustman, W. O., Gray, M., Askari, N., et al. (2002). Response-monitoring dysfunction in schizophrenia: an event-related brain potential study. *Journal of Abnormal Psychology*, *111*(1), 22-41.
- Mathalon, D. H., Bennett, A., Askari, N., Gray, E. M., Rosenbloom, M. J., et al. (2003a). Response-monitoring dysfunction in aging and Alzheimer's disease: an event-related potential study. *Neurobiology of Aging*, *24*(5), 675-685.
- Mathalon, D. H., Whitfield, S. L., & Ford, J. M. (2003b). Anatomy of an error: ERP and fMRI. *Biological Psychology*, *64*(1-2), 119-141.
- Mathewson, K. J., Dywan, J., & Segalowitz, S. J. (2005). Brain bases of error-related ERPs as influenced by age and task. *Biological Psychology*, *70*, 88-104.
- Matsui, H., Nishinaka, K., Oda, M., Hara, N., Komatsu, K., et al. (2006a). Wisconsin Card Sorting Test and brain perfusion imaging in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *12*(5), 273-278.

- Matsui, H., Udaka, F., Miyoshi, T., Hara, N., Tamura, A., et al. (2006b). Frontal assessment battery and brain perfusion image in Parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 19(1), 41-45.
- Mattay, V. S., Tessitore, A., Callicott, J. H., Bertolino, A., Goldberg, T. E., et al. (2002). Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 51, 156-164.
- Matthes-von Cramon, G., & von Cramon, D. Y. (2000). Störungen exekutiver Funktionen. In W. Sturm, M. Herrmann & C.-W. Wallesch (Eds.), *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie* (pp. 392-410). Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Mayberg, H. S., & Solomon, D. H. (1995). Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Advances in Neurology*, 65, 49-60.
- McAuley, J. H., & Marsden, C. D. (2000). Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control. *Brain*, 123(8), 1545-1567.
- Menon, V., Adelman, N. E., White, C. D., Glover, G. H., & Reiss, A. L. (2001). Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Human Brain Mapping*, 12(3), 131-143.
- Meyer, D. E., Irwin, D. E., Osman, A. M., & Kounios, J. (1988). The dynamics of cognition and action: mental processes inferred from speed-accuracy decomposition. *Psychological Review*, 95(2), 183-237.
- Meyers, R. (1940). A surgical procedure for the alleviation of postencephalic tremor with notes on the physiology of the tremor fibres. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 44, 455-459.
- Meyers, R. (1951). Surgical experiments in the therapy of certain 'extrapyramidal' diseases: a current evaluation. *Acta Psychiatrica et Neurologica*, 67, 1-42.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1994). Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*, 266, 458-461.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*, 31(2-3), 236-250.
- Milham, M. P., Banich, M. T., & Barad, V. (2003). Competition for priority in processing increases prefrontal cortex's involvement in top-down control: an event-related fMRI study of the stroop task. *Cognitive Brain Research*, 17(2), 212-222.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202.
- Miller, R. L., James-Kracke, M., Sun, G. Y., & Sun, A. Y. (2009). Oxidative and inflammatory pathways in Parkinson's disease. *Neurochemical Research*, 34(1), 55-65.
- Milner, B. (1963). Effects of brain lesions on card-sorting. *Archives of Neurology*, 9, 90-100.
- Miltner, W. H. R., Braun, C. H., & Coles, M. G. H. (1997). Event-related brain potentials following incorrect feedback in a time-estimation task: evidence for a "generic" neural system for error detection. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 788-798.
- Minamoto, H., Tachibana, H., Sugita, M., & Okita, T. (2001). Recognition memory in normal aging and Parkinson's disease: behavioral and electrophysiologic measures. *Cognitive Brain Research*, 11(1), 23-32.
- Mollion, H., Ventre-Dominey, J., Dominey, P. F., & Broussolle, E. (2003). Dissociable effects of dopaminergic therapy on spatial versus non-spatial working memory in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(11), 1442-1451.
- Mora, F., Segovia, G., & del Arco, A. (2007). Aging, plasticity and environmental enrichment: structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. *Brain Research Reviews*, 55(1), 78-88.



- Morrish, P. K., Sawle, G. V., & Brooks, D. J. (1995). Clinical and [18F] dopa PET findings in early Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *59*(6), 597-600.
- Morrish, P. K., Sawle, G. V., & Brooks, D. J. (1996). An [18F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain*, *119*(2), 585-591.
- Moseley, M. (2002). Diffusion tensor imaging and aging - a review. *NMR in Biomedicine*, *15*(7-8), 553-560.
- Moustafa, A. A., Sherman, S. J., & Frank, M. J. (2008). A dopaminergic basis for working memory, learning and attentional shifting in Parkinsonism. *Neuropsychologia*, *46*(13), 3144-3156.
- Mueller, V., Brehmer, Y., von Oertzen, T., Li, S. C., & Lindenberger, U. (2008). Electrophysiological correlates of selective attention: a lifespan comparison. *BMC Neuroscience*, *9*, 18.
- Müller, T., Benz, S., & Przuntek, H. (2000a). Choice reaction time after levodopa challenge in parkinsonian patients. *Journal of Neurological Science*, *181*(1-2), 98-103.
- Müller, T., Benz, S., & Börnke, C. (2001). Delay of simple reaction time after levodopa intake. *Clinical Neurophysiology*, *112*(11), 2133-2137.
- Müller, T., Benz, S., & Przuntek, H. (2002). Apomorphine delays simple reaction time in Parkinsonian patients. *Parkinsonism and Related Disorders*, *8*(5), 357-360.
- Müller, U., Wächter, T., Barthel, H., Reuter, M., & von Cramon, D. Y. (2000b). Striatal [123I]beta-CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *107*(3), 303-319.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, *65*(8), 1239-1245.
- Näätänen, R., & Picton, T. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, *24*(4), 375-425.
- Nagahama, Y., Okina, T., Suzuki, N., Nabatame, H., & Matsuda, M. (2005). The cerebral correlates of different types of perseveration in the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *76*(2), 169-175.
- Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., et al. (2000). Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *Journal of Neurophysiology*, *84*(1), 289-300.
- Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience Research*, *43*(2), 111-117.
- Newman, R. P., LeWitt, P. A., Jaffe, M., Calne, D. B., & Larsen, T. A. (1985). Motor function in the normal aging population: treatment with levodopa. *Neurology*, *35*(4), 571-573.
- Nielson, K. A., Langenecker, S. A., & Garavan, H. (2002). Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. *Psychology and Aging*, *17*(1), 56-71.
- Nieoullon, A. (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in Neurobiology*, *67*(1), 53-83.
- Nieoullon, A., & Coquerel, A. (2003). Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Current Opinion in Neurology*, *16*(2), S3-S9.
- Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., Blom, J., Band, G. P., & Kok, A. (2001). Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: evidence from an antisaccade task. *Psychophysiology*, *38*(5), 752-760.

- Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., Talsma, D., Coles, M. G. H., Holroyd, C. B., et al. (2002). A computational account of altered error processing in older age: dopamine and the error-related negativity. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 2(1), 19-36.
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W., & Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(1), 17-26.
- Nieuwenhuis, S., Holroyd, C. B., Mol, N., & Coles, M. G. H. (2004a). Reinforcement-related brain potentials from medial frontal cortex: origins and functional significance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28(4), 441-448.
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., Holroyd, C. B., Schurger, A., & Cohen, J. D. (2004b). Sensitivity of electrophysiological activity from medial frontal cortex to utilitarian and performance feedback. *Cerebral Cortex*, 14(7), 741-747.
- Nieuwenhuis, S., Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychological Bulletin*, 131(4), 510-532.
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126(2), 220-246.
- Nilsson, F. M., Kessing, L. V., Sorensen, T. M., Andersen, P. K., & Bolwig, T. G. (2002). Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106(3), 202-211.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behavior. In R. J. Davidson, G. E. Schwartz & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and selfregulation: advances in research and theory* (Vol. 4, pp. 1-18). New York, London: Plenum.
- Nutt, J. G., Obeso, J. A., & Stocchi, F. (2000). Continuous dopamine-receptor stimulation in advanced Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, 23(10), S109-S115.
- Nutt, J. G. (2001). Motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 8(2), 101-108.
- O'Connell, R. G., Dockree, P. M., Bellgrove, M. A., Kelly, S. P., Hester, R., et al. (2007). The role of cingulate cortex in the detection of errors with and without awareness: a high-density electrical mapping study. *The European Journal of Neuroscience*, 25(8), 2571-2579.
- O'Reilly, R. C., & Frank, M. J. (2006). Making working memory work: A computational model of learning in the frontal cortex and basal ganglia. *Neural Computation*, 18, 283-328.
- O'Sullivan, M., Jones, D. K., Summers, P. E., Morris, R. G., Williams, S. C., et al. (2001). Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*, 57(4), 632-638.
- Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Rodriguez, M., Lanciego, J. L., Artieda, J., et al. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, 23(10), S8-S19.
- Olanow, C. W., Freeman, T., & Kordower, J. (2001). Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 345(2), 146-147.
- Olanow, C. W. (2002). Transplantation for Parkinson's disease: Pros, cons, and where do we go from here? *Movement Disorders*, 17(5), S15.

