

Aus der Klinik für Neurologie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Münte

---

# Intertemporal Choice und Sprachverständnis bei Morbus Parkinson und dem Restless Legs Syndrom

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

Aus der Sektion Medizin

vorgelegt von

Inga Kristina Bolstorff

aus Lübeck

Lübeck 2016

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Johann Hagenah

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Joachim Weil

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juni 2017

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 27. Juni 2017

Promotionskommission der Sektion Medizin

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Intertemporal Choice .....	4
1.2. Sprachverständnis.....	9
1.2.1. Sprachfunktionen.....	9
1.2.2. Zeitliche Verknüpfungen .....	11
1.3. Fragestellung .....	15
2. Material und Methoden .....	17
2.1. Rekrutierung.....	17
2.2. Stichprobe .....	17
2.3. Material .....	20
2.4. Versuchsablauf .....	20
2.4.1. Intertemporal Choice .....	21
2.4.2. Sprachverständnis .....	24
2.4.3. Neuropsychologische Testung.....	25
2.5. Statistik.....	27
3. Ergebnisse.....	29
3.1. Demographische Daten.....	29
3.2. Intertemporal Choice Test.....	30
3.3. Sprachverständnis.....	33
4. Diskussion .....	35
4.1. Intertemporal Choice .....	36
4.2. Sprachverständnis.....	40
4.3. Kritische Auseinandersetzung mit den Versuchsverfahren .....	43
5. Zusammenfassung .....	45
6. Literaturverzeichnis.....	47
7. Anhänge .....	53
8. Danksagungen.....	62
9. Lebenslauf .....	63

## Abkürzungsverzeichnis

\$	Dollar
ANOVA	Analysis of Variance
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft
BDI	Beck Depression Inventory
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CVLT	California Verbal Learning Test
D2/D3-Agonisten	Dopamin-Rezeptor-2/3-Agonisten
DA	Dopaminagonisten
DA-LEDD	Dopaminagonisten-Levodopa-Tagesäquivalenzdosis
ERP	Event-related potential
FWIT	Farbe-Wort-Interferenz-Test
HSD	Honestly significant Difference
Ktr	Kontrollgruppe
LCD	Liquid crystal display
LDR	Large delayed reward
LPS	Leistungsprüfsystem
MAO-B	Monoaminoxidase-B
mg	Milligramm
MP	Morbus Parkinson
MP m	Morbus Parkinson Patienten mediziert
MP <i>de novo</i>	Morbus Parkinson <i>de novo</i> Patienten
MP ges	Morbus Parkinson Gesamtkollektiv
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
RLS	Restless Legs Syndrom
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SD	Standardabweichung
SIR	Small immediate reward
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
Total-LEDD	Gesamt-Levodopa-Tagesäquivalenzdosis
UK	United Kingdom
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitliche Abwertung von 80 Euro in Abhängigkeit verschiedener $k$ -Werte.....	6
Abbildung 2: Absolute Anzahl der Probanden ohne und mit Schlafstörung für die unterschiedlichen Untersuchungsgruppen .....	29
Abbildung 3: Intertemporal Choice Test: Mittelwerte $\pm$ Standardfehler der $k$ -Werte für die unterschiedlichen Untersuchungsgruppen .....	30
Abbildung 4: Mittelwerte $\pm$ Standardfehler der $k$ -Werte für große (75-85 €), mittlere (50-60 €) und kleine (25-30 €) Belohnungen für die unterschiedlichen Untersuchungsgruppen .....	32
Abbildung 5: Mittelwerte $\pm$ Standardfehler der Fehlerraten in Prozent für Bevor- und Nachdem-Sätze für die unterschiedlichen Untersuchungsgruppen.....	34
Abbildung 6: Zeitliche Abwertung von 100 Euro in den verschiedenen Testgruppen .....	37

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten .....	19
Tabelle 2: Software .....	20
Tabelle 3: Aufgaben des Intertemporal Choice Tests.....	22
Tabelle 4: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests .....	26

## 1. Einleitung

Morbus Parkinson (MP) ist eine komplexe neurodegenerative Erkrankung, die chronisch progredient verläuft und zum heutigen Zeitpunkt nicht heilbar ist (Parkinson, 1817; Rektorova et al., 2012).

Weltweit leiden etwa 6,3 Millionen Menschen an der Erkrankung, davon 1,2 Millionen in Europa und 260.000 in Deutschland (Rektorova et al., 2012). Zur Erstmanifestation kommt es meist in der 6. Lebensdekade, wobei die Prävalenz mit dem Alter ansteigt (Masuhr et al., 2013). Angesichts der älter werdenden Bevölkerung wird also auch die absolute Zahl der Betroffenen in den kommenden Jahren weiter zunehmen (von Campenhausen et al., 2011).

Pathophysiologischer Hintergrund ist die intracerebrale Formation von abnormalen Lewy-Körperchen, bestehend aus  $\alpha$ -Synuclein, Ubiquitin, Neurofilament und anderen Proteinablagerungen. Betroffen sind nur einige prädisponierte Nervenzelltypen in spezifischen Regionen des menschlichen Nervensystems. Der Beginn liegt an bestimmten Induktionsorten und das Fortschreiten ist topographisch vorhersehbar. Mit der Zeit sind Komponenten des autonomen, des limbischen und des somatomotorischen Systems betroffen. Der deutsche Anatom Heiko Braak führte eine Einteilung in sechs Stadien, definiert nach den betroffenen Hirnregionen, ein. Hiernach sind in den präsymptomatischen Stadien 1 und 2 pathologische Proteinablagerungen in der Medulla oblongata, dem Tegmentum pontis, dem Bulbus olfactorius und dem Nucleus olfactorius anterior zu finden. In den Stadien 3 und 4 finden zunächst geringfügige, dann schwerwiegendere pathologische Veränderungen in der Substantia nigra und anderen Teilen der grauen Substanz des Mesencephalons und des basalen Vorderhirns statt. In den meisten Fällen wird die Krankheit in diesen Stadien motorisch symptomatisch. Schließlich breitet sich der Prozess in den Endstadien 5 und 6 bis in den Neocortex aus (Braak et al., 2004).

Leitsymptome der Parkinson Krankheit sind vor allem die motorischen Befunde Hypokinese, Rigor, Tremor und die posturale Instabilität. Je nach Ausprägung dieser motorischen Befunde erfolgt die Einteilung in unterschiedliche Verlaufstypen (Masuhr et al., 2013). So gibt es den Tremor dominanten Typ, den akinetisch-rigiden Typ und den Äquivalenztyp. Weniger bekannt sind die nicht-motorischen

Symptome, die jedoch einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität von MP Patienten haben (Gómez-Esteban et al., 2011). Neben sensorischen Symptomen, vegetativen Störungen, depressiven Beschwerden und Schlafstörungen zeigen viele MP Patienten auch schon im Frühstadium kognitive Funktionsstörungen, die zum Teil als Vorläufer einer Demenz zu werten sind. Am häufigsten betroffene kognitive Bereiche sind sowohl exekutive Funktionen als auch Aufmerksamkeitsfunktionen (Brown und Marsden, 1991; Lewis et al., 2003; Taylor und Saint-Cyr, 1995). Zu den exekutiven Funktionen zählen insbesondere das Arbeitsgedächtnis (working memory = WM), das Planen und Set-Shifting, also die Fähigkeit kognitive Einstellungen zu wechseln.

Einschränkungen der Sprachfunktionen bei der Parkinson Krankheit sind bisher wenig erforscht, da diese im Gegensatz zu beispielsweise einer Aphasie nach einem Schlaganfall oder einer progressiven Aphasie im Rahmen einer frontotemporalen Demenz nicht deutlich ersichtlich alltagsrelevant erscheinen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Defiziten des Sprachverständnisses bei komplexerem Satzbau.

Eine neuropsychologische Störung, die in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit durch ihre Außenwirkung bekommen hat, ist die Entwicklung einer Impulskontrollstörung. Hier ist insbesondere das pathologische Glücksspiel zu nennen, womit sich der erste Teil dieser Arbeit beschäftigt. Unklar ist bisher, inwieweit die Erkrankung selber oder lediglich die medikamentöse dopaminerge Therapie für die Entstehung von Impulskontrollstörungen verantwortlich ist.

Neben supportiven Maßnahmen steht bei der Behandlung der Parkinson Krankheit die symptomatische medikamentöse Therapie im Vordergrund. Zur medikamentösen Behandlung stehen laut S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF) verschiedene Medikamente zur Verfügung (Eggert et al., 2012).

L-Dopa ist das älteste und wirksamste Medikament und wird in allen Stadien der Erkrankung eingesetzt (Eggert et al., 2012; Holloway et al., 2004). Allerdings verzögert L-Dopa nicht die Krankheitsprogression und es sind zahlreiche Nebenwirkungen beschrieben, wie zum Beispiel orthostatische Hypotonie, gastrointestinale Störungen, Tagesmüdigkeit, Psychosen, Zwangs- und Impulskontrollstörungen (Eggert et al., 2012). Ob Impulskontrollstörungen

tatsächlich eine Nebenwirkung der Therapie sind oder eher als eigene Eigenschaft der Parkinson Krankheit zu betrachten sind, ist Teil unserer Untersuchungen.

Als Alternative oder als Ergänzung zu L-Dopa stehen die Dopaminagonisten (DA) zur Verfügung, auch sie können in allen Krankheitsstadien eingesetzt werden (Eggert et al., 2012). Das Nebenwirkungsspektrum ist ähnlich dem von L-Dopa (Eggert et al., 2012).

Am Rande sei nur erwähnt, dass weitere Parkinson-Medikamente wie COMT-Inhibitoren, MAO-B-Hemmer, NMDA-Antagonisten und Anticholinergika zum Einsatz kommen.

## 1.1. Intertemporal Choice

Als Impulskontrollstörungen bezeichnet man eine Gruppe von psychiatrischen Störungen, denen die Unfähigkeit des Patienten gemeinsam ist, einem Impuls oder Trieb eine bestimmte Handlung auszuführen, die der Person selber oder anderen Personen schaden kann, zu widerstehen (Weintraub et al., 2006). Dies bedeutet, dass ein Patient, welcher unter einer solchen Verhaltensstörung leidet, durch sein impulsives, unkontrolliertes Verhalten sich selbst und seiner Umwelt unter bestimmten Umständen immensen Schaden zufügen kann. Zu den Impulskontrollstörungen werden unter anderem pathologisches Spielen, pathologische Brandstiftung, pathologisches Stehlen und zwanghaftes sexuelles Verhalten gezählt. Je nach Ausprägung der Impulskontrollstörung können gravierende Folgen für die persönlichen, sozialen und beruflichen Verhältnisse der Betroffenen entstehen. So ermittelte beispielsweise eine Studie einen mittleren finanziellen Verlust durch pathologisches Spielen von mehr als 100.000 \$ pro Individuum (Voon et al., 2006).

Etliche Studien haben den Zusammenhang zwischen Impulskontrollstörungen bei Patienten mit MP und der Therapie mit DA und, obgleich weniger ausgeprägt, L-Dopa gezeigt (Evans et al., 2009; O'Sullivan et al., 2009; Voon und Fox, 2007; Weintraub et al., 2006). Untersuchungen haben außerdem einen Zusammenhang der Entwicklung von Impulskontrollstörungen bei Patienten mit dem Restless Legs Syndrom (RLS) und der Behandlung mit DA offengelegt (Voon et al., 2011). Die Dominion Studie, die 3090 MP Patienten einschloss, berichtete, dass 13 % der mit DA behandelten Patienten Impulskontrollstörungen entwickelten, speziell pathologisches Glücksspiel (5 %), Kaufsucht (5,7 %), zwanghaftes sexuelles Verhalten (3,5 %) und Binge Eating Störung (4,3 %) (Weintraub et al., 2010).

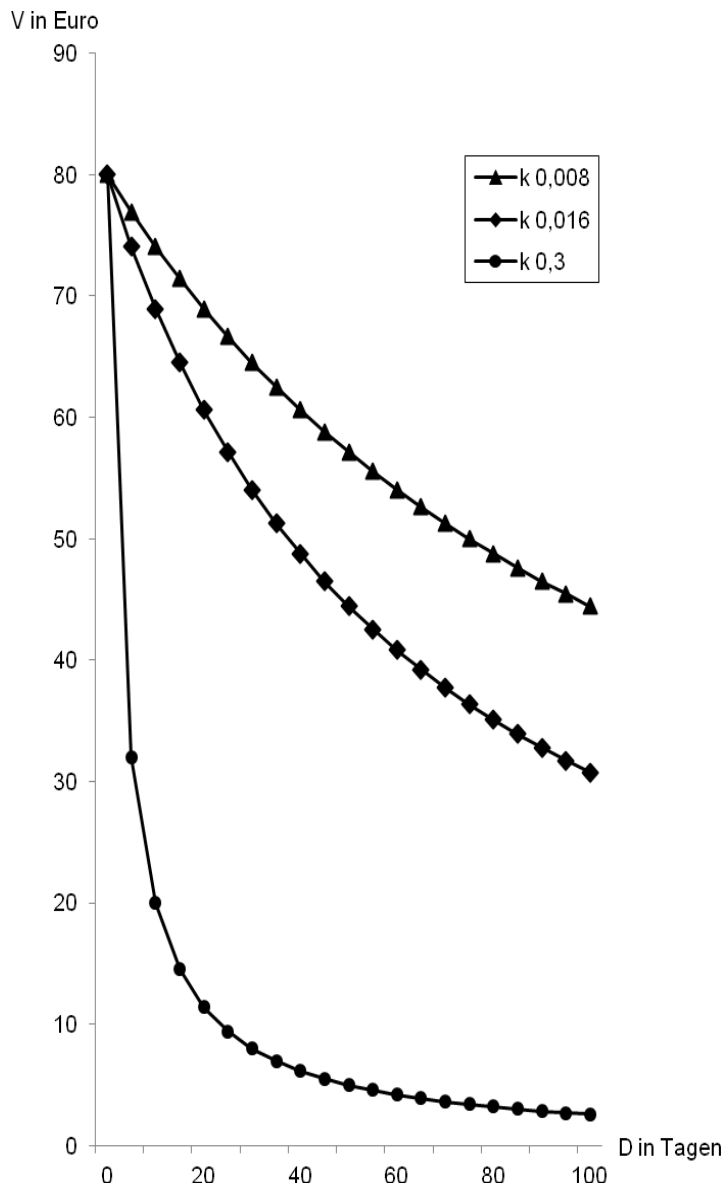
In dieser Studie haben wir uns auf die Untersuchung von pathologischem Glücksspiel oder Spielsucht als eine Form der Impulskontrollstörung beschränkt. Pathologisches Spielen kann als eine Störung des Gleichgewichts zweier kognitiver Prozesse charakterisiert werden: ein sofortiges Belohnungssystem, assoziiert mit Teilen des limbischen Systems und dem paralimbischen Kortex, welches die Wahl der sofort verfügbaren Belohnung begünstigt; außerdem ein System der verzögerten Belohnung, assoziiert mit dem präfrontalen Kortex, welches uns

erlaubt, nicht die sofortige Belohnung zu suchen, um auf spätere, größere Belohnung zu warten (McClure et al., 2004).

Das Zusammenspiel und die Interaktion dieser gegensätzlichen Mechanismen kann durch „Delay Discounting“ oder „Intertemporal Choice“ Paradigmen untersucht werden. Hierbei können die Teilnehmer zwischen kleineren sofortigen Belohnungen und größeren verzögerten Belohnungen wählen. Es wurde gezeigt, dass zukünftige Belohnungen nach einer hyperbolen Funktion abgewertet werden. Eine einfache Gleichung, welche ziemlich treffend die Abwertung des wahren Lebens erfasst, ist folgende, vorgeschlagen von Mazur (Mazur, 1986):

$$V = \frac{A}{1 + kD} .$$

Hierbei ist  $V$  der derzeit diskontierte Wert einer verzögerten Belohnung,  $A$  der Betrag der verzögerten Belohnung,  $k$  die zeitliche Abwertungsrate und  $D$  die Dauer der Verzögerung in Tagen. Die zeitliche Abwertungsrate  $k$  zeigt große interindividuelle Variation und bestimmt die Steilheit der Abwertungskurve.