- Olanow, C. W., Goetz, C. G., Kordower, J. H., Stoessl, A. J., Sossi, V., et al. (2003). A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *54*(3), 403-414.
- Oliveira, F. T., McDonald, J. J., & Goodman, D. (2007). Performance monitoring in the anterior cingulate is not all error related: expectancy deviation and the representation of action-outcome associations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(12), 1994-2004.
- Overbeek, T. J. M., Nieuwenhuis, S., & Ridderinkhof, K. R. (2005). Dissociable components of error processing: on the functional significance of the Pe vis-à-vis the ERN/Ne. *Journal of Psychophysiology*, *19*, 319-329.
- Owen, A. M., Beksinska, M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., et al. (1993). Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *31*(7), 627-644.
- Owen, A. M., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Summers, B. A., Polkey, C. E., et al. (1995). Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *9*, 126-140.
- Owen, A. M., Iddon, J. L., Hodges, J. R., Summers, B. A., & Robbins, T. W. (1997). Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *35*(4), 519-532.
- Owen, A. M. (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *The Neuroscientist*, *10*(6), 525-537.
- Pahapill, P. A., & Lozano, A. M. (2000). The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*, *123*(9), 1767-1783.
- Pailing, P. E., Segalowitz, S. J., Dywan, J., & Davies, P. L. (2002). Error negativity and response control. *Psychophysiology*, *39*(2), 198-206.
- Pailing, P. E., & Segalowitz, S. J. (2004). The effects of uncertainty in error monitoring on associated ERPs. *Brain and Cognition*, *56*(2), 215-233.
- Pantoni, L., & Garcia, J. H. (1997). Cognitive impairment and cellular/vascular changes in the cerebral white matter. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *826*, 92-102.
- Panzacchi, A., Moresco, R. M., Garibotto, V., Antonini, A., Gobbo, C., et al. (2008). A voxel-based PET study of dopamine transporters in Parkinson's disease: relevance of age at onset. *Neurobiology of Disease*, *31*(1), 102-109.
- Parent, A., & Hazrati, L.-N. (1995a). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Reviews*, *20*, 91-127.
- Parent, A., & Hazrati, L.-N. (1995b). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research Reviews*, *20*(1), 128-154.
- Parent, A., & Cicchetti, F. (1998). The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Movement Disorders*, *13*(2), 199-202.
- Parent, A., Sato, F., Wu, Y., Gauthier, J., Lévesque, M., et al. (2000). Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. *Trends in Neurosciences*, *23*(10), S20-S27.
- Parent, A., Lévesque, M., & Parent, M. (2001). A re-evaluation of the current model of the basal ganglia. *Parkinsonism and Related Disorders*, *7*, 193-198.
- Parkinson, J. (1817). *An essay on the shaking palsy*. London: Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely, and Jones.

- Pascual-Sedano, B., Kulisevsky, J., Barbanoj, M., García-Sánchez, C., Campolongo, A., et al. (2008). Levodopa and executive performance in Parkinson's disease: a randomized study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(5), 832-841.
- Paus, T., Petrides, M., Evans, A. C., & Meyer, E. (1993). Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *Journal of Neurophysiology*, 70(2), 453-469.
- Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(6), 417-424.
- Penney, J. B., Jr., & Young, A. B. (1983). Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders. *Annual Review of Neuroscience*, 6, 73-94.
- Perez, X. A., Parameswaran, N., Huang, L. Z., O'Leary, K. T., & Quirk, M. (2008). Pre-synaptic dopaminergic compensation after moderate nigrostriatal damage in non-human primates. *Journal of Neurochemistry*, 105(5), 1861-1872.
- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O., & Echallier, J. F. (1989). Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 72(2), 184-187.
- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O., & Echallier, J. F. (1990). Corrigendum EEG 02274. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 76, 565.
- Pfefferbaum, A., Ford, J. M., Weller, B. J., & Kopell, B. S. (1985). ERPs to response production and inhibition. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 60(5), 423-434.
- Picard, N., & Strick, P. L. (1996). Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cerebral Cortex*, 6(3), 342-353.
- Picton, T. W. (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 9(4), 456-479.
- Pietschmann, M., Simon, K., Endrass, T., & Kathmann, N. (2008). Changes of performance monitoring with learning in older and younger adults. *Psychophysiology*, 45(4), 559-568.
- Pirker, W., & Brücke, T. (2004). SPECT in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 5, 9-20.
- Pizzagalli, D. A., Peccoralo, L. A., Davidson, R. J., & Cohen, J. D. (2006). Resting anterior cingulate activity and abnormal responses to errors in subjects with elevated depressive symptoms: a 128-channel EEG study. *Human Brain Mapping*, 27(3), 185-201.
- Playford, E. D., Jenkins, I. H., Passingham, R. E., Nutt, J., Frackowiak, R. S., et al. (1992). Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Annals of Neurology*, 32(2), 151-161.
- Plenz, D., & Kital, S. T. (1999). A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature*, 400(6745), 677-682.
- Poeck, K., & Hacke, W. (2006). *Neurologie*. Heidelberg: Springer.
- Poewe, W., Ceballos-Baumann, A. O., & Conrad, B. (1996). Parkinson-Krankheit. In B. Conrad & A. O. Ceballos-Baumann (Eds.), *Bewegungsstörungen in der Neurologie* (pp. 30-67). Stuttgart: Thieme.
- Poewe, W., & Wenning, G. K. (2005). Klinik und Therapie des fortgeschrittenen idiopathischen Parkinson-Syndroms. In A. O. Ceballos-Baumann & B. Conrad (Eds.), *Bewegungsstörungen* (pp. 71-85). Stuttgart: Thieme.

- Poliakoff, E., O'Boyle, D. J., Moore, A. P., McGlone, F. P., Cody, F. W., et al. (2003). Orienting of attention and Parkinson's disease: tactile inhibition of return and response inhibition. *Brain*, *126*(9), 2081-2092.
- Pollux, P. M. J. (2004). Advance preparation of set-switches in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *42*, 912-919.
- Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., et al. (1997). Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, *276*, 2045-2047.
- Posner, M. I., & Boies, S. W. (1971). Components of attention. *Psychological Review*, *78*, 391-408.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, *13*, 25-42.
- Posner, M. I., & Raichle, M. E. (1994). *Images of mind*. New York: Scientific American Library.
- Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (1998). Attention, self-regulation and consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *353*(1377), 1915-1927.
- Postle, B. R. (2006). Working memory as an emergent property of the mind and brain. *Neuroscience*, *139*(1), 23-38.
- Praamstra, P., Stegeman, D. F., Cools, A. R., & Horstink, M. W. (1998). Reliance on external cues for movement initiation in Parkinson's disease. Evidence from movement-related potentials. *Brain*, *121*(1), 167-177.
- Praamstra, P., Plat, E. M., Meyer, A. S., & Horstink, M. W. (1999). Motor cortex activation in Parkinson's disease: dissociation of electrocortical and peripheral measures of response generation. *Movement Disorders*, *14*(5), 790-799.
- Praamstra, P., & Plat, F. M. (2001). Failed suppression of direct visuomotor activation in Parkinson's disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *13*(1), 31-43.
- Prescott, T. J., Bryson, J. J., & Seth, A. K. (2007). Introduction. Modelling natural action selection. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *362*(1485), 1521-1529.
- Proctor, R. W., Pick, D. F., Vu, K.-P. L., & Anderson, R. E. (2005). The enhanced Simon effect for older adults is reduced when the irrelevant location information is conveyed by an accessory stimulus. *Acta Psychologica*, *119*(1), 21-40.
- Przuntek, H., & Müller, T. (2003). *Morbus Parkinson. Interdisziplinäre Reflektionen über eine Erkrankung*. Darmstadt: Steinkopff-Verlag.
- Puca, R. M., & Langens, T. A. (2002). Motivation, Volition und Emotion. In J. Müsseler & W. Prinz (Eds.), *Allgemeine Psychologie*. Berlin: Spektrum Akademischer Verlag.
- Pullman, S. L., Watts, R. L., Juncos, J. L., Chase, T. N., & Sanes, J. N. (1988). Dopaminergic effects on simple and choice reaction time performance in Parkinson's disease. *Neurology*, *38*(2), 249-254.
- Quik, M. (2004). Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, *27*(9), 561-568.
- Quik, M., O'Neill, M., & Perez, X. A. (2007). Nicotine neuroprotection against nigrostriatal damage: importance of the animal model. *Trends in Pharmacological Sciences*, *28*(5), 229-235.
- Rabbitt, P. (1966a). Error correction time without external error signals. *Nature*, *212*(5060), 438.
- Rabbitt, P. (1966b). Errors and error correction in choice-response tasks. *Journal of Experimental Psychology*, *71*(2), 264-272.

- Rabbitt, P. (1967). Time to detect errors as a function of factors affecting choice-response time. *Acta Psychologica*, 27, 131-142.
- Rabbitt, P., & Rodgers, B. (1977). What does a man do after he makes an error? An analysis of response programming. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 29, 727-743.
- Rabbitt, P. (1990). Age, IQ and awareness, and recall of errors. *Ergonomics*, 33(10-11), 1291-1305.
- Rabbitt, P., Scott, M., Lunn, M., Thacker, N., Lowe, C., et al. (2007). White matter lesions account for all age-related declines in speed but not in intelligence. *Neuropsychology*, 21(3), 363-370.
- Racine, C. A., Barch, D. M., Braver, T. S., & Noelle, D. C. (2006). The effect of age on rule-based category learning. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 13(3-4), 411-434.
- Rafal, R. D., Posner, M. I., Walker, J. A., & Friedrich, F. J. (1984). Cognition and the basal ganglia. Separating mental and motor components of performance in Parkinson's disease. *Brain*, 107(4), 1083-1094.
- Rajput, M. L., & Rajput, A. H. (2002). Epidemiology of parkinsonism. In S. A. Factor & W. J. Weiner (Eds.), *Parkinson's Disease Diagnosis and Clinical Management* (pp. 31-40). New York: Demos.
- Ransmayr, G., Katzenschlager, R., Dal-Bianco, P., Wenning, G., Bancher, C., et al. (2007). Lewy-Körper-Demenz und ihre differentialdiagnostische Abgrenzung von Alzheimer'scher Erkrankung. *Neuropsychiatrie*, 21(2), 63-74.
- Rascol, O., Goetz, C., Koller, W., Poewe, W., & Sampaio, C. (2002a). Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *The Lancet*, 359(9317), 1589-1598.
- Rascol, O., Payoux, P., Ferreira, J., & Brefel-Courbon, C. (2002b). The management of patients with early Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 9(1), 61-67.
- Ravina, B., Camicioli, R., Como, P. G., Marsh, L., Jankovic, J., et al. (2007). The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*, 69, 1-6.
- Reeves, S., Bench, C., & Howard, R. (2002). Ageing and the nigrostriatal dopaminergic system. *International Journal of Geriatrics and Psychiatry*, 17(4), 359-370.
- Reuter-Lorenz, P. A. (2002). New visions of the aging mind and brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(9), 394-400.
- Riba, J., Rodriguez-Fornells, A., Morte, A., Münte, T. F., & Barbanoj, M. J. (2005). Noradrenergic stimulation enhances human action monitoring. *The Journal of Neuroscience*, 25(17), 4370-4374.
- Richard, I. H., Justus, A. W., & Kurlan, R. (2001). Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 13(1), 35-41.
- Ridderinkhof, K. R., de Vlugt, Y., Bramlage, A., Spaan, M., Elton, M., et al. (2002). Alcohol consumption impairs detection of performance errors in mediofrontal cortex. *Science*, 298(5601), 2209-2211.
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, 306(5695), 443-447.
- Riederer, P., Youdim, M. B. H., Mandel, S., Gerlach, M., & Grünblatt, E. (2008). Genomic aspects of sporadic Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 14, S88-S91.

- Riess, O., Krüger, R., Schöls, L., Kösel, S., & Graeber, M. B. (1999). Zur Genetik und Pathogenese des Morbus Parkinson. *Deutsches Ärzteblatt*, *96*(43), 2739-2748.
- Rihet, P., Possamaï, C. A., Micallef-Roll, J., Blin, O., & Hasbroucq, T. (2002). Dopamine and human information processing: a reaction-time analysis of the effect of levodopa in healthy subjects. *Psychopharmacology*, *163*(1), 62-67.
- Ringendahl, H., Werheid, K., Lepow, B., Ellgring, H., Annecke, R., et al. (2000). Vorschläge für eine standardisierte psychologische Diagnostik bei Parkinsonpatienten. *Der Nervenarzt*, *71*, 946-954.
- Rinne, J. O., Portin, R., Ruottinen, H., Nurmi, E., Bergman, J., et al. (2000). Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease: [18F]fluorodopa positron emission tomographic study. *Archives of Neurology*, *57*(4), 470-475.
- Rinne, J. O., Ma, S. Y., Lee, M. S., Collan, Y., & Røyttä, M. (2008). Loss of cholinergic neurons in the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease is related to disability of the patients. *Parkinsonism and Related Disorders*, *14*(7), 553-557.
- Ritz, B., Ascherio, A., Checkoway, H., Marder, K. S., Nelson, L. M., et al. (2007). Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *64*(7), 990-997.
- Rodriguez-Fornells, A., Kurzbuch, A. R., & Münte, T. F. (2002). Time course of error detection and correction in humans: neurophysiological evidence. *The Journal of Neuroscience*, *22*(22), 9990-9996.
- Rojo, A. I., Cavada, C., de Sagarra, M. R., & Cuadrado, A. (2007). Chronic inhalation of rotenone or paraquat does not induce Parkinson's disease symptoms in mice or rats. *Experimental Neurology*, *208*(1), 120-126.
- Rosen, A. R., Steenland, N. K., Hanfelt, J., Factor, S. A., Lah, J. J., et al. (2007). Evidence of shared risk for Alzheimer's disease and Parkinson's disease using family history. *Neurogenetics*, *8*(4), 263-270.
- Rösler, F. (1982). *Hirnelektrische Korrelate kognitiver Prozesse*. Berlin: Springer.
- Rösler, F. (1983). Endogenous ERPs and cognition: probes, prospects, and pitfalls in matching pieces of the mind-body puzzle. In A. W. K. Gaillard & W. Ritter (Eds.), *Tutorials in event-related potential research: endogenous components* (pp. 9-35). Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
- Roth, G. S., & Joseph, J. A. (1994). Age-related changes in transcriptional and posttranscriptional regulation of the dopaminergic system. *Life Sciences*, *55*(25-26), 2031-2035.
- Rowe, J. B., Hughes, L., Williams-Gray, C. H., Bishop, S., Fallon, S., et al. (2008). The val(158)met COMT polymorphism's effect on atrophy in healthy aging and Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*.
- Roy, N. S., Cleren, C., Singh, S. K., Yang, L., Beal, M. F., et al. (2006). Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes. *Nature Medicine*, *12*(11), 1259-1268.
- Ruchow, M., Grothe, J., Spitzer, M., & Kiefer, M. (2002). Human anterior cingulate cortex is activated by negative feedback: evidence from event-related potentials in a guessing task. *Neuroscience Letters*, *325*, 203-206.
- Rugg, M. D., & Coles, M. G. H. (1995). *Electrophysiology of mind: event-related brain potentials and cognition*. Oxford: Oxford University Press.
- Rushworth, M. F., Walton, M. E., Kennerley, S. W., & Bannerman, D. M. (2004). Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(9), 410-417.