A = Wert der verzögerten Belohnung (in diesem Beispiel = 80 Euro), D = Dauer der Verzögerung in Tagen, k = zeitliche Abwertungsrate, V = derzeit diskontierter Wert

Abbildung 1: Zeitliche Abwertung von 80 Euro in Abhängigkeit verschiedener k-Werte

Für einen  $k$ -Wert von 0,016 ergibt sich beispielsweise bei einer Belohnung von 80 Euro mit einer Verzögerung von 30 Tagen ein derzeitiger diskontierter Wert von 54 Euro. Je größer  $k$ , desto steiler die Abwertungskurve und desto eher wird eine Belohnung in der Zukunft abgewertet. Abbildung 1 veranschaulicht beispielhaft besagte zeitliche Abwertung eines hier auf 80 Euro festgesetzten Betrages in Abhängigkeit verschiedener  $k$ -Werte.

Die bisherige Forschung hat ergeben, dass pathologische Glücksspieler und Patienten mit Substanzabhängigkeit (Tabak, Alkohol, Heroin und Kokain) höhere  $k$ -Werte haben als gesunde Kontrollen und somit verzögerte Belohnungen eher abwerten (Kirby und Petry, 2004; Kirby et al., 1999; Reynolds, 2004; Reynolds et al., 2003; Reynolds et al., 2004).

Einige Studien haben sich mit Delay Discounting bei MP beschäftigt: Voon et al. untersuchten zwei Gruppen von MP Patienten, eine mit und eine ohne Impulskontrollstörung, sowie eine Gruppe gesunder Kontrollprobanden mittels eines Feedback basierten Intertemporal Choice Tests (Voon et al., 2010). Die MP Patienten wurden jeweils zweimal getestet, einmal mit ihrer regulären dopaminergen Medikation und einmal nach Absetzen der Medikamente. Während bei den MP Patienten mit Impulskontrollstörung eine Auswirkung der Medikation gefunden wurde, war dies nicht der Fall bei MP Patienten ohne Probleme der Impulskontrolle. Der mittlere  $k$ -Wert war also bei den MP Patienten mit Impulskontrollstörung unter ihrer dopaminergen Medikation größer als nach Absetzen der Medikamente. Im Gegensatz zu vielen Intertemporal Choice Paradigmen, die mit Verzögerungen von einigen Tagen bis hin zu mehreren Monaten arbeiten, bestanden die Verzögerungen bei dem von Voon et al. genutzten Test nur aus 7 bis 28 Sekunden. Voon et al. argumentierten, dass dies eher Discounting, also die zeitliche Abwertung, im wirklichen Leben widerspiegelt als Aufgaben mit längeren Verzögerungen.

Auch Housden et al. beschäftigten sich mit Delay Discounting bei MP (Housden et al., 2010). Sie untersuchten ein Kollektiv an MP Patienten mit und ohne Impulskontrollstörung sowie eine Gruppe von Kontrollprobanden, jedoch ohne Rücksichtnahme auf die laufende Medikation (Housden et al., 2010). MP Patienten mit Impulskontrollstörung hatten signifikant steilere Abwertungskurven als beide anderen Gruppen, also MP Patienten ohne Impulskontrollstörung und Kontrollen,

wohingegen die zeitliche Abwertungsrate der MP Patienten ohne Impulskontrollstörung nur leicht, nicht signifikant erhöht war im Vergleich zu den Kontrollen. Housden et al. nutzten für ihre Studie den von Kirby eingeführten Delay Discounting Test (Kirby und Petry, 2004).

Mit dem gleichen Test wie Kirby und Petry und Housden et al. arbeiteten Milenkova et al. in ihrer Studie mit MP Patienten ohne offenkundige Impulskontrollstörung mit und ohne dopaminergem Medikation und Kontrollprobanden (Housden et al., 2010; Milenkova et al., 2011). In dieser Studie zeigten MP Patienten signifikant und merklich höhere zeitliche Abwertungsrate verglichen zu den Kontrollen, sowohl mit ihrer normalen Medikation als auch 12 Stunden nach der letzten Einnahme der Medikamente (Milenkova et al., 2011).

Während diese vorhergehenden Studien eindeutig auf Abnormalitäten im Intertemporal Choice Verhalten bei MP hinweisen, werfen die Ergebnisse gleichzeitig weitere Fragen auf (Housden et al., 2010; Milenkova et al., 2011; Voon et al., 2010). Zunächst scheint es sinnvoll, die Untersuchung von Milenkova et al. mit einer neuen Stichprobe an MP Patienten ohne Impulskontrollstörung zu replizieren, da hier im Gegensatz zu den zwei zuvor genannten Studien signifikant erhöhte zeitliche Abwertungsrate bei MP Patienten ohne Impulskontrollstörung gefunden wurden (Milenkova et al., 2011). Ferner beschrieben Voon et al. eine Wirkung der dopaminergen Medikation auf die zeitliche Abwertungsrate, wenn auch nur bei MP Patienten mit Impulskontrollstörung, wohingegen Milenkova et al. diese Wirkung nicht bestätigen konnten (Milenkova et al., 2011; Voon et al., 2010). Dass Milenkova et al. keine Auswirkung der Medikation gefunden haben, kann durch zwei Faktoren bedingt sein: Einerseits könnte die Dauer zwischen letzter Medikamenteneinnahme und Test angesichts der langen Halbwertszeit von DA zu kurz gewesen sein; andererseits könnten die Ergebnisse darauf hindeuten, dass die erhöhte zeitliche Abwertungsrate ein Endophänotyp, also eine eigene Eigenschaft von MP ist.

## **1.2. Sprachverständnis**

### **1.2.1. Sprachfunktionen**

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden ausgeprägte Störungen in der Sprachverarbeitung bei MP dokumentiert, die zum größten Teil Schwierigkeiten im verbalen Arbeitsgedächtnis zugeschrieben werden können (Berg et al., 2003; Grossman, 1999; Grossman et al., 1992; Grossman et al., 2003; Lewis et al., 1998; Monetta et al., 2008; Monetta und Pell, 2007; Pell und Monetta, 2008; Ullman et al., 1997).

Monetta und Pell untersuchten zum Beispiel die Fähigkeit von MP Patienten metaphorische Sprache zu verstehen. Die MP Patienten mit Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses hatten ebenso Schwierigkeiten bei der Verarbeitung metaphorischer Sprache. Monetta und Pell argumentierten, dass komplexe Formen der Sprachverarbeitung wie die Interpretation von Metaphern in hohem Maße von einem intakten fronto-striatalen System für das Arbeitsgedächtnis abhängig seien, welches auch schon im frühen Verlauf des MP gefährdet sei (Monetta und Pell, 2007).

Gleichermaßen nutzten Monetta et al. den Discourse Comprehension Test, welcher die Fähigkeit beurteilt, Rückschlüsse basierend auf expliziten oder impliziten Informationen aus Kurzgeschichten zu ziehen, um Beeinträchtigungen durch MP aufzuzeigen. Mit impliziten Informationen sind im Gegensatz zu expliziten Informationen Sachverhalte gemeint, die nicht ausdrücklich wörtlich genannt werden, sondern vom Leser zu erschließen sind. Die MP-Gruppe von Monetta et al. schnitt signifikant schlechter ab als die gesunde Kontrollgruppe, sobald die Testfragen eher auf implizite als auf explizite Informationen abzielten. Am meisten ausgeprägt waren diese Defizite bei MP Patienten, die ebenso unter Störungen des Arbeitsgedächtnisses litten (Monetta et al., 2008).

Ein weiteres einheitlich beobachtetes Defizit bei MP ist das geminderte Verständnis von Objekt-bezogenen Relativsätzen im Vergleich zu Subjekt-bezogenen Relativsätzen (Angwin et al., 2005; Angwin et al., 2006; Grossman, 1999; Grossman et al., 1993; Grossman et al., 1991; Grossman et al., 1992; Grossman et al., 2000; Grossman et al., 2002; Natsopoulos et al., 1991a). So sei ein Satz wie

„Der Hund, der die Katze attackierte, war schwarz“ für MP Patienten eher verständlich als ein Objekt-bezogener Relativsatz wie beispielsweise „Der Hund, den die Katze attackierte, war schwarz“. Interessanterweise fand man eine Korrelation der Leistung der MP Patienten bei Objekt-bezogenen Relativsätzen zu Digit-Span- und Verbal-Fluency-Tests, welche auf eine reduzierte Arbeitsgedächtnisleistung hinweisen (Lee et al., 2003).

Der Grund für diese nicht-aphasischen Sprachdefizite bei MP mag folglich eine Beschränkung der exekutiven Hirnfunktion, besonders des Arbeitsgedächtnisses, sein, welche wiederum auf eine Dysfunktion der fronto-striatal-thalamischen Bahnen bei MP zurückzuführen ist (Grossman et al., 2003).

### 1.2.2. Zeitliche Verknüpfungen

Zeitliche Information ist von äußerster Wichtigkeit für die Bildung von kohärenter mentaler Repräsentation von Ereignissen bei dem Satzverständnis (Bestgen und Vonk, 2000). Konjunktionen von Temporalsätzen, wie „Bevor“ und „Nachdem“, erlauben es, eine chronologische Serie von Ereignissen in unterschiedlichen sprachlichen Reihenfolgen zu beschreiben. Bei mit „Nachdem“ beginnenden Sätzen sind Ereignisse beispielsweise in ihrer eigentlichen Reihenfolge des Geschehens genannt.

Beispiel: *Nachdem der Wissenschaftler den Artikel einreichte, änderte die Zeitschrift ihre Police.*

Im Gegensatz dazu stehen Ereignisse in „Bevor“-Sätzen nicht in ihrer chronologischen Reihenfolge

Beispiel: *Bevor die Zeitschrift ihre Police änderte, reichte der Wissenschaftler den Artikel ein.*

Es wurde gezeigt, dass „Bevor“-Sätze schwieriger zu verstehen sind, insbesondere von Personen mit eingeschränktem Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungskapazitäten, wie jungen Kindern, Patienten mit milder Aphasie, und – relevant für diese Studie – MP Patienten (Natsopoulos und Abadzi, 1986; Natsopoulos et al., 1991b; Ohtsuka und Brewer, 1992; Sasanuma und Kamio, 1976; Trosberg, 1982).

Natsopoulos et al. untersuchten 20 MP Patienten, davon die meisten unter dopaminergem Therapie, und 20 Kontrollprobanden in einem schriftlichen Sprachverständnis-Test (Natsopoulos et al., 1991b). Die Teilnehmer wurden mit Sätzen in folgenden Formen konfrontiert:

- 1 - *Das Mädchen aß, bevor sie sich umzog.*
- 2 - *Nachdem das Mädchen sich umzog, aß sie.*
- 3 - *Bevor das Mädchen sich umzog, aß sie.*
- 4 - *Das Mädchen aß, nachdem sie sich umzog.*
- 5 - *Das Mädchen zog sich um, bevor ihre Mutter einkaufen ging.*
- 6 - *Nachdem ihre Mutter einkaufen ging, zog sich das Mädchen um.*
- 7 - *Bevor ihre Mutter einkaufen ging, zog sich das Mädchen um.*
- 8 - *Das Mädchen zog sich um, nachdem ihre Mutter einkaufen ging.*

Einige Faktoren wurden verändert: Zunächst stand die Konjunktion des Temporalsatzes entweder am Anfang des Satzes, wie in den Sätzen 2, 3, 6 und 7, oder in der Mitte, wie in den Sätzen 1, 4, 5 und 8. Als zweites konnten die Ereignisse entweder in ihrer eigentlichen Reihenfolge genannt werden, wie in den Sätzen 1, 2, 5 und 6, oder aber in umgekehrter Reihenfolge, wie in den Sätzen 3, 4, 7 und 8. Und als drittes enthielten die Sätze ein Subjekt, wie in den Sätzen 1 bis 4, oder zwei Subjekte, wie in den Sätzen 5 bis 8.

Von Bedeutung ist, dass die MP Patienten bei Sätzen, in denen die Ereignisse in ihrer natürlichen Reihenfolge genannt wurden (1, 2, 5, 6), signifikant besser abschnitten im Vergleich zu den Sätzen, in denen die Reihenfolge sprachlich umgekehrt war (3, 4, 7, 8). Es gab keinen Unterschied zwischen den einfachen Sätzen mit einem Subjekt zu den komplexeren Sätzen mit zwei Subjekten. Natsopoulos et al. führten die Fehler der Patienten auf eine heuristische Anwendung von Regeln zur Ereigniserwähnung zurück, wodurch die zwei beschriebenen Ereignisse in die falsche Reihenfolge gebracht wurden. Vereinfacht gesagt gehen die Patienten fälschlicherweise davon aus, dass die Ereignisse immer in ihrer chronologischen Reihenfolge genannt werden, und kommen so bei Sätzen, bei denen die chronologische Reihenfolge nicht eingehalten wird, zu einem falschen Ergebnis.

Kürzlich wurde die Untersuchung von Natsopoulos et al. an 28 nicht-dementen deutschen MP Patienten wiederholt (Ye et al., 2012b). Die Medikation bestand aus L-Dopa und/oder einem DA und die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-Score) zeigte milde bis moderate Ausprägung der Erkrankung. Die Teilnehmer wurden mit 80 Sätzen konfrontiert, davon 40 beginnend mit „Bevor“ und

40 mit „Nachdem“. Die Sätze bestanden jeweils aus 13 Wörtern, 7 im ersten Satzteil, 6 im zweiten. Jeder Gliedsatz beschrieb ein bestimmtes Ereignis, welches weder logisch von dem anderen abhängig war noch kausal mit diesem in Verbindung stand, wie das folgende Beispiel zeigt:

*Bevor/Nachdem der Pilot den Kurs geändert hat, hat ein Fluggast einen Herzanfall bekommen.*

Die MP Patienten hatten Schwierigkeiten mit Bevor-Sätzen, die sie hinsichtlich der zeitlichen Abfolge in 53% der Fälle missverstanden, wohingegen die Fehlerquote der Kontrollgruppe nur bei 6,5% lag (Ye et al., 2012b).

Was ist verantwortlich für die Verarbeitungsschwierigkeiten von Bevor-Sätzen, also Sätzen, die sprachlich die Ereignisabfolge in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben? Natsopoulos et al. stellten die Vermutung auf, dass MP Patienten eine Heuristik zur Reihenfolge der Ereignisnennung anwenden, mit dem Ziel, die Ereignisse des Haupt- und Nebensatzes in eine Reihenfolge zu bringen (Natsopoulos et al., 1991b). Dass so eine Heuristik häufig nützlich ist, zeigt eine Korpusuche in dem öffentlichen Korpus des Cosmas Projekts, welcher 81 Millionen Wörter und 4,7 Millionen Sätze beinhaltet, zusammengestellt aus Zeitungen und anderen öffentlichen Textquellen (Belica, 2003). In diesem Korpus gab es 397 Sätze, die mit „Bevor der“ oder „Bevor die“ beginnen, wohingegen Sätze mit „Nachdem der“ oder „Nachdem die“ 1861-mal, also deutlich häufiger, vorkamen. Folglich ist die Annahme, dass die Reihenfolge der Ereignisnennung der wirklichen Reihenfolge entspricht, in der Mehrzahl der Fälle richtig. Interessanterweise scheinen Autoren und Redner die Schwierigkeiten bei dem Verständnis von mit „Bevor“ beginnenden Sätzen zu respektieren und nutzen sie seltener als mit „Nachdem“ beginnende Sätze.

Weitere wichtige Informationen zu der Fragestellung, warum MP Patienten Verständnisschwierigkeiten bei Bevor-Sätzen haben, bringen Studien zur Elektrophysiologie und zur funktionellen Bildgebung.

Münste et al. verglichen die Verarbeitung von Bevor- und Nachdem-Sätzen mittels Ereigniskorrelierter Potentiale (ERP = event-related potential) (Münste et al., 1998). Mit einer Verzögerung von etwa 300 ms konnten bei den beiden Satztypen ERPs beobachtet werden, wobei im Vergleich zu den Nachdem-Sätzen bei den Bevor-Sätzen eine andauernde relative Negativität zu erkennen war. Die Ausprägung

dieses negativen Effekts korrelierte stark mit der individuellen Arbeitsgedächtnisspanne der Probanden. So war bei größerer Spanne auch die Negativität des Potentials stärker ausgeprägt. Aufgrund dieser Beobachtung wurde die Hypothese unterstützt, dass durch Bevor-Sätze das links-frontale System des Arbeitsgedächtnisses aktiviert wird, um die Ereignisse in die richtige Reihenfolge zu bringen. Da ERPs bekannter Weise nicht von subkortikalen Prozessen aufgezeichnet werden können, kann man nur spekulieren, dass bei MP die Dysfunktion des Striatums zu Schwierigkeiten im frontalen Arbeitsgedächtnis führt. Durch eine funktionelle MRT-Studie an gesunden Probanden konnte diese Theorie bestätigt werden (Ye et al., 2012a). Bevor-Sätze aktivierten ein neuronales Netzwerk zwischen Nucleus caudatus, dem medialen präfrontalen Kortex, dem mittleren Gyrus frontalis, dem Precuneus und dem okzipitalen Kortex. Hervorzuheben ist, dass der Nucleus caudatus, zu welchem die dopaminergen Projektionen aus der Pars compacta der Substantia nigra führen und die bei MP betroffen sind, eine zentrale Schaltstelle in dem von Bevor-Sätzen aktivierten Netzwerk ist und nicht so sehr bei Nachdem-Sätzen.