- Rybakowski, J. K., Borkowska, A., Czerski, P. M., Kapelski, P., Dmitrzak-Weglarz, M., et al. (2005). An association study of dopamine receptors polymorphisms and the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*, *112*(11), 1575-1582.
- Rypma, B., & D'Esposito, M. (2000). Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. *Nature Neuroscience*, *3*(5), 509-515.
- Rypma, B., Prabhakaran, V., Desmond, J. E., & Gabrieli, J. D. (2001). Age differences in prefrontal cortical activity in working memory. *Psychology and Aging*, *16*(3), 371-384.
- Sääksjärvi, K., Knekt, P., Rissanen, H., Laaksonen, M. A., Reunanen, A., et al. (2007). Prospective study of coffee consumption and risk of Parkinson's disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, *62*(7), 908-915.
- Saint-Cyr, J. A. (2003). Frontal-striatal circuit functions: context, sequence, and consequence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *9*(1), 103-127.
- Salthouse, T. A., & Somberg, B. (1982). Skilled performance: effects of adult age and experience on elementary processes. *Journal of Experimental Psychology: General*, *111*, 176-207.
- Salthouse, T. A. (1996a). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, *103*(3), 403-428.
- Salthouse, T. A. (1996b). Constraints on theories of cognitive aging. *Psychonomic Bulletin & Review*, *3*(3), 287-299.
- Salthouse, T. A. (2000). Aging and measures of processing speed. *Biological Psychology*, *54*(1-3), 35-54.
- Sanders, A. F. (1998). *Elements of human performance: reaction processes and attention in human skill*. Mahwah, N.J.: Erlbaum.
- Sarazin, M., Deweer, B., Merkl, A., Von Poser, N., Pillon, B., et al. (2002). Procedural learning and striatofrontal dysfunction in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *17*(2), 265-273.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Houben, I. (2003). *Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen - Textrevision - DSM-IV-TR*. Göttingen: Hogrefe (Bearbeitung der deutschen Ausgabe).
- Savitt, J. M., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (2006). Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. *The Journal of Clinical Investigation*, *116*(7), 1744-1754.
- Sawamoto, N., Honda, M., Hanakawa, T., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2002). Cognitive slowing in Parkinson's disease: a behavioral evaluation independent of motor slowing. *The Journal of Neuroscience*, *22*(12), 5198-5203.
- Schapira, A. H. (2006). Etiology of Parkinson's disease. *Neurology*, *66*(10 Suppl. 4), S10-S23.
- Schapira, A. H. (2008). Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *7*(1), 97-109.
- Scheffers, M. K., Coles, M. G. H., Bernstein, P., Gehring, W. J., & Donchin, E. (1996). Event-related brain potentials and error-related processing: an analysis of incorrect responses to go and no-go stimuli. *Psychophysiology*, *33*(1), 42-53.
- Scheffers, M. K., Humphrey, D. G., Stanny, R. R., Kramer, A. F., & Coles, M. G. H. (1999). Error-related processing during a period of extended wakefulness. *Psychophysiology*, *36*(2), 149-157.



- Scheffers, M. K., & Coles, M. G. H. (2000). Performance monitoring in a confusing world: error-related brain activity, judgments of response accuracy, and types of errors. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 26(1), 141-151.
- Schott, B. H., Niehaus, L., Wittmann, B. C., Schutze, H., Seidenbecher, C. I., et al. (2007). Ageing and early-stage Parkinson's disease affect separable neural mechanisms of mesolimbic reward processing. *Brain*, 130(Pt 9), 2412-2424.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. P. (2001). What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychological Medicine*, 31(1), 65-73.
- Schrag, A., Hovris, A., Morley, D., Quinn, N., & Jahanshahi, M. (2003). Young- versus older-onset Parkinson's disease: impact of disease and psychosocial consequences. *Movement Disorders*, 18(11), 1250-1256.
- Schrijvers, D., de Bruijn, E. R., Maas, Y., De Grave, C., Sabbe, B. G., et al. (2008). Action monitoring in major depressive disorder with psychomotor retardation. *Cortex*, 44(5), 569-579.
- Schroeteler, F., Ziegler, K., Fietzek, U. M., & Ceballos-Baumann, A. (2009). Freezing während des Gehens : Phänomen, Pathophysiologie, Therapie. *Der Nervenarzt*.
- Schubert, T., Volkmann, J., Müller, U., Sturm, V., Voges, J., et al. (2002). Effects of pallidal deep brain stimulation and levodopa treatment on reaction-time performance in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 144(1), 8-16.
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306), 1593-1599.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80(1), 1-27.
- Schultz, W., & Dickinson, A. (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 473-500.
- Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 36(2), 241-263.
- Schultz, W. (2006). Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annual Review of Psychology*, 57, 87-115.
- Schwarz, J., Storch, A., Koch, W., Pogarell, O., Radau, P. E., et al. (2004). Loss of dopamine transporter binding in Parkinson's disease follows a single exponential rather than linear decline. *The Journal of Nuclear Medicine*, 45(10), 1694-1697.
- Sealfon, S. C., & Olanow, C. W. (2000). Dopamine receptors: from structure to behavior. *Trends in Neurosciences*, 23(10), S34-S40.
- Seamans, J. K., & Yang, C. R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology*, 74(1), 1-58.
- Segalowitz, S. J., & Davies, P. L. (2004). Charting the maturation of the frontal lobe: an electrophysiological strategy. *Brain and Cognition*, 55(1), 116-133.
- Segalowitz, S. J., Davies, P. L., Santesso, D., Gavin, W. J., & Schmidt, L. A. (2004). The development of the error negativity in children and adolescents. In M. Ullsperger & M. Falkenstein (Eds.), *Errors, conflicts, and the brain. Current opinions on performance monitoring* (pp. 177-184). Leipzig: Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences.
- Seijo, F. J., Alvarez-Vega, M. A., Gutierrez, J. C., Fdez-Glez, F., & Lozano, B. (2007). Complications in subthalamic nucleus stimulation surgery for treatment of Parkinson's disease. Review of 272 procedures. *Acta Neurochirurgica*, 149(9), 867-875; discussion 876.

- Seymour, B., O'Doherty, J. P., Dayan, P., Koltzenburg, M., Jones, A. K., et al. (2004). Temporal difference models describe higher-order learning in humans. *Nature*, *429*(6992), 664-667.
- Sharpe, M. H. (1992). Auditory attention in early Parkinson's disease: an impairment in focused attention. *Neuropsychologia*, *30*, 101-106.
- Shastry, B. S. (2003). Neurodegenerative disorders of protein aggregation. *Neurochemistry International*, *43*(1), 1-7.
- Sheldrick, A. J., Krug, A., Markov, V., Leube, D., Michel, T. M., et al. (2008). Effect of COMT val158met genotype on cognition and personality. *European Psychiatry*, *23*(6), 385-389.
- Shiple, B. A., Deary, I. J., Tan, J., Christie, G., & Starr, J. M. (2002). Efficiency of temporal order discrimination as an indicator of bradyphrenia in Parkinson's disease: the inspection time loop task. *Neuropsychologia*, *40*(8), 1488-1493.
- Shulman, L. M., Taback, R. L., Rabinstein, A. A., & Weiner, W. J. (2002). Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *8*(3), 193-197.
- Simon, J. R., & Rudell, A. P. (1967). Auditory S-R compatibility: the effect of an irrelevant cue on information processing. *Journal of Applied Psychology*, *51*, 300-304.
- Singh, N., Pillay, V., & Choonara, Y. E. (2007). Advances in the treatment of Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, *81*(1), 29-44.
- Skeel, R. L., Crosson, B., Nadeau, S. E., Algina, J., Bauer, R. M., et al. (2001). Basal ganglia dysfunction, working memory, and sentence comprehension in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *39*(9), 962-971.
- Smid, H. G., Mulder, G., & Mulder, L. J. (1987). The continuous flow model revisited: perceptual and central motor aspects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *40*, 270-278.
- Smith, C. D., Chebrolu, H., Wekstein, D. R., Schmitt, F. A., & Markesbery, W. R. (2007). Age and gender effects on human brain anatomy: a voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiology of Aging*, *28*(7), 1075-1087.
- Sohn, Y. H., Kim, G. W., Huh, K., & Kim, J. S. (1998). Dopaminergic influences on the P300 abnormality in Parkinson's disease. *Journal of Neurological Science*, *158*(1), 83-87.
- Spiegel, E. A., Wycis, H. T., Marks, M., & Lee, A. J. (1947). Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science*, *106*(2754), 349-350.
- Stark, A. K., & Pakkenberg, B. (2004). Histological changes of the dopaminergic nigrostriatal system in aging. *Cell and Tissue Research* *318*(1), 81-92.
- Starkstein, S. E., Petracca, G., Chmerinski, E., Teson, A., Sabe, L., et al. (1998). Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *13*(1), 29-33.
- Stebbins, G. T., Gabrieli, J. D., Masciari, F., Monti, L., & Goetz, C. G. (1999). Delayed recognition memory in Parkinson's disease: a role for working memory? *Neuropsychologia*, *37*(4), 503-510.
- Stella, F., Banzato, C. E., Barasnevicius Quagliato, E. M., & Viana, M. A. (2008). Depression in patients with Parkinson's disease: impact on functioning. *Journal of the Neurological Sciences*, *272*(1-2), 158-163.
- Stemmer, B., Segalowitz, S. J., Witzke, W., & Schönle, P. W. (2003). Error detection in patients with lesions to the medial prefrontal cortex: an ERP study. *Neuropsychologia*, *42*, 118-130.

- Stemmer, B., Segalowitz, S. J., Dywan, J., Panisset, M., & Melmed, C. (2007). The error negativity in nonmedicated and medicated patients with Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, *118*(6), 1223-1229.
- Stover, N. P., Bakay, R. A., Subramanian, T., Raiser, C. D., Cornfeldt, M. L., et al. (2005). Intrastratial implantation of human retinal pigment epithelial cells attached to microcarriers in advanced Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *62*(12), 1833-1837.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*, 643-662.
- Sturm, W., Willmes, K., & Horn, W. (1993). *Leistungsprüfsystem für 50-90jährige (LPS 50+)*. Göttingen: Hogrefe.
- Sturm, W., & Zimmermann, P. (2000). Aufmerksamkeitsstörungen. In W. Sturm, M. Herrmann & C.-W. Wallesch (Eds.), *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie* (pp. 345-365). Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Suchan, B., Zoppelt, D., & Daum, I. (2003). Frontocentral negativity in electroencephalogram reflects motor response evaluation in humans on correct trials. *Neuroscience Letters*, *350*(2), 101-104.
- Suhara, T., Fukuda, H., Inoue, O., Itoh, T., Suzuki, K., et al. (1991). Age-related changes in human D1 dopamine receptors measured by positron emission tomography. *Psychopharmacology*, *103*(1), 41-45.
- Sulzer, D. (2007). Multiple hit hypotheses for dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, *30*(5), 244-250.
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E. R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, *150*, 1187-1188.
- Swinson, R., Rogers, R. D., Sahakian, B. J., Summers, B. A., Polkey, C. E., et al. (2000). Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia*, *38*(5), 596-612.
- Swick, D., & Turken, A. U. (2002). Dissociation between conflict detection and error monitoring in the human anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(25), 16354-16359.
- Tachibana, H., Aragane, K., Miyata, Y., & Sugita, M. (1997). Electropysiological analysis of cognitive slowing in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *149*, 47-56.
- Tanaka, H., Koenig, T., Pascual-Marqui, R. D., Hirata, K., Kochi, K., et al. (2000). Event-related potential and EEG measures in Parkinson's disease without and with dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *11*, 39-45.
- Taylor, A. E., & Saint-Cyr, J. A. (1995). The neuropsychology of Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, *28*, 281-296.
- Taylor, S. F., Stern, E. R., & Gehring, W. J. (2007). Neural systems for error monitoring: recent findings and theoretical perspectives. *The Neuroscientist*, *13*(2), 160-172.
- Tekin, S., & Cummings, J. L. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *Journal of Psychosomatic Research*, *53*(2), 647-654.
- Terman, D., Rubin, J. E., Yew, A. C., & Wilson, C. J. (2002). Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *The Journal of Neuroscience*, *22*(7), 2963-2976.
- Themanson, J. R., Hillman, C. H., & Curtin, J. J. (2006). Age and physical activity influences on action monitoring during task switching. *Neurobiology of Aging*, *27*(9), 1335-1345.

- Thiel, A., Hilker, R., Kessler, J., Habedank, B., Herholz, K., et al. (2003). Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's disease: a PET study. *Journal of Neural Transmission*, *110*(11), 1289-1301.
- Thobois, S., Mertens, P., Guenot, M., Hermier, M., Mollion, H., et al. (2002). Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: clinical evaluation of 18 patients. *Journal of Neurology*, *249*(5), 529-534.
- Thomson, F., Muir, A., Stirton, J., Macphee, G., & Hudson, S. (2001). Parkinson's disease. *The Pharmaceutical Journal*, *267*(14), 600-612.
- Tir, M., Devos, D., Blond, S., Touzet, G., Reyns, N., et al. (2007). Exhaustive, one-year follow-up of subthalamic nucleus deep brain stimulation in a large, single-center cohort of parkinsonian patients. *Neurosurgery*, *61*(2), 297-305.
- Toulouse, A., & Sullivan, A. M. (2008). Progress in Parkinson's disease-where do we stand? *Progress in Neurobiology*, *85*(4), 376-392.
- Treitz, F. H., Heyder, K., & Daum, I. (2007). Differential course of executive control changes during normal aging. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *14*(4), 370-393.
- Trepel, M. (2008). *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*. München: Urban & Fischer.
- Tretiakoff, C. (1919). *Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives à la pathologie des troubles musculaires et de la maladie de Parkinson*. Paris: Jouvre.
- Tröster, A. I. (2008). Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: differentiation, early detection, and implications for "mild cognitive impairment" and biomarkers. *Neuropsychology Review*, *18*(1), 103-119.
- Tsuboi, Y., & Dickson, D. W. (2005). Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: are they different? *Parkinsonism & Related Disorders*, *11 Suppl 1*, S47-51.
- Turken, A. U., & Swick, D. (2008). The effect of orbitofrontal lesions on the error-related negativity. *Neuroscience Letters*, *441*(1), 7-10.
- Uekermann, J., Daum, I., Peters, S., Wiebel, B., Przuntek, H., et al. (2003). Depressed mood and executive dysfunction in early Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, *107*(5), 341-348.
- Ullsperger, M., & Falkenstein, M. (2004). *Errors, conflicts, and the brain. Current opinions on performance monitoring*. Leipzig: Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences.
- Ullsperger, M., & von Cramon, D. Y. (2004). Neuroimaging of performance monitoring: error detection and beyond. *Cortex*, *40*(4-5), 593-604.
- Ullsperger, M. (2006). Performance monitoring in neurological and psychiatric patients. *International Journal of Psychophysiology*, *59*(1), 59-69.
- Ullsperger, M., & von Cramon, D. Y. (2006a). Funktionen frontaler Strukturen. In H. O. Karnath & P. Thier (Eds.), *Neuropsychologie* (2. ed., pp. 479-488). Berlin: Springer.
- Ullsperger, M., & von Cramon, D. Y. (2006b). How does error correction differ from error signaling? An event-related potential study. *Brain Research*, *1105*(1), 102-109.
- Ulrich, R., Leuthold, H., & Sommer, W. (1998). Motor programming of response force and movement direction. *Psychophysiology*, *35*(6), 721-728.
- Van 't Ent, D. (2002). Perceptual and motor contributions to performance and ERP components after incorrect motor activation in a flanker reaction task. *Clinical Neurophysiology*, *113*, 270-283.

- Van Boxtel, G. J. M., van der Molen, M. W., & Jennings, J. R. (2005). Differential involvement of the anterior cingulate cortex in performance monitoring during a stop-signal task. *Journal of Psychophysiology*, *19*(1), 1-10.
- Van der Lubbe, R. H., & Verleger, R. (2002). Aging and the Simon task. *Psychophysiology*, *39*(1), 100-110.
- Van Dyck, C. H., Seibyl, J. P., Malison, R. T., Laruelle, M., Zoghbi, S. S., et al. (2002). Age-related decline in dopamine transporters: analysis of striatal subregions, nonlinear effects, and hemispheric asymmetries. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *10*(1), 36-43.
- Van Dyck, C. H., Avery, R. A., MacAvoy, M. G., Marek, K. L., Quinlan, D. M., et al. (2008). Striatal dopamine transporters correlate with simple reaction time in elderly subjects. *Neurobiology of Aging*, *29*(8), 1237-1246.
- Van Schie, H. T., Mars, R. B., Coles, M. G. H., & Bekkering, H. (2004). Modulation of activity in medial frontal and motor cortices during error observation. *Nature Neuroscience*, *7*(5), 549-554.
- Van Veen, V., & Carter, C. S. (2002a). The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiology & Behavior*, *77*(4-5), 477-482.
- Van Veen, V., & Carter, C. S. (2002b). The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(4), 593-602.
- Verhaeghen, P., & Salthouse, T. A. (1997). Meta-analyses of age-cognition relations in adulthood: estimates of linear and nonlinear age effects and structural models. *Psychological Bulletin*, *122*(3), 231-249.
- Verhaeghen, P., & De Meersman, L. (1998). Aging and the Stroop effect: a meta-analysis. *Psychology and Aging*, *13*(1), 120-126.
- Verleden, S., Vingerhoets, G., & Santens, P. (2007). Heterogeneity of cognitive dysfunction in Parkinson's disease: a cohort study. *European Neurology*, *58*(1), 34-40.
- Vernaleken, I., Weibrich, C., Siessmeier, T., Buchholz, H. G., Rosch, F., et al. (2007). Asymmetry in dopamine D(2/3) receptors of caudate nucleus is lost with age. *NeuroImage*, *34*(3), 870-878.
- Vidal, F., Hasbroucq, T., Grapperon, J., & Bonnet, M. (2000). Is the 'error negativity' specific to errors? *Biological Psychology*, *51*(2-3), 109-128.
- Vieregge, P. (2008). Das idiopathische Parkinsonsyndrom. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, *76*(2), 114-122.
- Vocat, R., Pourtois, G., & Vuilleumier, P. (2008). Unavoidable errors: a spatio-temporal analysis of time-course and neural sources of evoked potentials associated with error processing in a speeded task. *Neuropsychologia*, *46*(10), 2545-2555.
- Volkman, J., Allert, N., Voges, J., Weiss, P. H., Freund, H. J., et al. (2001). Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology*, *56*(4), 548-551.
- Volkman, J. (2004). Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *21*(1), 6-17.
- Volkow, N. D., Ding, Y. S., Fowler, J. S., Wang, G. J., Logan, J., et al. (1996). Dopamine transporters decrease with age. *The Journal of Nuclear Medicine*, *37*(4), 554-559.
- Volkow, N. D., Gur, R. C., Wang, G. J., Fowler, J. S., Moberg, P. J., et al. (1998). Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *The American Journal of Psychiatry*, *155*(3), 344-349.