### 1.3. Fragestellung

MP wie auch die Behandlung des selbigen zeigt für den Patienten tiefgreifende Einschnitte in das eigene Leben und das persönliche Umfeld. Innerhalb dieser Arbeit sollen entsprechende Teilaspekte näher untersucht und dargestellt werden. In der medizinischen Fachwelt wurde bisher angenommen, dass es sich bei dem Auftreten von Impulskontrollstörungen bei MP Patienten um eine Nebenwirkung der Therapie mit DA beziehungsweise L-Dopa handelt. Die Ergebnisse einer vorhergehenden Studie von Milenkova et al. zeigten jedoch keine Auswirkung der Medikation und legten somit die Vermutung nahe, dass es sich bei der Impulskontrollstörung um eine eigene Eigenschaft von MP handeln könnte (Milenkova et al., 2011).

Um diese Frage in Angriff zu nehmen, führten wir die vorliegende Studie durch. Um beurteilen zu können, ob eine erhöhte zeitliche Abwertungsrate als ein Merkmal von MP angesehen werden kann, testeten wir Delay Discounting an *de novo*, also bisher nicht medizierten MP Patienten. Um der Frage nachzugehen, ob die Behandlung mit DA an sich, unabhängig von MP, zu erhöhten zeitlichen Abwertungsraten führt, schlossen wir unter DA-Therapie stehende Patienten mit RLS ein. Des Weiteren untersuchten wir MP Patienten unter dopaminergem Medikation und eine Kontrollgruppe.

Eine Schwäche des Discounting Tests von Kirby ist der mit 27 Intertemporal Choice Aufgaben eher geringe Umfang (Kirby und Petry, 2004). Aus diesem Grund verdoppelten wir die Anzahl der Aufgaben auf 54.

Ein weiterer, oft den Patienten deutlich kompromittierender Aspekt der Parkinson Krankheit sind nicht-motorische Symptome bei MP. Dementsprechend war es das Ziel unserer Studie, die Ergebnisse von Natsopoulos et al. und Ye et al. zu bestätigen und auszuweiten (Natsopoulos et al., 1991b; Ye et al., 2012b). Speziell der Frage, ob die Schwierigkeiten bei Konjunktionen von Temporalsätzen auch schon in frühem Krankheitsstadium zu finden sind, wollten wir nachgehen. Zu diesem Zweck schlossen wir *de novo* MP Patienten in die Studie ein, die frisch diagnostiziert worden waren und somit auch noch keine dopaminerge Medikation erhielten.

Zusätzlich wollten wir ergründen, ob die dopaminerge Medikation an sich zu sprachlichen Verständnisschwierigkeiten führen kann. Hierfür untersuchten wir eine Gruppe von Patienten mit RLS, welche zur Linderung ihrer Beschwerden eine dopaminerge Medikation erhielten.

Wir rechneten damit, die Beobachtung zu replizieren, dass mit „Bevor“ beginnende Sätze den medizierten MP Patienten Schwierigkeiten bereiten würden, mit „Nachdem“ beginnende Sätze jedoch nicht. Angesichts der Ergebnisse des Neuroimagings in der Studie von Ye et al., die eine entscheidende Rolle des Nucleus caudatus bei dem Verständnis von Bevor-Sätzen zeigten, stellten wir außerdem die Hypothese auf, dass diese Schwierigkeiten auch bei MP *de novo* Patienten zu finden sein würden (Ye et al., 2012a).

Als Letztes erwarteten wir, dass die dopaminerge Medikation an sich nicht zu Verständnisschwierigkeiten führen würde, dass das Ergebnis der RLS Patienten demnach nicht von dem der Kontrollgruppe abweichen würde.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Rekrutierung**

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über die neurologische Poliklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, speziell in der Sprechstunde für extrapyramidal-motorische Störungen im Rahmen der Studie mit dem Projekttitel "EPIPARK - Epidemiologie nicht-motorischer Symptome beim Parkinsonsyndrom: Häufigkeit, Charakteristika, Spezifität und Verlauf". Die Diagnose wurde jeweils entsprechend der UK brain bank criteria von mindestens einem auf Bewegungsstörungen spezialisierten Neurologen gestellt (Hughes et al., 1992). Die durchgeführten Untersuchungen wurden zuvor durch die Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck unter dem Votum mit dem Aktenzeichen 09-069 genehmigt.

Im Rahmen einer Fortbildungsveranstaltung für Betroffene der RLS-Erkrankung wurde die Studie angekündigt und eine Liste mit Interessenten erstellt. Außerdem haben die Mitglieder der Selbsthilfegruppe Ostholstein der Deutschen Restless Legs Vereinigung ein Informationsschreiben zugeschickt bekommen.

Potentielle Studienteilnehmer wurden telefonisch kontaktiert und über den Ablauf der Studie informiert, individuelle Fragen wurden besprochen. Bei weiterhin bestehendem Interesse an der Teilnahme wurde der erste Untersuchungstermin vereinbart.

### **2.2. Stichprobe**

Für diese Studie untersuchten wir 91 Probanden. Alle Teilnehmer hatten einen normalen oder auf normales Maß korrigierten Visus. Keiner der MP Patienten wies Hinweise für eine anderweitige neurodegenerative Störung, wie eine progressive supranukleäre Blickparese, eine Multisystematrophie, eine kortikobasale Degeneration oder eine Lewy-Körperchen-Krankheit auf. Keiner der Teilnehmer hatte eine Vorgeschichte von pathologischem Glücksspiel, Hypersexualität,

Kaufsucht oder Binge Eating. Das Vorliegen einer Depression wurde mit dem Beck Depression Inventory (BDI) II getestet (Beck et al., 1996). Ausschlusskriterium für die Studie war ein BDI II über 18. Acht Probanden mussten aus diesem Grund ausgeschlossen werden, zwei aus jeder Gruppe. Mittels des Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) wurden die Teilnehmer auf das Vorliegen von kognitiven Defiziten hin untersucht (Kalbe et al., 2008).

Die vorliegende Studie schloss 37 Patienten mit MP ein. Von den 37 MP Patienten waren 13 sogenannte *de novo* Patienten, bei denen die Erkrankung unmittelbar vor ihrer Teilnahme an der Studie erst diagnostiziert worden war und welche noch keine Medikamente zur Behandlung von MP erhielten. Alle anderen MP Patienten (n = 24) nahmen ihre reguläre Medikation, die aus L-Dopa und/oder DA bestand, ein, bevor sie an der Studie teilnahmen. Zusätzlich nahmen 24 Patienten mit RLS, diagnostiziert nach Allen et al. und mediziert mit L-Dopa und/oder DA, an der Studie teil (Allen et al., 2003). Schließlich wurde eine Gruppe von gesunden Kontrollprobanden (n = 22) im selben Altersbereich wie die MP Patienten untersucht. Die Kontrollpatienten hatten keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, normalen oder auf normales Maß korrigierten Visus und nahmen keine psychoaktiven Substanzen ein.

Aufgrund der Länge der Untersuchung war es einigen Probanden nicht möglich, nach der Intertemporal Choice Aufgabe den Test zum Sprachverständnis zu absolvieren. Nach Ausschluss aller Probanden, die den Test zum Sprachverständnis nicht oder nur unvollständig abgelegt haben, ergaben sich für diesen Teil der Studie folgende reduzierte Teilnehmerzahlen: MP *de novo*: n = 7; MP: n = 15; RLS: n = 21; Kontrollen: n = 21.

Demographische und klinische Daten der untersuchten Gruppen sind in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten

Merkmale	MP <i>de novo</i> n = 13	MP mediziert n = 24	RLS n = 24	Kontrollen n = 22
Alter (Jahre), Mittel (SD)	69.9 (11.6)	67.3 (12.1)	68.8 (6.7)	69.4 (7.7)
Geschlecht w/m	4/9	6/18	16/8	13/9
Ausbildung (Jahre), Mittel (SD)	12.6 (4.2)	13.9 (3.2)	12.1 (2.4)	14.2 (3.9)
Krankheitsdauer (Jahre), Mittel (SD)	2.3 (4.0)	6.4 (4.5)	13.8 (12.8)	-
Diagnosestellung (Jahre), Mittel (SD)	0.2 (0.5)	5.7 (4.3)	7.3 (3.5)	-
Familienanamnese für Bewegungsstörungen, n (%)	0	2 (8.3)	6 (25.0)	1 (4.5)
Nikotinkonsum, n (%)	1 (7.7)	3 (12.5)	2 (8.3)	2 (9.1)
Alkoholkonsum (gelegentlich), n (%)	2 (15.4)	6 (25.0)	7 (29.2)	8 (36.4)
Schlafstörungen, n (%)	3 (23.1)	14 (58.3)	20 (83.3)	5 (22.7)
DA-LEDD (mg), Mittel (SD)	-	158.5 (119.5)	66.5 (69.8)	-
Total-LEDD (mg), Mittel (SD)	-	447.6 (255.9)	129.0 (99.8)	-
UPDRS III, Mittel (SD)	23.5 (13.2)	21.0 (7.0)	-	-
Hoehn u. Yahr, Mittel (SD)	2.2 (0.8)	2.0 (0.6)	-	-
PANDA Kognition, Mittel (SD)	23.0 (6.1)	22.6 (5.3)	25.4 (3.8)	25.8 (3.8)
BDI II, Mittel (SD)	6.9 (4.6)	8.4 (4.2)	6.8 (4.2)	6.6 (3.9)

MP = Morbus Parkinson; Mittel = Mittelwert; SD = Standardabweichung; DA-LEDD = Dopaminagonisten-Levodopa-Äquivalenzdosis; Total-LEDD = Gesamt-Levodopa-Äquivalenzdosis; UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale III; PANDA Kognition = Testabschnitt „Kognition“ des Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; BDI II = Beck Depression Inventory II.

### 2.3. Material

Für die Studie wurde die in Tabelle 2 zusammengefasste Software verwendet.

Tabelle 2: Software

Presentation, Neurobehavioral systems, Version 13	Intertemporal Choice Aufgabe und Test zum Sprachverständnis
IBM SPSS Statistics, Version 20	Statistik
Microsoft Office Word 2016	Text
EndNote X5	Zitate, Literaturverzeichnis

### 2.4. Versuchsablauf

Die Untersuchung bestand für alle Probanden aus zwei Terminen: Einem Termin für die Intertemporal Choice Aufgabe, den Test zum Sprachverständnis, den PANDA und den BDI und einem zweiten Termin für die weitere neuropsychologische Testung. Der erste Termin fand in der neurologischen Poliklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, statt. Die Probanden wurden zu Beginn sowohl mündlich als auch schriftlich über Ziel und Ablauf der Studie und die Freiwilligkeit der Teilnahme informiert und mit dem Hinweis auf den jederzeit möglichen Widerruf gebeten, eine Einwilligungserklärung zur Erhebung, Verarbeitung und Speicherung ihrer Daten zu unterschreiben (siehe Anhang). Anschließend wurden demographische Daten sowie Angaben zur Dauer der Erkrankung, ihrer Ausprägung und der Medikamenteneinnahme abgefragt und mittels eines Stammblasses dokumentiert (siehe Anhang).

Die individuelle Tagesdosis wurde durch die Umrechnung der L-Dopa-Medikation und der DA-Medikation in die Dopaminagonisten-Levodopa-Tagesäquivalenzdosis (dopamine agonists-LD equivalent daily dose – DA-LEDD) und die Gesamt-Levodopa-Tagesäquivalenzdosis (Total-LEDD) ermittelt.

Angaben zur klinischen Untersuchung wurden ebenfalls dokumentiert. Zur Beurteilung des Schweregrades der Parkinson Erkrankung wurde der Punktwert der Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS III) und das Stadium nach Hoehn und Yahr ermittelt.

Für die neuropsychologische Testung wurde ein separater Termin vereinbart. Die Untersuchung fand in der Abteilung für Medizinische Psychologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, statt. Die Tests wurden von einer psychologisch-technischen Assistentin angeleitet.

### **2.4.1. Intertemporal Choice**

Wir nutzten eine Variante des von Kirby et al. beschriebenen Tests (Kirby et al., 1999). Um eine bessere Differenzierung der  $k$ -Werte zu erzielen, stellten wir die Probanden vor 54 anstatt 27 Aufgaben. Die hinzugefügten Aufgaben deckten weitere, zwischen den bisherigen liegende,  $k$ -Werte ab. Die Reihenfolge war festgesetzt und korrelierte nicht mit der Größe der Belohnung oder den  $k$ -Werten. Die verzögerten Belohnungen können in drei Größenordnungen eingeteilt werden, kleine Belohnungen von 25 bis 30 Euro, mittlere von 50 bis 60 und große Belohnungen von 75 bis 85 Euro (Tabelle 3).

Im Gegensatz zu Kirby et al. und Milenkova et al. wurde eine Präsentation auf dem Computer, umgesetzt durch die Software Presentation<sup>®</sup> (Neurobehavioral Systems, Version 13), genutzt (Kirby et al., 1999; Milenkova et al., 2011).

Hierbei wurde auf dem Bildschirm die sofortige Belohnung links eines Fixationspunktes, die verzögerte Belohnung rechts des Fixationspunktes und die Dauer der Verzögerung unter dem Fixationspunkt angezeigt. Es gab keine zeitliche Beschränkung für die Eingabe der Entscheidung. Die nächste Aufgabe wurde zwei Sekunden nach der Eingabe der vorigen Entscheidung auf dem Bildschirm angezeigt. Die Teilnehmer wurden dazu angehalten, die Entscheidungen so zu treffen, als handele es sich um die Wirklichkeit. Nach Beenden des Tests durften die Probanden würfeln; bei einer 6 durften sie ein Los mit einer Zahl zwischen 1 und 54, die für die einzelnen Entscheidungen standen, aus einem Topf ziehen. Die

Teilnehmer erhielten den Geldbetrag, den sie bei dieser Aufgabe gewählt hatten. Wenn sie die kleinere sofortige Belohnung gewählt hatten, bekamen sie diesen Betrag unmittelbar in bar ausgezahlt. Wenn sie die verzögerte größere Belohnung gewählt hatten, wurde ihnen der entsprechende Betrag nach eben dieser Zeitspanne auf ihr Bankkonto überwiesen.

Vier verschiedene  $k$ -Werte wurden mittels der von Kirby et al. beschriebenen Methode für jeden Probanden berechnet: Ein auf allen Entscheidungen basierender Gesamt- $k$ -Wert und jeweils ein  $k$ -Wert für kleine, mittlere und große Belohnungen (Kirby et al., 1999).

Tabelle 3: Aufgaben des Intertemporal Choice Tests

Aufgabe	SIR	LDR	Verzögerung (in Tagen)	$k$ -value	LDR size
1	39	50	64	0.004407	M
2	40	85	16	0.070313	L
3	21	30	39	0.010989	S
4	52	75	40	0.011058	L
5	22	25	136	0.001003	S
6	49	60	89	0.002522	M
7	9	25	10	0.177778	S
8	25	60	14	0.1	M
9	73	80	137	0.0007	L
10	47	50	160	0.000399	M
11	28	30	179	0.000399	S
12	33	80	14	0.101732	L
13	24	25	184	0.000226	S
14	20	55	10	0.175	M
15	80	85	157	0.000398	L
16	34	50	30	0.015686	M
17	67	75	119	0.001003	L
18	34	35	186	0.000158	S
19	31	85	7	0.248848	L
20	19	25	53	0.005958	S
21	41	60	42	0.011034	M
22	14	25	19	0.041353	S
23	72	75	161	0.000259	L
24	54	60	111	0.001001	M
25	41	75	20	0.041463	L
26	25	30	80	0.002500	S

27	54	55	117	0.000158	M
28	78	80	162	0.000158	L
29	13	30	3	0.435897	S
30	20	55	7	0.250000	M
31	11	30	7	0.246753	S
32	62	80	66	0.004399	L
33	46	55	109	0.001795	M
34	50	85	25	0.028000	L
35	15	35	13	0.102564	S
36	32	60	2	0.437500	M
37	21	35	24	0.027778	S
38	22	50	18	0.070707	M
39	55	75	61	0.005961	L
40	40	55	62	0.006048	M
41	29	80	10	0.175862	L
42	27	35	67	0.004422	S
43	27	50	21	0.040564	M
44	21	25	106	0.001797	S
45	40	75	2	0.437500	L
46	24	35	29	0.015805	S
47	53	55	151	0.000250	M
48	69	85	91	0.002548	L
49	55	60	130	0.000699	M
50	54	80	30	0.016049	L
51	17	35	15	0.070588	S
52	71	85	110	0.001793	L
53	27	30	158	0.000703	S
54	29	50	26	0.027851	M

SIR = small immediate reward = kleine sofortige Belohnung; LDR = large delayed reward = große verzögerte Belohnung;  $k$ -value = zeitliche Abwertungsrate; LDR size = Größe der verzögerten Belohnung: klein (S, zwischen 25 und 30 €), mittel (M, zwischen 50 und 60 €) und groß (L, zwischen 75 und 85 €).