- Volkow, N. D., Logan, J., Fowler, J. S., Wang, G. J., Gur, R. C., et al. (2000). Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism. *The American Journal of Psychiatry*, *157*(1), 75-80.
- Von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Botzel, K., Sampaio, C., et al. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, *15*(4), 473-490.
- Walter, W. G., Cooper, R., Aldridge, V. J., McCallum, W. C., & Winter, A. L. (1964). Contingent negative variation: an electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain. *Nature*, *203*, 380-384.
- Wang, L., Thomas, J. R., & Stelmach, G. E. (1998a). A meta-analysis on cognitive slowing in Parkinson's disease: are simple and choice reaction times differentially impaired? *Parkinsonism and Related Disorders*, *4*, 17-29.
- Wang, Y., Chan, G. L., Holden, J. E., Dobko, T., Mak, E., et al. (1998b). Age-dependent decline of dopamine D1 receptors in human brain: a PET study. *Synapse*, *30*(1), 56-61.
- Watts, R. L., Raiser, C. D., Stover, N. P., Cornfeldt, M. L., Schweikert, A. W., et al. (2003). Stereotaxic intrastriatal implantation of human retinal pigment epithelial (hRPE) cells attached to gelatin microcarriers: a potential new cell therapy for Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, *65*, 215-227.
- Weickert, C. S., Webster, M. J., Gondipalli, P., Rothmond, D., Fatula, R. J., et al. (2007). Postnatal alterations in dopaminergic markers in the human prefrontal cortex. *Neuroscience*, *144*(3), 1109-1119.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *44*(7), 660-669.
- Weintraub, D., Comella, C. L., & Horn, S. (2008a). Parkinson's disease--part 3: neuropsychiatric symptoms. *The American Journal of Managed Care*, *14*(Suppl. 2), S59-S69.
- Weintraub, D., Comella, C. L., & Horn, S. (2008b). Parkinson's disease--part 2: treatment of motor symptoms. *The American Journal of Managed Care*, *14*(Suppl. 2), S49-S58.
- Weintraub, D., Comella, C. L., & Horn, S. (2008c). Parkinson's disease--part 1: pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. *The American Journal of Managed Care*, *14*(Suppl. 2), S40-S48.
- Wertheimer, M. (1923). Untersuchungen zur Lehre von der Gestalt. *Psychologische Forschung*, *4*, 301-350.
- West, R. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, *120*(2), 272-292.
- West, R. (1999). Age differences in lapses of intention in the Stroop task. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, *54*(1), 34-43.
- West, R., & Alain, C. (2000). Age-related decline in inhibitory control contributes to the increased Stroop effect observed in older adults. *Psychophysiology*, *37*(2), 179-189.
- West, R. (2004). The effects of aging on controlled attention and conflict processing in the Stroop task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*(1), 103-113.
- West, R., & Schwarb, H. (2006). The influence of aging and frontal function on the neural correlates of regulative and evaluative aspects of cognitive control. *Neuropsychology*, *20*(4), 468-481.
- Wichmann, T., & DeLong, M. R. (1996). Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology*, *6*(6), 751-758.

- Wichmann, T., & DeLong, M. R. (1998). Models of basal ganglia function and pathophysiology of movement disorders. *Neurosurgery Clinics of North America*, 9(2), 223-236.
- Wichmann, T., & DeLong, M. R. (1999). Oscillations in the basal ganglia. *Nature*, 400(6745), 621-622.
- Wichmann, T., & DeLong, M. R. (2003a). Pathophysiology of Parkinson's disease: the MPTP primate model of the human disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 991, 199-213.
- Wichmann, T., & DeLong, M. R. (2003b). Functional neuroanatomy of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Advances in Neurology*, 91, 9-18.
- Wicht, H. (2006). Der Marionettenspieler im Hintergrund. *Gehirn & Geist*, 10, 68-71.
- Wider, C., & Wszolek, Z. K. (2008). Etiology and pathophysiology of frontotemporal dementia, Parkinson disease and Alzheimer disease: lessons from genetic studies. *Neurodegenerative Diseases*, 5(3-4), 122-125.
- Wild-Wall, N., Falkenstein, M., & Hohnsbein, J. (2008). Flanker interference in young and older participants as reflected in event-related potentials. *Brain Research*, 1211, 72-84.
- Wild-Wall, N., Willemsen, R., & Falkenstein, M. (2009). Feedback-related processes during a time-production task in young and older adults. *Clinical Neurophysiology*, 120(2), 407-413.
- Willemsen, R., Hoormann, J., Hohnsbein, J., & Falkenstein, M. (2004). Central and parietal event-related lateralizations in a flanker task. *Psychophysiology*, 41(5), 762-771.
- Williams-Gray, C. H., Hampshire, A., Robbins, T. W., Owen, A. M., & Barker, R. A. (2007). Catechol O-methyltransferase Val158Met genotype influences frontoparietal activity during planning in patients with Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience*, 27(18), 4832-4838.
- Winogrodzka, A., Bergmans, P., Booij, J., van Royen, E. A., Stoof, J. C., et al. (2003). [(123)I]beta-CIT SPECT is a useful method for monitoring dopaminergic degeneration in early stage Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(3), 294-298.
- Wojtecki, L., Südmeyer, M., & Schnitzler, A. (2007). Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Deutsches Ärzteblatt*, 104(37), A2513-A2523.
- Wolters, E. C., & Braak, H. (2006). Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *Journal of Neural Transmission*, 70, 309-319.
- Wolters, E. C. (2008). Variability in the clinical expression of Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 266(1-2), 197-203.
- Wood-Kaczmar, A., Gandhi, S., Yao, Z., Abramov, A. S., Miljan, E. A., et al. (2008). PINK1 is necessary for long term survival and mitochondrial function in human dopaminergic neurons. *PLoS ONE*, 3(6), e2455.
- Woodward, T. S., Bub, D. N., & Hunter, M. A. (2002). Task switching deficits associated with Parkinson's disease reflect depleted attentional resources. *Neuropsychologia*, 40(12), 1948-1955.
- Wylie, S. A., Stout, J. C., & Bashore, T. R. (2005). Activation of conflicting responses in Parkinson's disease: evidence for degrading and facilitating effects on response time. *Neuropsychologia*, 43(7), 1033-1043.
- Wylie, S. A., van den Wildenberg, W. P., Ridderinkhof, K. R., Bashore, T. R., Powell, V. D., et al. (2009). The effect of Parkinson's disease on interference control during action selection. *Neuropsychologia*, 47(1), 145-157.

- Yankner, B. A., Lu, T., & Loerch, P. (2008). The aging brain. *Annual Review of Pathology*, 3, 41-66.
- Yeung, N., Cohen, J. D., & Botvinick, M. M. (2004). The neural basis of error detection: conflict monitoring and the error-related negativity. *Psychological Review*, 111(4), 931-959.
- Yordanova, J., Kolev, V., Hoormann, J., Hohnsbein, J., & Falkenstein, M. (2003). Effects of aging on sensory-motor processing. In I. Reinvang, M. W. Greenlee & M. Herrmann (Eds.), *The cognitive neuroscience of individual differences - new perspectives* (pp. 253-266). Oldenburg: BIS, Bibliotheks- und Informationssystem der Universität Oldenburg.
- Yordanova, J., Falkenstein, M., Hohnsbein, J., & Kolev, V. (2004a). Parallel systems of error processing in the brain. *NeuroImage*, 22(2), 590-602.
- Yordanova, J., Kolev, V., Hohnsbein, J., & Falkenstein, M. (2004b). Sensorimotor slowing with ageing is mediated by a functional dysregulation of motor-generation processes: evidence from high-resolution event-related potentials. *Brain*, 127(2), 351-362.
- Zacks, R. T., Hasher, L., & Li, K. Z. H. (2000). Human memory. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *Handbook of aging and cognition II* (pp. 293-357). Mahwah: Erlbaum.
- Zamarian, L., Visani, P., Delazer, M., Seppi, K., Mair, K. J., et al. (2006). Parkinson's disease and arithmetics: the role of executive functions. *Journal of the Neurological Sciences*, 248(1-2), 124-130.
- Zeef, E. J., & Kok, A. (1993). Age-related differences in the timing of stimulus and response processes during visual selective attention: performance and psychophysiological analysis. *Psychophysiology*, 30, 138-151.
- Zeef, E. J., Sonke, C. J., Kok, A., Buiten, M. M., & Kenemans, J. L. (1996). Perceptual factors affecting age-related differences in focused attention: performance and psychophysiological analyses. *Psychophysiology*, 33(5), 555-565.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16(4), 193-210.
- Zgaljardic, D. J., Foldi, N. S., & Borod, J. C. (2004). Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and clinicopathological contributions. *Journal of Neural Transmission*, 111(10-11), 1287-1301.
- Zigmond, M. J., Abercrombie, E. D., Berger, T. W., Grace, A. A., & Stricker, E. M. (1990). Compensations after lesions of central dopaminergic neurons: some clinical and basic implications. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 290-296.
- Zimmermann, P., Sprengelmeyer, R., Fimm, B., & Walleesch, C.-W. (1992). Cognitive slowing in decision tasks in early and advanced Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 18, 60-69.
- Zirnheld, P. J., Carroll, C. A., Kieffaber, P. D., O'Donnell, B. F., Shekhar, A., et al. (2004). Haloperidol impairs learning and error-related negativity in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(6), 1098-1112.



## Anhang

### Informationsblatt

#### **Die Messung elektrischer Hirnaktivität in der Diagnostik kognitiver und motorischer Veränderungen im Alter und beim Morbus Parkinson**

Eine Studie durchgeführt in Kooperation mit den Städtischen Kliniken Dortmund und dem St. Josefs-Hospital der Ruhr-Universität Bochum

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr Arzt/Ihre Ärztin hat Sie gefragt, ob Sie an einer Studie teilnehmen wollen, bei der Ihre elektrische Hirnaktivität (über das Elektroenzephalogramm; EEG) während der Bearbeitung von Aufgaben registriert werden soll. Die folgenden Informationen sollen Ihnen die Entscheidung über eine mögliche Teilnahme erleichtern.

#### **Messung der elektrischen Hirnaktivität**

Mit dem EEG kann man einzelne Wahrnehmungs-, Denk- und motorische Prozesse messen. Diese Prozesse zeigen sich in minimalen Wellen im EEG, die man mit dem bloßen Auge nicht erkennen, jedoch durch geeignete Techniken aus dem EEG herausfiltern kann. Diese Wellen heißen ereigniskorrelierte Potentiale (EKP). Es gibt viele verschiedene EKP-„Komponenten“; jede dieser Komponenten ist einem einzelnen Hirnprozess zugeordnet. In unserer Untersuchung sollen die EKP-„Komponenten“ von Patienten mit Morbus Parkinson und gesunden älteren Personen verglichen werden, um mögliche Unterschiede festzustellen.

#### **Ziel der Studie**

Wir wollen bei medizierten und nicht-medizierten Patienten mit Morbus Parkinson und älteren gesunden Probanden untersuchen, wie sich z. B. der Prozess der motorischen Vorbereitung im EEG widerspiegelt. Zum anderen wollen wir mögliche Unterschiede anderer Hirnprozesse untersuchen, wie z.B. Wahrnehmung von Reizen und eigenen Reaktionen, Aufmerksamkeit, Wechsel zwischen Aufgaben, usw. Schließlich soll untersucht werden, ob die Einnahme der Medikamente ggf. veränderte Hirnprozesse beeinflusst.

**Ablauf der Studienteilnahme**

Eine Teilnahme an dieser Studie bedeutet für Sie, dass eine Serie von Reaktionsaufgaben am Bildschirm zu bearbeiten ist, wobei gleichzeitig das EEG und die Muskelaktivität (EMG) aufgezeichnet werden. Dies ist eine völlig sichere und schmerzlose Methode.

Bei jeder der Aufgaben sehen Sie eine Serie von Reizen (Zeichen, Zeichenmuster oder Wörter) auf einem Computerbildschirm; Sie sollen auf jeden Reiz in einer bestimmten Weise reagieren.

Die einzelnen Aufgaben dauern ca. 5 Minuten. Die gesamte Untersuchung mit Vor- und Nachbereitung sowie Training der Aufgaben verläuft über drei Sitzungen, welche an drei Tagen stattfinden:

Die erste Sitzung (1. Tag) ist die Trainingssitzung und die verschiedenen Aufgaben werden geübt. Um die Ergebnisse der unterschiedlichen Untersuchungsgruppen vergleichen zu können, werden verschiedene neuropsychologische Testverfahren durchgeführt. Dies sind im Wesentlichen Papier- und Bleistifttests.

Die zweite Sitzung (2. Tag): Die Aufgaben werden bearbeitet und das EEG wird abgeleitet (ohne Medikamenteneinnahme).

Die dritte Sitzung (3. Tag): Die Aufgaben werden bearbeitet und das EEG wird abgeleitet (mit Medikamenteneinnahme).

Die Sitzungsdauer beträgt mindestens 120 Minuten.

Sie können die Teilnahme an der Studie auch ohne Angabe von Gründen jederzeit beenden, ohne dass Ihnen daraus ein Nachteil entsteht.

**Wo liegt der Nutzen?**

Die Ergebnisse der Messung sollen mögliche Unterschiede verschiedener Hirnfunktionen bei Patienten mit der Parkinson-Krankheit und gesunden älteren Probanden erkennen lassen. Dies könnte in Zukunft für die Frühdiagnostik dieser Erkrankung von Bedeutung sein. Schließlich werden die Ergebnisse der Sitzungen mit und der Sitzung ohne Medikamenteneinnahme verglichen und mögliche Unterschiede könnten in Zukunft Nutzen für die Bewertung und Auswahl individueller medikamentöser Therapien der Parkinson-Erkrankung haben.

**Gibt es eine besondere Belastung?**

Wir registrieren das EEG und die Muskelaktivität (EMG), so wie Sie es vielleicht von neu-

rologischen Untersuchungen her kennen. Gleichzeitig sollen Sie Aufgaben lösen. Da die EEG- und EMG-Messungen, wie natürlich auch die Aufgabenbearbeitung, völlig ungefährlich sind, besteht für Sie keine Belastung.

### **Was ist mit meinen Daten?**

Diese Studie wird ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken durchgeführt. Deshalb werden bei der Auswertung der ermittelten Daten die Namen und sonstige Identitätsmerkmale der Patienten anonymisiert. Daten werden grundsätzlich auch nur in anonymisierter Form, also ohne Namensnennung weitergegeben. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Bundesdatenschutzgesetzes sind gewährleistet. Wir versichern im Übrigen, dass Ihre personenbezogenen Daten absolut vertraulich behandelt und nicht an unbefugte Dritte weitergegeben werden, insbesondere nicht an die Öffentlichkeit gelangen.

Vielen Dank für Ihr Interesse!

Prof. Dr. med. Michael Falkenstein  
Leiter der Projektgruppe:  
Altern und ZNS-Veränderungen  
Institut für Arbeitsforschung  
an der TU Dortmund  
Ardeystr. 67  
44137 Dortmund

Prof. Dr. med. Michael Schwarz  
Direktor der Neurologischen Klinik  
Städtische Kliniken Dortmund  
Beurhausstr. 40  
44139 Dortmund

Prof. Dr. Thomas Müller  
Leitender Oberarzt der Neurologischen Universitätsklinik  
St. Josefs-Hospital der Ruhr-Universität Bochum  
Gudrunstr. 56  
44791 Bochum



## Allgemeine Instruktion

Bitte setzen Sie sich bequem hin!

Wir werden gleich mehrere, unterschiedlich lange Versuche machen. Vorher werden wir Ihnen genaue Anweisungen zu den einzelnen Versuchen geben. Bitte halten Sie sich genau an die Anweisungen. Sollte etwas unklar sein, fragen Sie bitte nach.

Heute ist der Testtag und die Versuche werden alle einmal geübt, damit Sie morgen, wenn wir mit der Elektrodenkappe messen, die einzelnen Versuche kennen.

Wichtig für die Messungen mit der Elektrodenkappe ist, dass Sie sich während der einzelnen Versuche möglichst wenig bewegen und möglichst wenig blinzeln (kein Kaugummi, kein Schlucken). Auch während der kurzen Pausen sollten sie den Kopf möglichst ruhig halten und nicht ruckartig bewegen, die Elektrodenzuleitungen könnten sonst abreißen.

Auf dem Bildschirm sehen Sie eine Markierung (weißer Kreis), die Sie **immer** anblicken sollten, um Augenbewegungen zu vermeiden!

In den Pausen zwischen den einzelnen kleinen Versuchen können und sollten Sie die Augen schließen, sich evtl. zurücklehnen und entspannen (Nacken und Augen).

Wir haben spezielle Druckreaktionstasten und Sie sollen immer nur mit dem linken oder rechten Daumen reagieren.