## 2.4.2. Sprachverständnis

Aus einem Fragenpool von 160 Sätzen wurden 80 ausgewählt, 40 mit „Bevor“ beginnend, 40 mit „Nachdem“ beginnend, woraus sich 80 Testabschnitte ergaben (siehe Anhang). Die meisten dieser Sätze wurden in ihrer englischen Version von Münte et al. genutzt (Münte et al., 1998). Jeder Satz bestand aus 13 Wörtern, davon sieben in dem ersten Gliedsatz, sechs in dem zweiten. Jeder Gliedsatz beschrieb ein bestimmtes Ereignis, welches weder logisch, noch kausal mit dem anderen zusammenhing.

Beispiel: *Nachdem der Pilot den Kurs geändert hat, hat ein Fluggast einen Herzanfall bekommen.*

Jeder Testabschnitt umfasste die Präsentation von zwei verschiedenen visuellen Stimuli. Begonnen wurde jeweils mit der Präsentation eines Satzes, beginnend mit „Bevor“ oder „Nachdem“. Dieser Satz wurde gezeigt bis der Proband eine Taste zum Fortfahren drückte. Durch den Tastendruck wurde die Präsentation des zweiten Stimulus eingeleitet. Eine der zwei Fragen „Was war zuerst?“ oder „Was war zuletzt?“ wurde zusammen mit den beiden Teilsätzen aus dem vorherigen Bevor- oder Nachdem-Satz gezeigt. Die Teilnehmer gaben mit ihrem linken oder rechten Zeigefinger ihre Antwort ein. Ob links oder rechts die richtige Antwort stand, war über die 80 Testabschnitte gleichgewichtet. Bei dem obigen Beispielsatz wäre bei der Frage „Was war zuerst?“ der Teilsatz „Der Pilot hat den Kurs geändert.“ die richtige Lösung gewesen. Bei der Frage „Was war zuletzt?“ hätten die Teilnehmer dagegen die Antwort „Der Fluggast hat einen Herzinfarkt bekommen“ auswählen sollen. Die Auswahl der Antwort beendete gleichzeitig die Präsentation des zweiten visuellen Stimulus. Vor dem nächsten Testabschnitt erschien für 1,7 – 2,3 Sekunden ein schwarzer Bildschirm. Alle Sätze erschienen in weißer Schrift auf schwarzem Hintergrund auf einem 15“ LCD-Computer Bildschirm. Genutzt wurde wie auch für die Intertemporal Choice Aufgabe die Software Presentation® (Neurobehavioral systems, Version 13), um einen gleichmäßigen Versuchsablauf garantieren zu können und Daten zum Verhalten zu sammeln.

### 2.4.3. Neuropsychologische Testung

An einem zweiten Termin wurden folgende neuropsychologische Tests durchgeführt:

Mit dem Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) wurden Exekutivfunktionen wie die formallexikalische Wortflüssigkeit für den Buchstaben M, die formallexikalische Wortflexibilität für abwechselnd die Buchstaben G und R, die semantisch-kategoriale Wortflüssigkeit für die Kategorie „Essen“ und die semantisch-kategoriale Wortflexibilität mit dem Kategorienwechsel „Sport“ und „Früchte“ getestet (Aschenbrenner et al., 2000).

Außerdem nutzten wir eine Variante des Stroop Tests, den Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT), ebenfalls zur Untersuchung der zentralen Exekutive des Arbeitsgedächtnisses (Bäumler, 1985).

Mittels des California Verbal Learning Tests (CVLT) wurden verbales Lernvermögen und Gedächtnis der Probanden für ein kurzes Zeitintervall und ein Zeitintervall von 20 Minuten überprüft (Niemann et al., 1999).

Logisches Denken wurde anhand der Untertests 3 und 4 des Leistungsprüfsystems (LPS) getestet (Sturm et al., 1993).

Zur Beurteilung von Aufmerksamkeitsfunktionen führten wir die Untertests Alertness und Go/No-Go der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) durch (Zimmermann und Fimm, 2002).

Neuropsychologische Tests wurden mit medizierten MP Patienten, RLS Patienten und gesunden Kontrollen durchgeführt (Tabelle 4). Da die neuropsychologische Testung nur mit 4 Probanden der MP *de novo* Gruppe durchgeführt wurde, sind die Daten an dieser Stelle nicht angegeben.

Tabelle 4: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests

Tests	MPm (n=15)	RLS (n=22)	Ktr. (n=18)
FWI (Farbwortlesen)	37 (8.9)	36 (6.4)	34 (5.4)
FWI (Farbstrichbenennen)	54 (13.3)	47 (7.9)	51 (10.9)
FWI	96 (23.5)	83 (14.1)	91 (27.6)
TAP Alertness ohne Warnsignal	315 (75.5)	291 (56.5)	307 (55.3)
TAP Alertness mit Warnsignal	304 (70.9)	288 (61.5)	306 (50.3)
TAP go/no-go	602 (79.1)	636 (90.0)	615 (67.5)
CVLT Liste A 1	5 (1.8)	6 (2.1)	6 (2.5)
CVLT Liste A 1-5	46 (11.4)	49 (13.1)	51 (14.9)
CVLT Liste B	5 (1.8)	5 (2.3)	6 (2.2)
CVLT freie Wiedergabe, kurze Verzögerung	8 (3.9)	10 (3.4)	9 (4.3)
CVLT Wiedergabe mit Abrufhilfe, kurze Verzögerung	9 (3.1)	11 (3.3)	11 (3.7)
CVLT freie Wiedergabe, lange Verzögerung	9 (3.5)	10 (3.7)	10 (4.4)
CVLT Wiedergabe mit Abrufhilfe, lange Verzögerung	10 (3.2)	11 (3.4)	11 (3.8)
CVLT, Ja/Nein Wiedererkennung	15 (1.6)	14 (2.6)	14 (1.7)
RWT M	16 (5.3)	16 (4.7)	17 (5.4)
RWT G-R	18 (5.9)	18 (4.4)	18 (5.4)
RWT Essen	29 (6.1)	31 (6.0)	30 (9.1)
RWT Sport-Früchte	21 (5.4)	20 (5.3)	20 (4.4)
LPS 3	20 (6.1)	19 (5.3)	20 (4.6)
LPS 4	23 (7.0)	24 (3.8)	25 (4.6)

FWI = Farbe-Wort-Interferenz; TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; CVLT = California Verbal Learning Test; RWT = Regensburger Wortflüssigkeits-Test; LPS = Leistungsprüfsystem. Alle Angaben als Mittelwert (Standardabweichung).

## 2.5. Statistik

Demographische, klinische und neuropsychologische Daten wurden wie folgt beschrieben: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung für fortlaufende Variablen, mittlere Spannweite für ordinalskalierte Variablen, Prozente für kategorische Variablen und Mittelwert  $\pm$  Standardfehler für den *k*-Wert.

Eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA = analysis of variance) wurde für die unabhängigen kontinuierlichen Variablen BDI, PANDA und Gesamt-*k*-Wert durchgeführt, um auf gruppenspezifische Unterschiede zu testen. Um der potentiellen Bedeutung der Gruppe und der Höhe der Belohnung für impulsives Verhalten nachzugehen, wurde eine ANOVA mit dem between-subjects Faktor „Gruppe“ (4 Levels: *de novo* MP, medizierte MP, RLS, Kontrollen) und dem within-subjects Faktor „Höhe der Belohnung“ (3 Levels: *k*-Werte für kleine, mittlere und große Belohnung) angewandt. Nachträglich wurden Kontraste mit den „Honestly significant difference“ (HSD) Test von Tukey berechnet.

Auf gruppenspezifische Unterschiede der kategorischen Daten wurden mittels des chi-square Tests untersucht.

Der Hypothese folgend, dass die Therapie mit DA mit erhöhten *k*-Werten einhergeht, wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson auf eine Verbindung zwischen *k*-Werten und der DA-LEDD hin getestet. Spearmans Rangkorrelationskoeffizient wurde genutzt, um die potentielle Verbindung zwischen Gesamt-*k*-Wert und UPDRS-Wert zu überprüfen.

Für jeden Probanden wurde einzeln die Fehlerrate in Prozent für alle Bevor- und Nachdem-Sätze errechnet. Die resultierenden Werte wurden für die Varianzanalyse mit Messwiederholungen (repeated measurement ANOVA) verwendet, wobei Bevor-Nachdem den within-subjects Faktor (2 Levels) darstellte und die Gruppe den between-subjects Faktor (3 Levels: Morbus Parkinson (MP), Restless Legs Syndrom (RLS) und Kontrolle). Post-hoc T-Tests wurden verwendet, um die Unterschiede zwischen den Gruppen zu verdeutlichen.

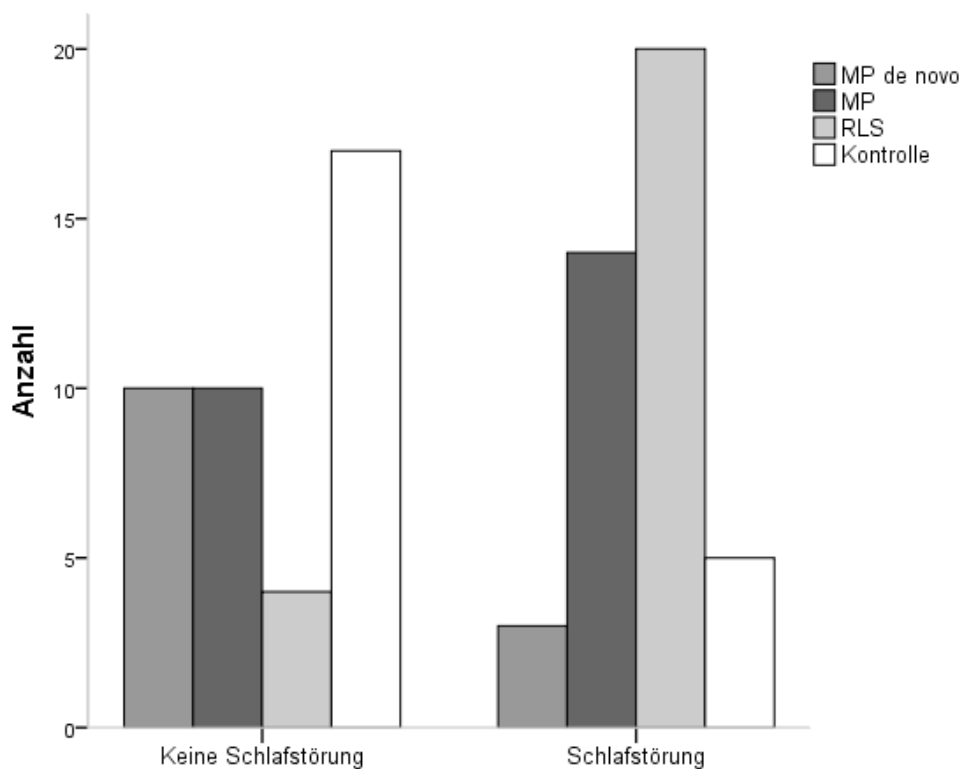
In einem zweiten Schritt wurde die MP Gruppe weiter unterteilt in eine medizierte Gruppe (MP m, *n* = 15) und eine nicht-medizierte *de novo* Gruppe (MP *de novo*, *n* = 7). Angesichts der kleinen Gruppengröße der MP *de novo* Gruppe führten wir zwei

verschiedene Analysen durch. Wir wiederholten die ANOVA mit Messwiederholungen, wobei wir dieses Mal die MP *de novo* Probanden aus der MP Gruppe ausschlossen. Um die Unterschiede zwischen den vier Gruppen MP *de novo*, MP m, RLS und Kontrolle sehen zu können, wendeten wir zusätzlich den Kruskal-Wallis-Test an. Für alle Berechnungen wurde das Signifikanzniveau auf  $p = 0,05$  festgesetzt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Demographische Daten

Es wurden keine Unterschiede für die Variablen Alter ( $F = 0,28, p > 0,8$ ), BDI II ( $F = 0,73, p > 0,5$ ) und kognitiver Teil des PANDA ( $F = 2,13, p > 0,1$ ) gefunden. Ebenfalls ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen für das Rauchverhalten ( $\chi^2 = 0,33, p > 0,9$ ), Drogenkonsum ( $\chi^2 = 2,51, p > 0,4$ ) und Alkoholkonsum ( $\chi^2 = 2,00, p > 0,5$ ). Indes wurde ein Gruppenunterschied für Schlafstörungen gefunden ( $\chi^2 = 23,2, p < 0,001$ ), welcher in Abbildung 2 veranschaulicht wird. Dieser Unterschied ist offensichtlich durch die große Anzahl von Patienten in der RLS Gruppe (20 von 24 Patienten) und der medizierten MP Gruppe (14 von 24 Patienten), die von solchen Problemen berichteten, bedingt.



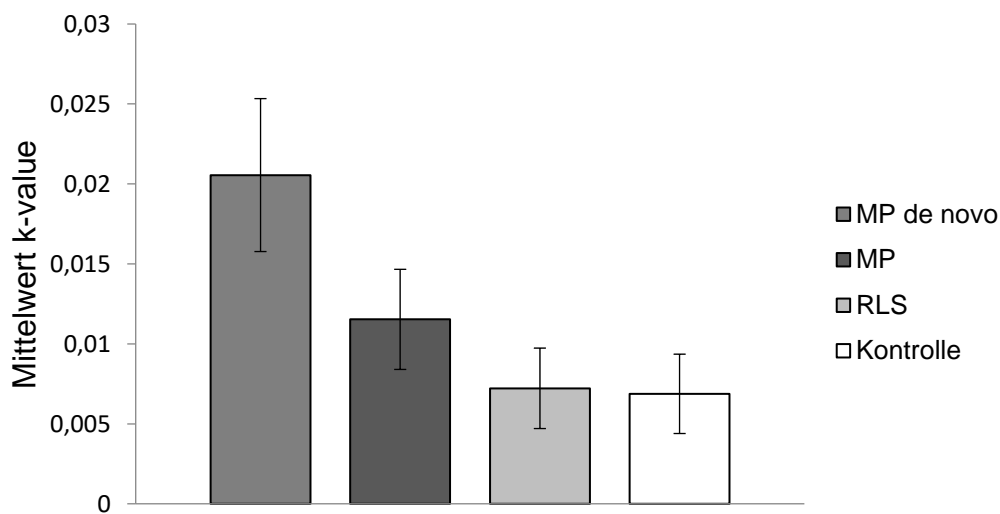
MP *de novo* = Morbus Parkinson *de novo*, MP = Morbus Parkinson, RLS = Restless Legs Syndrom, Kontrolle = gesunde Probanden

Abbildung 2: Absolute Anzahl der Probanden ohne und mit Schlafstörung für die unterschiedlichen Untersuchungsgruppen

### 3.2. Intertemporal Choice Test

Der Gesamt- $k$ -Wert, welcher beschreibt in welchem Maße eine Belohnung in der Zukunft im Vergleich zu einer sofortigen Belohnung durch die Probanden abgewertet wird, war unterschiedlich in den Gruppen ( $F = 3,24$ ,  $df = 3,69$ ;  $p = 0,026$ ). Post hoc Tests ließen erhöhte Gesamt- $k$ -Werte in der MP *de novo* Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe ( $p = 0,031$ ) und mit der RLS Gruppe ( $p = 0,033$ ) erkennen, nicht jedoch mit der medizierten MP Gruppe ( $p = 0,24$ , siehe auch Abbildung 3). Besagte erhöhte  $k$ -Werte der Probanden der MP *de novo* Gruppe entsprechen einer stärkeren Abwertung zukünftiger Belohnungen.