Sie sollten nicht zu fest, aber auch nicht zu sanft drücken, darum üben wir das vorher auch. Versuchen Sie so schnell wie möglich zu reagieren, aber so wenig Fehler wie möglich zu machen. Wenn Sie zu langsam reagieren, ertönt bei einigen Versuchen ein Signal (Warn-ton) – dieses sollte möglichst vermieden werden. Sie werden manchmal Fehler machen, bitte nehmen Sie diese in Kauf!

## Instruktion für die Flanker-Aufgabe

In dem folgenden Versuch erscheinen in der Mitte des Monitors entweder drei senkrecht angeordnete Pfeilköpfe oder aber ein Kreis zwischen zwei Pfeilköpfen.

Sie sollen **ausschließlich** auf den **mittleren Pfeilkopf** (oder Kreis) achten.

Zeigt der mittlere Pfeilkopf nach **links**, dann drücken Sie bitte so schnell wie möglich den linken Antwortknopf; zeigt er nach **rechts** dann drücken Sie bitte so schnell wie möglich den rechten Knopf.

Erscheint ein **Kreis** in der Mitte, dann reagieren Sie bitte gar nicht.



Versuchen Sie so schnell wie möglich zu reagieren, aber so wenig Fehler wie möglich zu machen.

Reagieren Sie zu langsam, dann hören sie einen Warnton, den Sie möglichst vermeiden sollten.

Innerhalb des Versuches liegen drei kurze Pausen.

Den Beginn des Versuches und die Pausen werde ich Ihnen über die Sprechanlage ankündigen.

## LPS: Vergleiche der Einzelskalen

LPS Unterskalen	PD-Patienten	KG-1	p
	N = 20	N = 20	
Skala 1 + 2	52.00 ( $\pm 11.84$ )	45.50 ( $\pm 12.68$ )	n. s.
Skala 3	22.35 ( $\pm 3.99$ )	22.90 ( $\pm 4.72$ )	n. s.
Skala 5	26.10 ( $\pm 8.94$ )	22.45 ( $\pm 8.81$ )	n. s.
Skala 6	35.55 ( $\pm 9.34$ )	35.50 ( $\pm 8.68$ )	n. s.
Skala 7	13.55 ( $\pm 4.35$ )	15.75 ( $\pm 6.11$ )	n. s.
Skala 10	20.10 ( $\pm 6.90$ )	21.05 ( $\pm 5.92$ )	n. s.
Gesamtscore	170 ( $\pm 34$ )	163 ( $\pm 36$ )	n. s.

LPS Unterskalen	Junge Probanden	KG-1	p
	N = 19	N = 20	
Skala 1 + 2	44.84 ( $\pm 11.15$ )	45.50 ( $\pm 12.68$ )	n. s.
Skala 3	30.63 ( $\pm 5.47$ )	22.90 ( $\pm 4.72$ )	< 0.001
Skala 5	27.74 ( $\pm 8.18$ )	22.45 ( $\pm 8.81$ )	n. s.
Skala 6	36.95 ( $\pm 7.97$ )	35.50 ( $\pm 8.68$ )	n. s.
Skala 7	25.21 ( $\pm 6.83$ )	15.75 ( $\pm 6.11$ )	< 0.001
Skala 10	33.00 ( $\pm 5.22$ )	21.05 ( $\pm 5.92$ )	< 0.001
Gesamtscore	±198 ( $\pm 32$ )	163 ( $\pm 36$ )	0.002

LPS Unterskalen	de novo PD-Patienten N = 15	Kontrollgruppe-2 N = 15	p
Skala 1 + 2	44.87 ( $\pm 11.23$ )	46.80 ( $\pm 16.72$ )	n. s.
Skala 3	21.00 ( $\pm 5.28$ )	21.80 ( $\pm 5.70$ )	n. s.
Skala 5	22.47 ( $\pm 10.25$ )	23.67 ( $\pm 8.97$ )	n. s.
Skala 6	32.67 ( $\pm 9.90$ )	35.80 ( $\pm 11.25$ )	n. s.
Skala 7	14.87 ( $\pm 7.60$ )	18.67 ( $\pm 6.43$ )	n. s.
Skala 10	20.00 ( $\pm 5.35$ )	23.53 ( $\pm 7.06$ )	n. s.
Gesamtscore	156 ( $\pm 39$ )	170 ( $\pm 46$ )	n. s.



## Danksagung

*„So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig,  
man muss sie für fertig erklären,  
wenn man nach Zeit und Umständen  
das Mögliche getan hat.“*

J. W. von Goethe: Italienische Reise, 1787

Die vorliegende Arbeit ist das Ergebnis eines Forschungsprojektes, an dessen Entstehung und Durchführung eine ganze Reihe von Menschen auf die eine oder andere Weise beteiligt waren. Ihnen allen möchte ich danken.

Ein herzliches Dankeschön an alle Probanden, die sich für die zeitaufwendige Untersuchung engagiert zur Verfügung gestellt haben. Ohne ihre Bereitschaft zur Teilnahme wäre eine empirische Studie wie diese ohnehin unmöglich. Hervorheben möchte ich die Offenheit und die Courage, mit der uns die älteren Menschen begegnet sind, trotz der eventueller Befürchtungen darüber, was da auf sie zukommen mag. Insbesondere die Einsatzbereitschaft und das Durchhaltevermögen der Parkinson-Patienten haben mich beeindruckt.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Michael Falkenstein für die Überlassung des sehr interessanten Themas. Er überließ mir die wissenschaftliche Freiheit bei der Ausgestaltung der Arbeit und unterstützte mich in jeder Hinsicht.

Herrn Prof. Dr. Kleinbeck bin ich für die Übernahme des Zweitgutachtens dankbar.

Für die Unterstützung bei der Gewinnung der Parkinson-Patienten möchte ich Prof. Dr. Müller und Prof. Dr. Schwarz danken.

Allen Kollegen und Kolleginnen der Projektgruppe „Altern und ZNS-Veränderungen“, auf deren jeweils spezielle Fähigkeiten ich während der Studie zurückgreifen durfte, ein Dankeschön für Verständnis, Ablenkung, Kritik und Aufmunterung in genau den richtigen Momenten. In randomisierter Reihenfolge sind dies: Peter Dillmann für seine technische Unterstützung, Ludger Blanke für das Programm zur Generierung der Stimuli, auch hat er geschickt und zuverlässig alle katastrophalen Zustände im Seelenleben der Computer in Ordnung gebracht, Christiane Westedt für die unzähligen Laborstunden, die vielen gedulden Instruktionen, die professionelle Positionierung der Elektrodenkappe und nicht zuletzt für die Hilfe beim Erstellen der vorliegenden Grafiken, Jörg Hoormann für die Bereitschaft, mit mir methodische Fragen zu erörtern, Matthias Bonacker und Elke Lentner für

das Lesen des Manuskripts. Vielen Dank aber auch allen Hiwis, die an dem Projekt mitgearbeitet haben, ein großes Lob für die engagierte Mitarbeit.

Herrn Prof. Dr. Joachim Hohnsbein, der mir in einer Art mentaler Patenschaft stets mit vielen erhellenden wissenschaftlichen und manchmal weniger wissenschaftlichen Diskussionen über Gott und die Welt eine große Hilfe war, möchte ich herzlich danken. Durch seine grundlegend positive Haltung und seine Unterstützung, auch in Phasen des Zweifels Kurs zu halten, hat er das Vorankommen der Arbeit sehr erleichtert. Ferner möchte ich ihm für das kritische Lesen des Manuskripts und für die unzähligen konstruktiven Hinweise danken. Darüber hinaus sorgte er mit seinem unerschöpflichen Vorrat an Hörbüchern dafür, dass mir die endlosen Autofahrten nicht langweilig wurden.

Vielen Dank auch an alle Freunde fürs Nachfragen zum richtigen Zeitpunkt und auch fürs Nicht-Nachfragen zum richtigen Zeitpunkt. Kaum zu glauben aber wahr, es hat ein Ende! Für alle Geduldigen... und insbesondere für Peter Minas, der mir stets den Freiraum schaffte, welchen ich zur Fertigstellung dieser Arbeit benötigte.

## **Eigenständigkeitserklärung**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation „Veränderungen der Handlungsüberwachung durch die Parkinson-Krankheit und normales Altern“ selbstständig angefertigt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Alle Stellen, die dem Wortlaut oder dem Sinn nach anderen Werken entnommen sind, habe ich unter genauer Angabe der Quelle deutlich als Entlehnung kenntlich gemacht.

Die Dissertation wurde in dieser oder in einer ähnlichen Form an keiner anderen Stelle zum Zwecke eines Promotions- oder eines anderen Prüfungsverfahrens eingereicht.

Dortmund im Juni 2009

---

(Rita Willemsen)