Die übrigen Vergleiche der Gruppe erreichten nicht das Signifikanzniveau ( $p > 0,6$ ), das heißt es wurde kein signifikanter Unterschied der Gesamt- $k$ -Werte zwischen Kontrollgruppe, RLS Gruppe und medizierter MP Gruppe festgestellt.

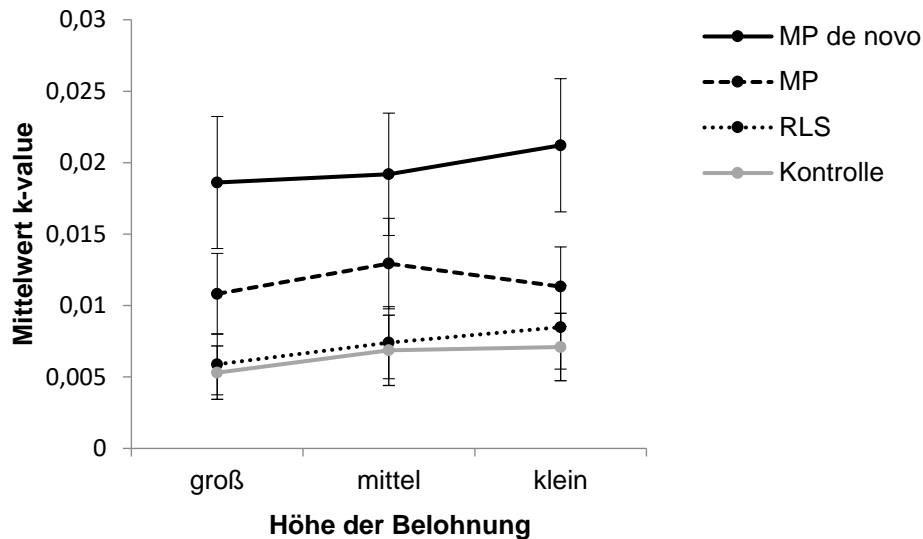


MP *de novo* = Morbus Parkinson *de novo*, MP = Morbus Parkinson, RLS = Restless Legs Syndrom, Kontrolle = gesunde Probanden

Abbildung 3: Intertemporal Choice Test: Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der  $k$ -Werte für die unterschiedlichen Untersuchungsgruppen

Die zweifaktorielle ANOVA, welche zur Kalkulierung der Beeinflussung der *k*-Werte durch die Höhe der Belohnung diente, ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ( $F = 3,65$ ;  $p = 0,016$ ;  $df = 3,79$ ), bestätigte also das Ergebnis der vorhergegangenen ANOVA für den Gesamt-*k*-Wert. Der Haupteffekt der Höhe der Belohnung blieb knapp unter dem Signifikanzniveau ( $F = 2,99$ ;  $p = 0,053$ ;  $df = 2,158$ ), wohingegen die Interaktion der Gruppe mit der Höhe der Belohnung eindeutig nicht signifikant war ( $F = 0,503$ ;  $p = 0,8$ ;  $df = 6,158$ ). Wie in Abbildung 4 zu sehen, waren die Ergebnisse für große und kleine Belohnungen ähnlich der Analyse zum Gesamt-*k*-Wert und zeigten signifikant größere *k*-Werte für die MP *de novo* Gruppe verglichen mit denen der Kontrollgruppe und der RLS Gruppe (große Belohnung: MP *de novo* vs. Kontrolle,  $p = 0,014$ ; MP *de novo* vs. RLS,  $p = 0,018$ ; kleine Belohnung: MP *de novo* vs. Kontrolle,  $p = 0,026$ ; MP *de novo* vs. RLS,  $p = 0,043$ ), jedoch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zu der medizierten MP Gruppe. Für mittlere Belohnungen waren keine Unterschiede zwischen den Gruppen signifikant ( $p > 0,05$ ).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich die einzelnen Probanden nicht von der Höhe der Belohnung beeinflussen ließen. Die vorhergehenden Ergebnisse für den Gesamt-*k*-Wert bestätigend, zeigten sich lediglich signifikant erhöhte *k*-Werte bei der MP *de novo* Gruppe im Vergleich zu der RLS Gruppe und der Kontrollgruppe. Entsprechend schätzten MP *de novo* Patienten höhere Belohnungen in der Zukunft als subjektiv wertloser ein. Eine statistische Signifikanz hierfür ergab sich jedoch nicht bei mittleren Belohnungen.



MP *de novo* = Morbus Parkinson *de novo*, MP = Morbus Parkinson, RLS = Restless Legs Syndrom, Kontrolle = gesunde Probanden

Abbildung 4: Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der k-Werte für große (75-85 €), mittlere (50-60 €) und kleine (25-30 €) Belohnungen für die unterschiedlichen Untersuchungsgruppen

Die Korrelationsanalyse zeigte weder einen signifikanten Zusammenhang zwischen der DA-LEDD und dem Gesamt-k-Wert für die medizierte MP Gruppe und die RLS Gruppe zusammen ( $r = -0,1$ ), noch für die medizierte MP Gruppe ( $r = -0,05$ ) und die RLS Gruppe ( $r = -0,16$ ) einzeln ( $p > 0,4$ ). Die Korrelationsanalyse für den Gesamt-k-Wert und den UPDRS ergab eine negative Relation für die medizierte MP Gruppe ( $\rho = -0,63$ ,  $p = 0,0015$ ), aber einen positiven, wenn auch nicht signifikanten, Zusammenhang für die MP *de novo* Gruppe ( $\rho = 0,2$ ,  $p > 0,05$ ).

### 3.3. Sprachverständnis

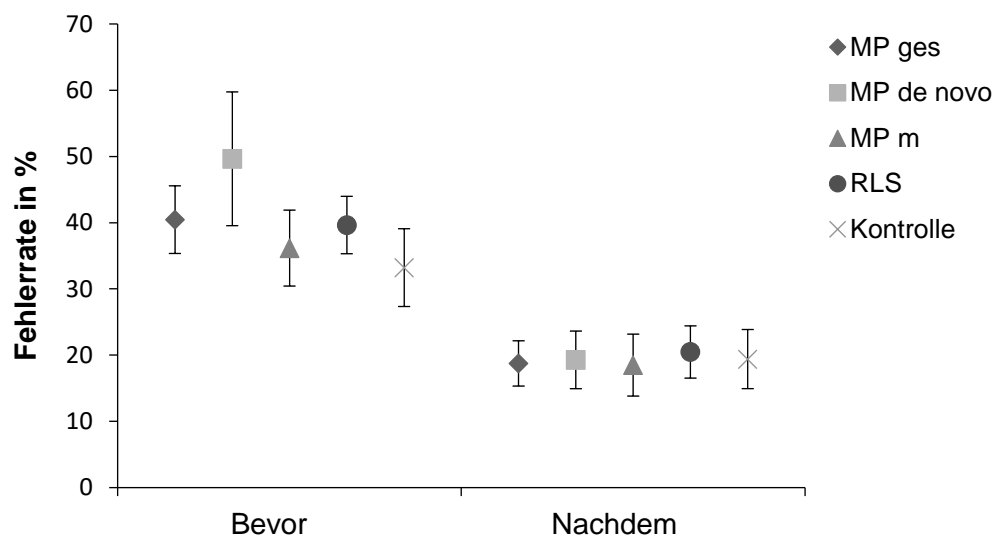
Die ANOVA mit allen MP Patienten ergab insgesamt einen signifikanten Haupteffekt für „Bevor/Nachdem“ ( $F = 53,86$ ,  $df = 1,64$ ,  $p < 0,001$ ) und eine signifikante Interaktion zwischen „Bevor/Nachdem“ und der Gruppe ( $F = 4,59$ ,  $df = 2,64$ ,  $p = 0,014$ ). Die Fehlerraten für Bevor-Sätze und für Nachdem-Sätze unterschieden sich demnach sowohl für das gesamte Probandenkollektiv als auch innerhalb der einzelnen Gruppen. Ein Haupteffekt der Gruppe konnte allerdings nicht gezeigt werden, insgesamt gab es demnach keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $F = 1,031$ ,  $df = 2,64$ ,  $p > 0,05$ ).

Der Vergleich von der MP gesamt und der RLS Gruppe zu der Kontrollgruppe ließ signifikant gesteigerte Fehlerraten bei den Bevor-Sätzen erkennen (MP > Kontrolle  $t = 2,09$ ,  $df = 42$ ,  $p = 0,042$ ; RLS > Kontrolle  $t = 2,18$ ,  $df = 40$ ,  $p = 0,034$ ), nicht jedoch bei den Nachdem-Sätzen (gesamt  $|t| < 0,2$ ).

Unter Ausschluss der MP *de novo* Patienten aus der Analyse ergab die ANOVA ein ähnliches Muster an Ergebnissen (Haupteffekt Bevor/Nachdem  $F = 44,91$ ,  $df = 1,56$ ,  $p < 0,001$ ; Interaktion Bevor/Nachdem – Gruppe  $F = 3,79$ ,  $df = 2,56$ ,  $p = 0,029$ ). Hingegen war der Unterschied zwischen der Gruppe MP mediziert und der Kontrollgruppe nicht signifikant ( $t = 1,45$ ,  $df = 34$ ,  $p = 0,15$ ).

Der Vergleich der MP *de novo* Gruppe zu MP mediziert, RLS und Kontrollgruppe ergab für die Bevor-Sätze eine signifikant höhere Fehlerrate der MP *de novo* Gruppe im Gegensatz zu der Kontrollgruppe ( $Z = 1,99$ ,  $p = 0,043$ ). Die restlichen Vergleiche der Gruppen für die Bevor-Sätze als auch alle Vergleiche für die Nachdem-Sätze waren nicht ausreichend signifikant (gesamt  $Z < 1,2$ , gesamt  $p > 0,2$ ).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Fehlerraten insgesamt bei Bevor-Sätzen größer waren als bei Nachdem-Sätzen. Für die Probanden war die zeitlich korrekte Einordnung der Teilsätze aus den Bevor-Sätzen signifikant schwieriger. Bei den Bevor-Sätzen gab es zudem einen signifikanten Unterschied der Fehlerraten der MP gesamt Gruppe, der MP *de novo* Gruppe und der RLS Gruppe jeweils im Vergleich zur Kontrollgruppe. Lediglich der Vergleich der MP mediziert Gruppe zur Kontrollgruppe war nicht signifikant. Die Fehlerraten bei den Nachdem-Sätzen unterschieden sich nicht zwischen den einzelnen Gruppen.



MP ges = Morbus Parkinson gesamt, MP *de novo* = Morbus Parkinson *de novo*, MP m = Morbus Parkinson mediziert, RLS = Restless Legs Syndrom, Kontrolle = gesunde Probanden

Abbildung 5: Mittelwerte ± Standardfehler der Fehlerraten in Prozent für Bevor- und Nachdem-Sätze für die unterschiedlichen Untersuchungsgruppen

## 4. Diskussion

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit setzt sich mit kognitiven und neuropsychologischen Veränderungen bei Patienten mit einem MP auseinander. Dabei wurde auch auf mögliche Effekte der dopaminergen Medikation geachtet, indem in der Auswertung zwischen *de novo* Patienten ohne Medikation und bereits medizierten Patienten unterschieden wurde. Um den möglichen Einfluss der dopaminergen Medikation unabhängig von MP zu untersuchen, wurden Patienten mit einem anderen durch DA therapierten Krankheitsbild, in diesem Fall RLS, eingeschlossen. Eine Gruppe gesunder Probanden ergänzte die Untersuchung. Mit diesen vier Untersuchungsgruppen war es uns möglich genauer zwischen unerwünschter Arzneimittelwirkung von DA und eigenständigem Symptom von MP zu differenzieren. Dies stellt eine Erweiterung zu vorhergegangenen Studien dar. Es wurden zum einen anhand des Intertemporal Choice Tests die Impulskontrollstörung und zum anderen durch 80 Bevor/Nachdem-Sätze die Sprachverarbeitungsstörung untersucht.

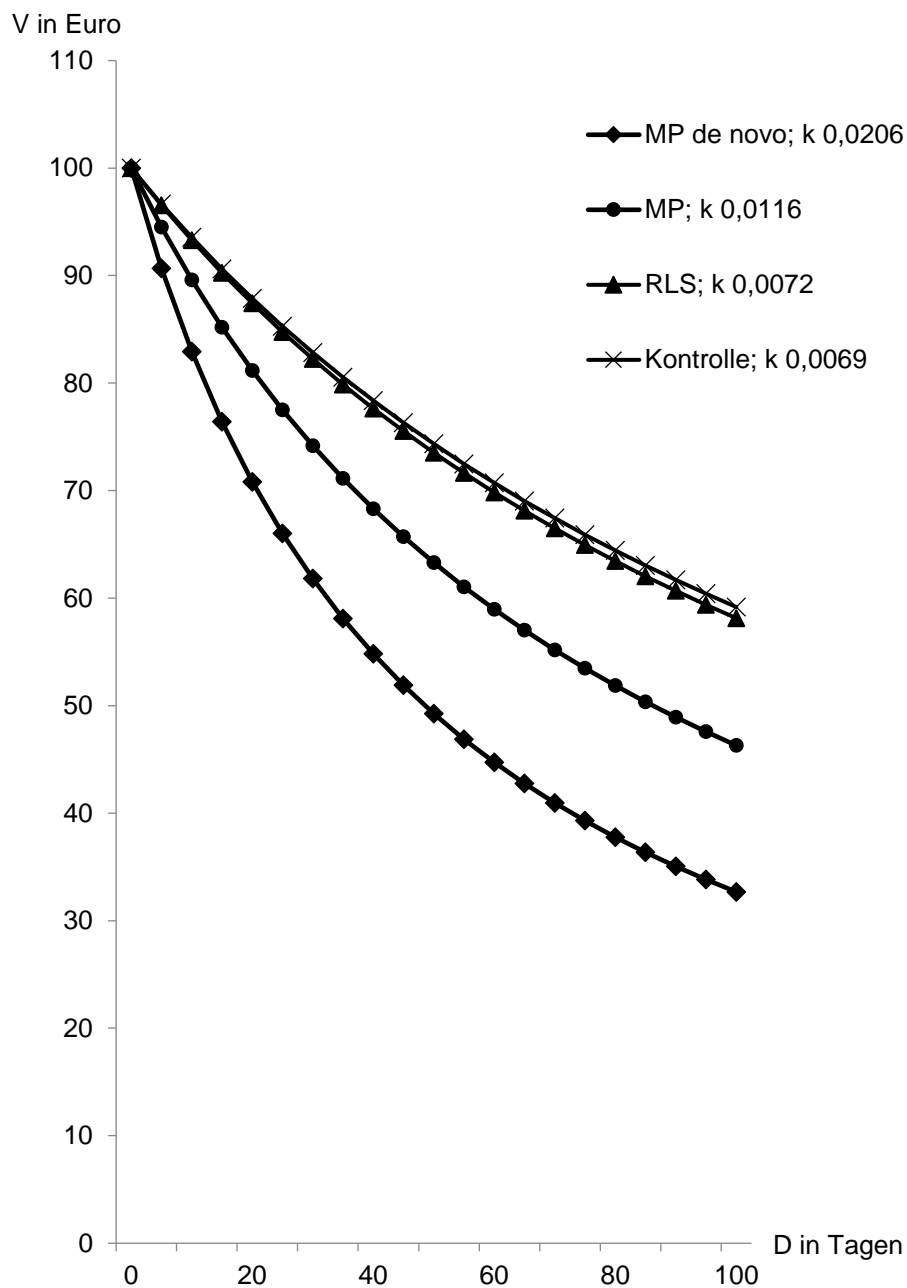
Um einen möglichst authentischen *k*-Wert zu ermitteln, beinhaltete der von uns angewandte Intertemporal Choice Test mit insgesamt 54 mehr Aufgaben als in vorhergegangenen Studien, wie beispielsweise bei Kirby und Petry (Kirby und Petry, 2004).

Die Ergebnisse entsprechen nur zum Teil den Erwartungen aus vorherigen Untersuchungen beziehungsweise widersprechen diesen, stützen aber die zunehmende Auffassung, dass schon im Frühstadium der Krankheit nicht-motorische Störungen auftreten können. Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen keine negativen Auswirkungen der dopaminergen Medikation in den hier verwendeten moderaten Mengen auf die Impulskontrolle bei den Patienten mit MP. Unsere Untersuchung bestätigte und erweiterte Voruntersuchungen, die erhebliche Beeinträchtigungen des verbalen Arbeitsgedächtnisses zeigten. Bei unserer Untersuchung zeigte sich auch hier keine negative Einflussnahme einer medikamentösen Behandlung. Im Folgenden werden die Untersuchungsergebnisse unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienlage sowie möglicher Schwachpunkte der eigenen Arbeit diskutiert.

#### 4.1. Intertemporal Choice

Basierend auf vorhergegangenen Studien gingen wir davon aus, dass die Behandlung mit DA und/oder L-Dopa zu höheren  $k$ -Werten führen würde, also einem steileren Verlauf der Abwertungsrate von zukünftigen Belohnungen. Dies heißt mit anderen Worten, dass weniger „Geduld“ vorhanden ist und die Impulsivität mit dem Bedürfnis der sofortigen Belohnung steigt. Alternativ erwogen wir die Möglichkeit, dass steilere zeitliche Abwertungsraten bei zukünftigen Belohnungen, zumindest zum Teil, ein eigenes Merkmal von MP sein könnten. Diese Überlegung basierte auf den Ergebnissen von Milenkova et al., die keinen Effekt auf den  $k$ -Wert nach dem Absetzen der dopaminergen Medikation bei MP Patienten ohne Impulskontrollstörung ergaben (Milenkova et al., 2011).

Im Gegensatz zu der Studie von Milenkova et al., aber im Einklang mit den Ergebnissen von Housden et al., zeigte diese Studie eine moderate, nicht signifikante Erhöhung des  $k$ -Werts für die medizierten MP Patienten ohne Impulskontrollstörung verglichen mit den gesunden Kontrollen (Housden et al., 2010). Setzt man die ermittelten  $k$ -Werte der medizierten MP Patienten und der gesunden Kontrollen in die hyperbolische Funktion aus der Einleitung ein und nimmt eine Belohnung von 100 Euro und eine Dauer der Verzögerung von 50 Tagen an, so werten medizierte MP Patienten diese zukünftige Belohnung wie eine sofortige Belohnung in der Höhe von 64 Euro, wohingegen sie für die gesunden Kontrollen einem Wert von 74 Euro entspricht. Veranschaulicht wird dies in der Abbildung 6. Anzumerken ist, dass die in dieser Studie erhobenen  $k$ -Werte für medizierte MP Patienten und gesunde Kontrollen im gleichen Bereich wie die der vorhergegangenen Studien liegen (Housden et al., 2010; Milenkova et al., 2011).



A = Wert der verzögerten Belohnung (in diesem Beispiel = 100 Euro); D = Dauer der Verzögerung in Tagen; k = zeitliche Abwertungsrate (Mittelwerte des Gesamt-k-Werts für die Gruppen Morbus Parkinson *de novo*, Morbus Parkinson, Restless Legs Syndrom und gesunde Kontrollen); V = derzeit diskontierter Wert

Abbildung 6: Zeitliche Abwertung von 100 Euro in den verschiedenen Testgruppen

Interessanterweise konnten wir keine Tendenz zu erhöhten zeitlichen Abwertungsraten bei RLS Patienten finden, anders als in einer kürzlich veröffentlichten Studie von Voon et al., die andeutet, dass Impulskontrollstörungen bei RLS Patienten unter dopaminergem Behandlung in 7% der Fälle zu finden sind (Voon et al., 2011).

Die wichtigste Erkenntnis in der vorliegenden Studie betrifft die signifikant erhöhten zeitlichen Abwertungsraten bei den *de novo* MP Patienten, die vor der Teilnahme an der Untersuchung nie eine dopaminerge Medikation erhalten hatten. Sie zeigten einen  $k$ -Wert von 0,02, welches gleichbedeutend mit einer Abwertung von 100 Euro zu 50 Euro bei einer Verzögerungsdauer von 50 Tagen ist. Obwohl es zu früh ist, um haltbare Schlüsse hieraus zu ziehen, lässt dieses Ergebnis dennoch vermuten, dass eine erhöhte zeitliche Abwertungsrate eher ein Merkmal von MP an sich als eine Wirkung der Therapie mit DA ist. Die erhöhten zeitlichen Abwertungsraten in der Milenkova-Studie für MP Patienten mit und ohne Medikation, als auch die (nicht-signifikante) Erhöhung der zeitlichen Abwertungsraten für medizierte MP Patienten in dieser Studie, und auch in der Studie von Housden et al. wären mit dieser Theorie vereinbar (Housden et al., 2010; Milenkova et al., 2011).

Die deutlich erhöhten  $k$ -Werte für MP Patienten mit Impulskontrollstörung, wie in den Studien von Voon et al. für kurze Verzögerungen und von Housden et al. für Verzögerungen ähnlich der vorliegenden Studie gezeigt, deuten ferner daraufhin, dass Impulsivität, wie sie durch Delay Discounting Tests gemessen wird, vor allem bei dieser Patientengruppe verändert ist (Housden et al., 2010; Voon et al., 2010). Bisher konnte ein Zusammenhang von  $k$ -Wert und Medikation nur in dieser Patientengruppe gezeigt werden.

Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie wurde in der Studie von Ye et al. gezeigt, dass bei Patienten, die den D2/D3-Agonisten Pramipexol einnahmen, und solchen, die ein Placebo erhielten, die Aktivität des Nucleus accumbens größer ist bei Hinweisen auf eine potentielle Belohnung als bei Hinweisen auf keine Belohnung (Ye et al., 2011). Des Weiteren spiegelte die Antwort des Nucleus accumbens die Höhe der Belohnung wider. Während diese Bildgebungsstudie eine veränderte neuronale Antwort auf Belohnungshinweise beruhend auf der Einnahme von DA nahelegt, deutet unsere Studie nicht auf einen Haupteffekt von DA und/oder

L-Dopa auf das Intertemporal Choice Verhalten hin. Darüber hinaus korrelierte der  $k$ -Wert nicht mit der DA-LEDD in der MP Gruppe und in der RLS Gruppe.

Eine italienische Studie ergab, dass eine hohe Anzahl von nicht-medizierten MP Patienten bereits Impulskontrollprobleme aufwies, die allerdings der Frequenz bei gesunden Kontrollen annähernd entsprach (Antonini et al., 2011). Ebenso gab es in der vorliegenden Studie keine Unterschiede zwischen den MP *de novo* Patienten und den anderen Gruppen im Rauchverhalten oder Alkoholkonsum, welche als Kennzeichen für impulsives Verhalten gesehen werden können. Erst in der speziellen Intertemporal Choice Aufgabe konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Impulskontrolle, dargestellt durch die erhöhte zeitliche Abwertung von Belohnungen, von der MP *de novo* Gruppe zu den anderen Gruppen gefunden werden.

Pathologisches Glücksspiel und andere Impulskontrollstörungen treten bei einer Minderheit der Patienten unter DA-Therapie auf; im Gegensatz dazu scheint die Mehrzahl der medizierten MP Patienten von dieser Nebenwirkung von DA nicht betroffen zu sein. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass neben der Einnahme von DA andere Faktoren, wie zum Beispiel eine genetische Prädisposition, eine wichtige Rolle für die Entwicklung von ausgeprägten Impulskontrollstörungen spielen könnten (Lee et al., 2009). Ziel der weiteren Forschung muss es sein, Patienten mit einem erhöhten Risiko rechtzeitig zu identifizieren, um die medikamentösen Therapiemaßnahmen entsprechend anzupassen (zum Beispiel Vermeidung der Gabe höherdosierter DA). Vorstellbar wäre beispielsweise ein Test (evtl. Modifikation des Intertemporal Choice Tests) vor und nach Eindosierung eines DA.

## 4.2. Sprachverständnis

Obwohl die Syntax der mit „Bevor“ und mit „Nachdem“ beginnenden Sätze identisch ist, waren Bevor-Sätze beträchtlich schwieriger zu verstehen als Nachdem-Sätze. In dieser Hinsicht bestätigt diese Studie vorhergegangene Beobachtungen, welche in verschiedenen Sprachen durchweg zeigten, dass mit „Bevor“ beginnende Sätze schwieriger sind (Amidon und Carey, 1972; Clark, 1971; Feagans, 1980; Natsopoulos und Abadzi, 1986; Stevenson und Pollitt, 1987; Trosberg, 1982).

Außerdem konnte die gegenwärtige Studie das Ergebnis replizieren, dass Bevor-Sätze für MP Patienten unverhältnismäßig schwierig sind. Interessanterweise traten die Schwierigkeiten sogar bei MP *de novo* Patienten, also bei nicht medizierten Patienten auf, was darauf hindeutet, dass diese Probleme sehr früh im Krankheitsverlauf auftreten und nicht auf die dopaminerge Medikation zurückzuführen sind.

Nennenswert ist, dass bei der vorliegenden Studie die Fehlerraten insgesamt eher hoch waren, sogar für mit „Nachdem“ beginnende Sätze. Ein wichtiger Unterschied zu vorherigen Versuchen von Ye et al. und Natsopoulos et al. stellt bei dieser Studie die Präsentation der Bevor- und Nachdem-Sätze am Computer dar (Natsopoulos et al., 1991b; Ye et al., 2012b). Wir können nur spekulieren, dass diese Form der Präsentation zu zusätzlichen Schwierigkeiten für die Patienten geführt hat.

Ungeachtet dieses Punktes dürften die übermäßig hohen Fehlerraten für Bevor-Sätze aus dem Durcheinanderbringen der zwei in Gliedsatz 1 und 2 beschriebenen Ereignisse durch Überanwendung der Heuristik zur „Reihenfolge der Ereignisnennung“ wie Natsopoulos et al. es nannten resultieren oder wie Ye et al. es beschrieben aus der Überanwendung von Weltwissen eher als der Erschließung linguistischer Information (Natsopoulos et al., 1991b; Ye et al., 2012a). Enkvist schlug das Gerüst der empirischen Ikonizität vor, nach dem Elemente der Sprache so geordnet werden, dass der Text isomorph zu dem Beschriebenen ist (Enkvist, 1981). Diese psychologische Fahrlässigkeit, welche oft von Rednern verwendet wird, kann durch Konjunktionen in Temporalsätzen abgeändert werden, indem dem Zuhörer, der die Teilsätze in die richtige Reihenfolge bringen muss, um eine angemessene Repräsentation der Reihenfolge der Ereignisse zu konstruieren, zusätzliche Arbeit abgefordert wird. Wenn dieser Prozess der Neuordnung aufgrund

einer Schädigung des Arbeitsgedächtnisses gestört ist, mag eine Überanwendung der Heuristik zur Reihenfolge der Ereignisnennung zu einer Fehlinterpretation von Bevor-Sätzen führen.

Grossman hat ein Modell zur Satzverarbeitung vorgeschlagen, welches sowohl eine linguistische Kernkomponente mit der Anwendung von grammatischen Regeln beinhaltet, als auch eine Komponente der kognitiven Verarbeitung, welche das für das Verständnis von komplexen, zeitlich aneinander gekoppelten Abfolgen bedeutender Ereignisse verantwortliche Arbeitsgedächtnis einschließt (Grossman, 1999). Scheinbar sind Sprachverarbeitungsprobleme bei MP, wie sie zum Beispiel auftreten bei Objekt-Relativsätzen, Verständnis von Metaphern, Ziehen von Rückschlüssen, Verständnis von nicht-kanonischen Sätzen oder Satzverarbeitung im Allgemeinen, mit einer reduzierten Kapazität des verbalen Arbeitsgedächtnisses verbunden, so wie auch das Problem mit den Bevor-Sätzen in der vorliegenden Studie (Hochstadt et al., 2006; Kemmerer, 1999; McNamara et al., 1996; Monetta et al., 2008; Monetta und Pell, 2007; Natsopoulos et al., 1991a; Waters und Caplan, 1997).

Interessanterweise waren die Fehlerraten für Bevor-Sätze bei den RLS Patienten ähnlich hoch wie die der MP Patienten. Das deutet darauf hin, dass die dopaminerge Medikation an sich einen nachteiligen Effekt auf Arbeitsgedächtnisfunktionen haben könnte, welche notwendig sind, um Bevor-Sätze richtig zu verstehen. Jedoch sind weitergehende Untersuchungen mit einem breiteren Spektrum an Arbeitsgedächtnis-Tests und der Unterscheidung zwischen medizierten und nicht-medizierten RLS Patienten notwendig. Denn denkbar wäre auch eine generell erhöhte Fehlerquote beispielsweise durch Konzentrationsstörungen, die aus einem Schlafdefizit bei RLS Patienten resultieren könnten.

Bislang haben wir uns auf einen wichtigen Unterschied zwischen Bevor- und Nachdem-Sätzen konzentriert, die Verschlüsselung von zeitlicher Reihenfolge. Baggio machte darauf aufmerksam, dass weitere Besonderheiten der Semantik neben der Ereignisreihenfolge bei Konjunktionen in Temporalsätzen zu beachten seien (Baggio, 2009). Er erwähnte die semantische Asymmetrie zwischen Nachdem- und Bevor-Sätzen, der zufolge mit „Nachdem“ beginnende Sätze richtig seien, wenn (und nur wenn) beide Teilsätze richtig sind. Außerdem müsse das

Ereignis des Hauptsatzes dem Ereignis des Nebensatzes frühzeitig folgen. Im Gegensatz dazu sei ein Bevor-Satz richtig, sofern der Hauptsatz der Wahrheit entspreche, der Nebensatz dagegen könne sowohl wahr als auch falsch sein. Baggio vertritt also die Auffassung, dass es für Bevor-Sätze eine zweite Möglichkeit der Interpretation gebe, bei welcher der Nebensatz nicht wahrheitsgemäß ist (Anscombe, 1964; Beaver und Condoravdi, 2003).

Obwohl in der Studie bei der Erstellung des Testmaterials darauf geachtet wurde, nicht-wahrheitsgemäße Deutungen zu vermeiden, wendet Baggio ein, dass die Konjunktion „Bevor“ dennoch zu solchen Interpretationen führen könne (Baggio, 2009). Das wiederum könnte zusätzliche Überlegungen bei Bevor-Sätzen zur Folge haben, die über die zeitliche Neuordnung der zwei Ereignisse hinausgehen. So würden erneut die Kapazitäten des Arbeitsgedächtnisses belastet. Diese weitere Möglichkeit untergräbt jedoch nicht die Signifikanz der vorliegenden Ergebnisse, dass MP Patienten unverhältnismäßige Probleme bei der Verarbeitung von Bevor-Sätzen haben.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass wir Schwierigkeiten von MP Patienten mit Bevor-Sätzen aufzeigen konnten, welche sogar bei nicht-medizierten *de novo* Patienten früh im Krankheitsverlauf zu finden waren, und somit auf fundamentale Schwierigkeiten von MP Patienten bei der das verbale Arbeitsgedächtnis nutzenden Sprachverarbeitung hindeuten. Inwiefern diese Defizite alltagsrelevant bei der Kommunikation sind, insbesondere in erschwerten Situationen wie beispielsweise beim Telefonieren oder bei Gesprächen in größeren Gruppen, wäre eine sinnvolle Fragestellung für kommende Untersuchungen. Unsere Ergebnisse sollten auch bei der logopädischen Behandlung berücksichtigt werden, welche sich aktuell vorwiegend mit Sprech- und Schluckstörungen beschäftigt.

### **4.3. Kritische Auseinandersetzung mit den Versuchsverfahren**

Die Versuche der vorliegenden Arbeit wurden an einem Patientenkollektiv von 83 Probanden bei dem Intertemporal Choice Test und 64 bei dem Test zum Sprachverständnis durchgeführt. Besonders die Probandenanzahl in der MP *de novo* Gruppe war mit 13 beziehungsweise 7 eher gering, da genau der Zeitpunkt nach Diagnosestellung und vor Beginn der Medikation für die Untersuchung abgepasst werden musste. Somit könnte es hilfreich sein die Testung mit größeren Probandenzahlen zu wiederholen.

Die Arbeit mit den Patienten bietet Potential für etwaige Fehler. So zeigten die einzelnen Patienten individuell deutlich unterschiedliche Erschöpfungspunkte aufgrund der Länge der Testbatterie. Der Intertemporal Choice Test wurde immer vor der Testung zum Sprachverständnis durchgeführt. Teils konnten die Versuche ohne Probleme in Folge durchgeführt werden, bei manchen Patienten schien es in Gegensatz dazu nicht möglich beide Testverfahren nacheinander abzuhandeln. In letzterem Fall wurde auf die folgende Testung verzichtet, um einer etwaigen Verfälschung der Daten vorzubeugen. Aus diesem Grund kam es zu den geringeren Gruppengrößen bei dem Test zum Sprachverständnis.

Auch aufgrund der bestehenden Grunderkrankungen mit etwaiger kognitiver Einschränkung beziehungsweise dieser nicht bestehenden Einschränkung in der Kontrollgruppe könnte ein interindividueller Unterschied des grundlegenden Verständnisses der Testbatterie zu einer Verfälschung der Daten geführt haben. Anhand des PANDA wurde jedoch ein Unterschied der Gruppen diesbezüglich ausgeschlossen.

Zudem erscheint die umstandsbezogene und individuell sehr unterschiedlich ausgeprägte Wertschätzung von Geldbeträgen generell ein nicht zu vernachlässigender Faktor für interpersonelle Unterschiede im Intertemporal Choice Verhalten dieser Arbeit zu sein. Da dies auch vom Beschäftigungsverhältnis abhängig ist, bietet dies gegebenenfalls eine Fehlerquelle. Auch persönliche Finanzkrisen oder akute monetär belastende Umstände können durch die durchgeführten Tests nicht ausgeschlossen werden. Um dies weitestgehend herauszufiltern, wäre eine tiefgreifende psychologische Testung bei der Probandenwahl im Vorfeld mit persönlicher Anamnese notwendig gewesen. Dies

hätte den Rahmenaufwand dieser Arbeit bei Weitem überschritten und hätte gegebenenfalls das, ohnehin begrenzte, Patientenkollektiv auf ein nicht mehr valides Maß reduziert. Dies kann in einer Folgeuntersuchung zur Validierung der gegebenen Daten angedacht werden.

Ebenso wurden die Tests aufgrund individuell angepasster Terminvergaben nicht zu den gleichen Tageszeiten abgehandelt. Eine eventuelle Verfälschung der Daten durch tageszeitabhängige Aufmerksamkeitsdefizite erscheint nicht akut Einfluss auf die Bewältigung der Testbatterie zu haben, dies kann allerdings nicht abschließend ausgeschlossen werden.

Aufgrund der obig angeführten Fehlermöglichkeiten erscheint es sinnvoll, die Daten unabhängig zu reproduzieren. Vor allem da es sich um einen neuen Ansatz in der Forschung beziehungsweise einen Betrachtungswinkel teils konträr zur bestehenden Lehrmeinung handelt.

## 5. Zusammenfassung

Die Entwicklung einer Impulskontrollstörung ist eine potentielle unerwünschte, schwerwiegende Komplikation des MP und wird in Zusammenhang mit der Einnahme dopaminergere Medikamente gesehen. Impulskontrollprobleme können durch „Intertemporal Choice Tasks“ aufgedeckt werden, welche den Probanden vor die Entscheidung zwischen einer sofort verfügbaren Belohnung und einer größeren, aber späteren Belohnung, stellen. Die Steilheit der hyperbolischen Kurve kann durch den Parameter  $k$ , die Abwertungsrate, quantifiziert werden.

Obwohl Sprachstörungen nicht zu den Kardinalsymptomen zählen, haben einige Studien gezeigt, dass MP Patienten immer dann Verständnisschwierigkeiten aufwiesen, wenn eine Sprachaufgabe verbale Arbeitsgedächtnisressourcen beansprucht. Ein Beispiel für Problemsätze sind solche, die mit „Bevor“ beginnen.

Untersucht wurden vier Gruppen bestehend aus 13 *de novo* MP Patienten, 24 medizierten MP Patienten; 24 RLS Patienten sowie 22 gesunden Kontrollprobanden. Diese wurden vor 54 Entscheidungen zwischen sofortiger Belohnung (9-80 €) und größerer Belohnung (25-85 €) zu einem späteren Zeitpunkt (7-186 Tage) gestellt. Aus den Antworten der Teilnehmer wurde der  $k$ -Wert berechnet. Die Teilnehmer hatten die Chance eine ihrer Entscheidungen zu gewinnen. Es wurden keine Teilnehmer mit anamnestischen oder klinischen Hinweisen für eine Impulskontrollstörung eingeschlossen.

Zur Untersuchung des verbalen Arbeitsspeichers beziehungsweise des damit zusammenhängenden Sprachverständnisses wurden 40 mit „Bevor“ beginnende und 40 mit „Nachdem“ beginnende Sätze verwendet. Aufgrund der Länge der Untersuchung ergaben sich für den Test zum Sprachverständnis folgende reduzierte Teilnehmerzahlen: MP *de novo*:  $n = 7$ ; MP:  $n = 15$ ; RLS:  $n = 21$ ; Kontrollen:  $n = 21$ .

*De novo* MP Patienten hatten eine höhere Abwertungsrate als die gesunden Kontrollen und als die medizierten RLS Patienten. Der  $k$ -Wert der medizierten MP Patienten und RLS Patienten wich nicht von dem der gesunden Kontrollen ab. Es wurde kein Zusammenhang von dem  $k$ -Wert und der DA-LEDD gefunden. Impulsive Entscheidungsfindung bei Patienten mit MP scheint demnach als Teil der Erkrankung aufzutreten und keine Folge der dopaminergen Therapie zu sein.

Bei dem Test zum Sprachverständnis zeigten die MP Patienten im Einklang mit früheren Studien überproportional viele Fehler bei Bevor-Sätzen. Dieses Defizit zeigte sich auch bei der Untergruppe der MP *de novo* Patienten. RLS Patienten hatten ebenfalls eine erhöhte Fehlerrate im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Die Untersuchung belegt, dass kognitive und neuropsychologische Störungen schon zu Beginn der Krankheit und unabhängig von medikamentösen Einflüssen auftreten können. Ziel muss es sein, frühzeitig diese Defizite zu bemerken und therapeutisch hierauf einzuwirken.

## 6. Literaturverzeichnis

- Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J: Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Medicine*, 4, 101-119 (2003)
- Amidon A, Carey P: Why five-year olds cannot understand Before and After. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 11, 417-423 (1972)
- Angwin AJ, Chenery HJ, Copland DA, Murdoch BE, Silburn PA: Summation of semantic priming and complex sentence comprehension in Parkinson's disease. *Cognitive Brain Research*, 25, 78-89 (2005)
- Angwin AJ, Chenery HJ, Copland DA, Murdoch BE, Silburn PA: Self-paced reading and sentence comprehension in Parkinson's disease. *Journal of Neurolinguistics*, 19, 239-252 (2006)
- Anscombe GEM: Before and After. *The Philosophical Review*, 74, 3-24 (1964)
- Antonini A, Siri C, Santangelo G, Cilia R, Poletti M, Canesi M, Caporali A, Mancini F, Pezzoli G, Ceravolo R, Bonuccelli U, Barone P: Impulsivity and compulsivity in drug-naive patients with Parkinson's disease. *Movement Disorder Society*, 26, 464-468 (2011)
- Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW: *Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)*, Göttingen, Hogrefe. (2000)
- Baggio G: Semantics and the electrophysiology of meaning. Tense, aspect and event structure. (2009)
- Bäumler G: *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)*, Göttingen, Hogrefe. (1985)
- Beaver D, Condoravdi C: A uniform analysis of before and after. In: Young R, Zhou Y (eds.) *Proceedings of the 13th Semantics and Linguistic Theory Conference*. (2003)
- Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W: Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of Personality Assessment*, 67, 588-597 (1996)
- Belica C: *Cosmas I* [Online]. Institut für Deutsche Sprache. [http://www.ids-mannheim.de/kl/projekte/cosmas\\_I/](http://www.ids-mannheim.de/kl/projekte/cosmas_I/) [Tag des Zugriffs: 09.05.2013].
- Berg E, Bjornram C, Hartelius L, Laakso K, Johnels B: High-level language difficulties in Parkinson's disease. *Clinical Linguistics and Phonetics*, 17, 63-80 (2003)
- Bestgen Y, Vonk W: Temporal adverbials as segmentation markers in discourse comprehension. *Journal of Memory and Language*, 42, 74-87 (2000)
- Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K: Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, 318, 121-134 (2004)

- Brown RG, Marsden CD: Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain*, 114 ( Pt 1A), 215-231 (1991)
- Clark EV: On the acquisition of the meaning of Before and After. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 10, 266-275 (1971)
- Eggert K, Oertel W, Reichmann H, Arnold G, Baas H, Berg D, Deuschl G, Dodel R, Gasser T, Gerlach M, Höglinger G, Jost W, Mehdorn M, Müngersdorf M, Poewe W, Reuther P, Riederer P, Schulz J, Spieker S, Storch A, Tatsch K, Trenkwalder C, Waldvogel D: Leitlinien: Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie. *AWMF online*, (2012)
- Enkvist NE: Experiential iconicism in text strategy. *Text*, 1, 97-111 (1981)
- Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, Stacy M: Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Movement Disorder Society*, 24, 1561-1570 (2009)
- Feagans L: Children's understanding of some temporal terms denoting order, duration, and simultaneity. *Journal of Psycholinguistic Research*, 9, 41-57 (1980)
- Gómez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, Ciordia R, Berganzo K, Rouco I, Bustos JL, Valle MA, Lezcano E, Zarranz JJ: Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 258, 494-499 (2011)
- Grossman M: Sentence processing in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 40, 387-413 (1999)
- Grossman M, Carvell S, Gollomp S, Stern MB, Reivich M, Morrison D: Cognitive and physiological substrates of impaired sentence processing in Parkinson's disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5, 480-498 (1993)
- Grossman M, Carvell S, Gollomp S, Stern MB, Vernon G, Hurtig HI: Sentence comprehension and praxis deficits in Parkinson's disease. *Neurology*, 41, 1620-1626 (1991)
- Grossman M, Carvell S, Stern MB, Gollomp S, Hurtig HI: Sentence comprehension in Parkinson's disease: the role of attention and memory. *Brain and Language*, 42, 347-384 (1992)
- Grossman M, Cooke A, DeVita C, Lee C, Alsop D, Detre J, Gee J, Chen W, Stern MB, Hurtig HI: Grammatical and resource components of sentence processing in Parkinson's disease: an fMRI study. *Neurology*, 60, 775-781 (2003)
- Grossman M, Kalmanson J, Bernhardt N, Morris J, Stern MB, Hurtig HI: Cognitive resource limitations during sentence comprehension in Parkinson's disease. *Brain and Language*, 73, 1-16 (2000)
- Grossman M, Lee C, Morris J, Stern MB, Hurtig HI: Assessing resource demands during sentence processing in Parkinson's disease. *Brain and Language*, 80, 603-616 (2002)

- Hochstadt J, Nakano H, Lieberman P, Friedman J: The roles of sequencing and verbal working memory in sentence comprehension deficits in Parkinson's disease. *Brain and Language*, 97, 243-257 (2006)
- Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, Kiebertz K, Lang A, Marek K, McDermott M, Seibyl J, Weiner W, Musch B, Kamp C, Welsh M, Shinaman A, Pahwa R, Barclay L, Hubble J, LeWitt P, Miyasaki J, Suchowersky O, Stacy M, Russell DS, Ford B, Hammerstad J, Riley D, Standaert D, Wooten F, Factor S, Jankovic J, Atassi F, Kurlan R, Panisset M, Rajput A, Rodnitzky R, Shults C, Petsinger G, Waters C, Pfeiffer R, Biglan K, Borchert L, Montgomery A, Sutherland L, Weeks C, DeAngelis M, Sime E, Wood S, Pantella C, Harrigan M, Fussell B, Dillon S, Alexander-Brown B, Rainey P, Tennis M, Rost-Ruffner E, Brown D, Evans S, Berry D, Hall J, Shirley T, Dobson J, Fontaine D, Pfeiffer B, Brocht A, Bennett S, Daigneault S, Hodgeman K, O'Connell C, Ross T, Richard K, Watts A: Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol*, 61, 1044-1053 (2004)
- Housden CR, O'Sullivan SS, Joyce EM, Lees AJ, Roiser JP: Intact reward learning but elevated delay discounting in Parkinson's disease patients with impulsive-compulsive spectrum behaviors. *Neuropsychopharmacology*, 35, 2155-2164 (2010)
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55, 181-184 (1992)
- Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, Hilker R, Riedel O, Wittchen HU, Dodel R, Otto J, Ebersbach G, Kessler J: Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism and Related Disorders*, 14, 93-101 (2008)
- Kemmerer D: Impaired comprehension of raising-to-subject constructions in Parkinson's disease. *Brain and Language*, 66, 311-328 (1999)
- Kirby KN, Petry NM: Heroin and cocaine abusers have higher discount rates for delayed rewards than alcoholics or non-drug-using controls. *Addiction*, 99, 461-471 (2004)
- Kirby KN, Petry NM, Bickel WK: Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. *Journal of Experimental Psychology: General*, 128, 78-87 (1999)
- Lee C, Grossman M, Morris J, Stern MB, Hurtig HI: Attentional resource and processing speed limitations during sentence processing in Parkinson's disease. *Brain and Language*, 85, 347-356 (2003)
- Lee JY, Lee EK, Park SS, Lim JY, Kim HJ, Kim JS, Jeon BS: Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease. *Movement Disorder Society*, 24, 1803-1810 (2009)
- Lewis FM, Lapointe LL, Murdoch BE, Chenery HJ: Language impairment in Parkinson's disease. *Aphasiology*, 12, 193-206 (1998)

- Lewis SJ, Cools R, Robbins TW, Dove A, Barker RA, Owen AM: Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41, 645-654 (2003)
- Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M: *Neurologie*, Stuttgart, Germany, Georg Thieme Verlag KG. (2013)
- Mazur JE: Fixed and variable ratios and delays: further tests of an equivalence rule. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 12, 116-124 (1986)
- McClure SM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD: Separate Neural Systems Value Immediate and Delayed Monetary Rewards. *Science*, 306, 503-507 (2004)
- McNamara P, Krueger M, O'Quin K, Clark J, Durso R: Grammaticality judgments and sentence comprehension in Parkinson's disease: a comparison with Broca's aphasia. *International Journal of Neuroscience*, 86, 151-166 (1996)
- Milenkova M, Mohammadi B, Kollwe K, Schrader C, Fellbrich A, Wittfoth M, Dengler R, Münte TF: Intertemporal choice in Parkinson's disease. *Movement Disorder Society*, 26, 2004-2010 (2011)
- Monetta L, Grindrod CM, Pell MD: Effects of working memory capacity on inference generation during story comprehension in adults with Parkinson's disease. *Journal of Neurolinguistics*, 21, 400-417 (2008)
- Monetta L, Pell MD: Effects of verbal working memory deficits on metaphor comprehension in patients with Parkinson's disease. *Brain and Language*, 101, 80-89 (2007)
- Münte TF, Schiltz K, Kutas M: When temporal terms belie conceptual order. *Nature*, 395, 71-73 (1998)
- Natsopoulos D, Abadzi H: Understanding linguistic time sequence and simultaneity: a literature review and some new data. *Journal of Psycholinguistic Research*, 15, 243-273 (1986)
- Natsopoulos D, Katsarou Z, Bostantzopoulou S, Grouios G, Mentenopoulos G, Logothetis J: Strategies in comprehension of relative clauses by parkinsonian patients. *Cortex*, 27, 255-268 (1991a)
- Natsopoulos D, Mentenopoulos G, Bostantzopoulou S, Katsarou Z, Grouios G, Logothetis J: Understanding of relational time terms before and after in Parkinsonian patients. *Brain and Language*, 40, 444-458 (1991b)
- Niemann H, Köhler S, Sturm S, Willmes K, Gottland S, Saß C: Der California Verbal Learning Test: Daten zu einer autorisierten deutschen Version. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 10, 220-221 (1999)
- O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ: Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs*, 23, 157-170 (2009)
- Ohtsuka K, Brewer WF: Discourse organization in the comprehension of temporal order in narrative texts. *Discourse Processes*, 15, 317-336 (1992)
- Parkinson J: An essay on the shaking palsy. *Med. Classics*, 10, 964-997 (1817)

- Pell MD, Monetta L: How Parkinson's disease affects non-verbal communication and language processing. *Linguistics and Language Compass*, 2, 739-759 (2008)
- Rektorova I, Rascol O, Volkman J. 2012. The European Parkinson's Disease Standards of Care Consensus Statement. II. Available: [www.epda.eu.com](http://www.epda.eu.com).
- Reynolds B: Do high rates of cigarette consumption increase delay discounting? A cross-sectional comparison of adolescent smokers and young-adult smokers and nonsmokers. *Behavioural Processes*, 67, 545-549 (2004)
- Reynolds B, Karraker K, Horn K, Richards JB: Delay and probability discounting as related to different stages of adolescent smoking and non-smoking. *Behavioural Processes*, 64, 333-344 (2003)
- Reynolds B, Richards JB, Horn K, Karraker K: Delay discounting and probability discounting as related to cigarette smoking status in adults. *Behavioural Processes*, 65, 35-42 (2004)
- Sasanuma S, Kamio A: Aphasic's comprehension of sentences expressing temporal order of events. *Brain and Language*, 3, 495-506 (1976)
- Stevenson RJ, Pollitt C: The acquisition of temporal terms. *Journal of Child Language*, 14, 533-545 (1987)
- Sturm W, Willmes K, Horn W: *Leistungsprüfsystem für 50-90jährige (LPS 50+)*, Göttingen, Hogrefe. (1993)
- Taylor AE, Saint-Cyr JA: The neuropsychology of Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 28, 281-296 (1995)
- Trosberg A: Children's comprehension of 'before' and 'after' reinvestigated. *Journal of Child Language*, 9, 381-402 (1982)
- Ullman MT, Corkin S, Coppola M, Hickok G, Growdon JH, Koroshetz WJ, Pinker S: A neural dissociation within language: Evidence that the mental dictionary is part of declarative memory, and that grammatical rules are processed by the procedural system. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 266-276 (1997)
- von Campenhausen S, Winter Y, Silva AR, Sampaio C, Ruzicka E, Barone P, Poewe W, Guekht A, Mateus C, Pfeiffer K-P, Berger K, J. S, Bötzel K, Geiger-Gritsch S, Siebert U, Balzer-Geldsetzer M, Oertel W, Dodel R, Reese JP: Costs of illness and care in Parkinson's Disease: An evaluation in six countries. *European Neuropsychopharmacology*, 21, 180-191 (2011)
- Voon V, Fox SH: Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 64, 1089-1096 (2007)
- Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, Lang AE, Miyasaki J: Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology*, 66, 1750-1752 (2006)
- Voon V, Reynolds B, Brezing C, Gallea C, Skaljic M, Ekanayake V, Fernandez H, Potenza MN, Dolan RJ, Hallett M: Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology (Berl)*, 207, 645-659 (2010)

- Voon V, Schoerling A, Wenzel S, Ekanayake V, Reiff J, Trenkwalder C, Sixel-Doring F: Frequency of impulse control behaviours associated with dopaminergic therapy in restless legs syndrome. *BMC Neurology*, 11, 117 (2011)
- Waters GS, Caplan D: The role of working memory in sentence processing: Evidence from Parkinson's disease. *Brain and Language*, 60, 64-66 (1997)
- Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE: Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Archives of Neurology*, 67, 589-595 (2010)
- Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB: Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 63, 969-973 (2006)
- Ye Z, Hammer A, Camara E, Münte TF: Pramipexole modulates the neural network of reward anticipation. *Human Brain Mapping*, 32, 800-811 (2011)
- Ye Z, Kutas M, St George M, Sereno MI, Ling F, Münte TF: Rearranging the world: neural network supporting the processing of temporal connectives. *Neuroimage*, 59, 3662-3667 (2012a)
- Ye Z, Milenkova M, Mohammadi B, Kollwe K, Schrader C, Dengler R, Samii A, Münte TF: Impaired comprehension of temporal connectives in Parkinson's disease--a neuroimaging study. *Neuropsychologia*, 50, 1794-1800 (2012b)
- Zimmermann P, Fimm B: *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung*, Herzogenrath, PsyTest. (2002)

## 7. Anhänge

# Aufklärung zur Studie „Delay Discounting bei Parkinson und RLS“

Verantwortlicher Leiter der Studie: Prof. Dr. med. T. Münte  
PD. Dr. med. J. Hagenah

### 1. Allgemeine Informationen:

Bitte lesen Sie diese Patienteninformation sorgfältig durch. Ihr Arzt wird mit Ihnen direkt über die Studie sprechen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzlich etwas wissen möchten.

Sollten Sie weitere Fragen bezüglich der Studie haben, wenden Sie sich bitte an den aufklärenden Arzt.

### 2. Informationen zur Studie

In dieser Studie untersuchen wir, ob sich Unterschiede in der Analyse von Sätzen sowie in der Entscheidungsfindung bei unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen finden.

Für die Dauer von 30-45 Minuten werden Sie gebeten, sich wie in der **Instruktion beschrieben** für eine Wahl (heute oder später) bzw. "*was war zuerst oder zuletzt*", zu entscheiden.

Sie haben die Möglichkeit die Untersuchung auf Ihren Wunsch jederzeit zu unterbrechen bzw. abzubrechen.

Ihre Daten werden pseudonymisiert, d.h. die persönliche Zuordnung verhindert. Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Diese Studie dient der Grundlagenforschung, d.h. Sie haben wahrscheinlich keinen unmittelbaren Nutzen von dem Ergebnis, aber – so hoffen wir – die Gesamtgruppe der an der Parkinson- und RLS-Erkrankung erkrankten Patienten in der Zukunft.

Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie beenden und auf Wunsch werden die erhobenen Daten dann vernichtet.

### 3. Datenschutzrechtliche Informationen

Die Datenerhebung erfolgt ausschließlich zum Zweck des oben genannten Forschungsvorhabens.

Sie werden unter einer Versuchsteilnehmer-Kennung geführt, d.h. es werden keine persönlichen Daten aufgezeichnet. Ihre Daten werden in anonymisierter Form, d.h. ohne direkten Bezug zu Ihrem Namen, elektronisch gespeichert und ausgewertet. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten.

Zugriff auf Ihre Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremden Zugriff geschützt.

## Einwilligungserklärung

Ich hatte Gelegenheit alle meine Fragen zu stellen. Diese wurden zufriedenstellend und vollständig beantwortet. Ich wurde durch

---

Name, Vorname

über die Studie informiert.

Ich habe die schriftliche Probandeninformation zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf der Studie und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt.

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie. Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme freiwillig ist und dass ich das Recht habe, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen. Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert. Mit der Erhebung, Verarbeitung und Speicherung meiner Daten, sowie der Übermittlung im Rahmen der Studie bin ich einverstanden.

Angaben zum Versuchsteilnehmer/zur Versuchsteilnehmerin

Name	
Vorname	
Geb.-Datum	

Datum:

---

Unterschrift Versuchsteilnehmer/in

---

Unterschrift Versuchsleiter/in

Intertemporal Choice Study

Studienteilnehmer-Nr.:

Name, Vorname:.....Geburtsdatum: ..... Geschlecht: .....

---

Adresse:

Telefon-Nr.:

Ausbildungsjahre: .....

Familienstatus:

Beruf:

Rauchstatus: *nein*

Alkoholkonsum: *nein*

Ja, Zig./d:

Ja, Menge:

Familienanamnese(Bewegungsstörung): *nein, Ja: welche:*

**Vorerkrankungen:**

seit wann:

**Psychiatrische Erkrankungen:**

Depression:

Schlafstörung:

Suchterkrankung:

	Gruppen			
	PD (de novo)	PD	RLS	Kontrolle

Krankheitsbeginn:

Diagnosestellung:

**Medikamente:**

Name:	Dosis:	seit wann:
-	.....	.....
-	.....	.....
-	.....	.....
-	.....	.....
-	.....	.....
-	.....	.....

Klinisch-neurologischer Befund:

**UPDRS I + III:**

**H & Y- Stad.:**

Untersucher:

Datum:

## Test zum Sprachverständnis - Fragenpool

1. Bevor der Gangster das Auto gestartet hat, haben die Ganoven das Geld eingesammelt.
  - Was kam zuerst?
2. Bevor der Kunde das Wechselgeld weggesteckt hat, hat die Kassiererin die Ware eingepackt.
  - Was kam zuerst?
3. Bevor der Geisteskranke den Tisch umgestürzt hat, hat der Therapeut sein Verhalten beobachtet.
  - Was kam zuerst?
4. Bevor die Ägypter die Mumie einbalsamiert haben, hat der Pharao den Krieg angekündigt.
  - Was kam zuerst?
5. Bevor die Versammlung die Delegierten gewählt hat, haben die Zeitungen die Zusammenkunft kommentiert.
  - Was kam zuerst?
6. Bevor die Cholera das Land erreicht hat, hat der Missionar die Helfer informiert.
  - Was kam zuerst?
7. Bevor der Milliardär das Düsenflugzeug angemietet hat, hat der Flughafen die Startbahn geschlossen.
  - Was kam zuerst?
8. Bevor der Attentäter die Waffe erhalten hat, hat der Waffenhändler das Geld gezählt.
  - Was kam zuerst?
9. Bevor die Behörden die Vorgaben umgesetzt haben, hat der Senat den Gesetzestext revidiert.
  - Was kam zuerst?
10. Bevor der Heerführer den Gegenangriff begonnen hat, hat die Schlacht die Nacht überdauert.
  - Was kam zuerst?
11. Bevor die Forschung das Gen entdeckt hat, hat der Genforscher seinen Job verloren.
  - Was kam zuerst?
12. Bevor die Leninisten das Manifest verstanden haben, haben die Bolschewiken die Macht übernommen.
  - Was kam zuerst?
13. Bevor die Bakterien das Nitrogen umgewandelt haben, hat der Laborant den Wärmeschrank umgestürzt.
  - Was kam zuerst?
14. Bevor die Chinesen die Pocken ausgerottet haben, haben die Virologen ihren Unglauben geäußert.
  - Was kam zuerst?
15. Bevor der Architekt die Pläne gezeichnet hat, hat der Bauunternehmer das Angebot eingeholt.
  - Was kam zuerst?
16. Bevor der Glaser das Fenster eingebaut hat, hat das Kind die Scheibe eingeworfen.

- Was kam zuerst?
- 17. Bevor der Junge das Eis bezahlt hat, hat der Spielkamerad eine Wasserbombe geworfen.
  - Was kam zuerst?
- 18. Bevor der Müllwagen die Tonne geleert hat, hat die Hausfrau eine Zeitung gekauft.
  - Was kam zuerst?
- 19. Bevor die U-Bahn die Station erreicht hat, hat der Schaffner die Tickets kontrolliert.
  - Was kam zuerst?
- 20. Bevor der Briefträger die Post gebracht hat, hat der Hausmann den Ascheneimer ausgeschüttet.
  - Was kam zuerst?
- 21. Bevor der Lastwagen den Sand abgeladen hat, hat der Kranführer den Drehkran gewendet.
  - Was kam zuletzt?
- 22. Bevor das Auto den Stau erreicht hat, hat die Beifahrerin das Radio eingeschaltet.
  - Was kam zuletzt?
- 23. Bevor der Planet das Sonnensystem verlassen hat, hat der Sender seine Batterien entladen.
  - Was kam zuletzt?
- 24. Bevor der Fleischer die Messer geschärft hat, hat der Lehrling die Kühe angebunden.
  - Was kam zuletzt?
- 25. Bevor die Sonne den Horizont erreicht hat, hat der Cowboy den Kaffee gekocht.
  - Was kam zuletzt?
- 26. Bevor der Psychologe seinen Artikel eingereicht hat, hat die Zeitschrift ihre Kriterien geändert.
  - Was kam zuletzt?
- 27. Bevor das Rennen den Läufer ermüdet hat, hat der Athlet die Gewichte gehoben.
  - Was kam zuletzt?
- 28. Bevor der Kinderarzt das Neugeborene behandelt hat, hat der Vater das Krankenhaus angerufen.
  - Was kam zuletzt?
- 29. Bevor der Tequila die Mexikaner betäubt hat, hat das Fest seinen Höhepunkt erreicht.
  - Was kam zuletzt?
- 30. Bevor die Matrosen die Ladung umgeladen haben, hat der Frachter den Kanal passiert.
  - Was kam zuletzt?
- 31. Bevor der Tenor die Arie eingespielt hat, hat das Ensemble eine Aufnahmepause gemacht.
  - Was kam zuletzt?
- 32. Bevor der Maschinist den Motor repariert hat, hat das Schiff die Regatta aufgegeben.
  - Was kam zuletzt?

33. Bevor der Falkner den Vogel abgerichtet hat, hat der Zoologe die Tierquälerei angeprangert.  
- Was kam zuletzt?
34. Bevor der Champion das Finale gewonnen hat, haben sich die Teilnehmer im Stadion versammelt.  
- Was kam zuletzt?
35. Bevor der Ökologe den Schaden begutachtet hat, hat die Firma jegliche Verantwortung abgelehnt.  
- Was kam zuletzt?
36. Bevor der Fallschirmspringer das Flugzeug bestiegen hat, hat der Pilot den Treibstoff kontrolliert.  
- Was kam zuletzt?
37. Bevor der Vermieter das Zimmer untervermietet hat, haben die Hausbewohner ihren Unmut geäußert.  
- Was kam zuletzt?
38. Bevor die Waldarbeiter den Baum gefällt haben, haben die Männer eine Pause gemacht.  
- Was kam zuletzt?
39. Bevor der Jugendliche die Fahrprüfung verpatzt hat, hat der Fahrlehrer seine Frau angerufen.  
- Was kam zuletzt?
40. Bevor das U-Boot die Wasseroberfläche erreicht hat, hat der Zerstörer die Wasserbomben abgeworfen.  
- Was kam zuletzt?
41. Nachdem der Bauer die Kuh gemolken hat, hat der Knecht den Stall gemistet.  
- Was kam zuerst?
42. Nachdem der Bischof den Kaplan geweiht hat, hat der Klerus sein Einverständnis erklärt.  
- Was kam zuerst?
43. Nachdem die Soldaten den Oberst begrüßt haben, hat die Kolonne das Camp verlassen.  
- Was kam zuerst?
44. Nachdem die Biene den Nektar probiert hat, hat der Schmetterling die Blüte angeflogen.  
- Was kam zuerst?
45. Nachdem die Gangster die Bank ausgeraubt haben, hat der Sheriff das Fort erreicht.  
- Was kam zuerst?
46. Nachdem die Sopranistin das Solo angefangen hat, hat das Orchester die Lautstärke reduziert.  
- Was kam zuerst?
47. Nachdem die Türken das Eiland besetzt haben, haben die Griechen ihre Kanonen abgefeuert.  
- Was kam zuerst?
48. Nachdem die NASA die Rakete abgeschossen hat, hat der Satellit die Umlaufbahn erreicht.  
- Was kam zuerst?
49. Nachdem das Erdbeben die Stadt heimgesucht hat, haben die Einwohner ihren Hausrat gesichert.

- Was kam zuerst?
- 50. Nachdem der Werfer den Ball geschlagen hat, hat der Läufer die Runde beendet.
  - Was kam zuerst?
- 51. Nachdem der Indianer das Feuer ausgelöscht hat, hat die Squaw das Tippi betreten.
  - Was kam zuerst?
- 52. Nachdem die Limousine den Tunnel gerammt hat, hat der Chauffeur die Bremse losgelassen.
  - Was kam zuerst?
- 53. Nachdem der Schiedsrichter den Strafstoß gepfiffen hat, hat der Linienrichter die Fahne gehoben.
  - Was kam zuerst?
- 54. Nachdem der Dichter die Verse verfasst hat, haben die Intellektuellen seine Größe gerühmt.
  - Was kam zuerst?
- 55. Nachdem der Wind die Schafe auseinandergetrieben hat, haben die Wölfe ein Lamm gerissen.
  - Was kam zuerst?
- 56. Nachdem der Tyrann die Macht übernommen hat, haben die Demokraten das Land verlassen.
  - Was kam zuerst?
- 57. Nachdem der Junge den Hund geärgert hat, hat die Großmutter das Kind ermahnt.
  - Was kam zuerst?
- 58. Nachdem die Großmutter das Baby liebkost hat, hat das Hausmädchen den Milchbrei zubereitet.
  - Was kam zuerst?
- 59. Nachdem die Schlange den Wanderer gebissen hat, hat der Förster die Touristen gewarnt.
  - Was kam zuerst?
- 60. Nachdem der Gaukler die Vorführung beendet hat, hat der Tänzer die Kinder gelangweilt.
  - Was kam zuerst?
- 61. Nachdem das Schlaflied das Kind beruhigt hat, hat der Babysitter einen Tee gekocht.
  - Was kam zuletzt?
- 62. Nachdem der Lord die Rede gehalten hat, haben seine Anhänger ihre Bewunderung ausgesprochen.
  - Was kam zuletzt?
- 63. Nachdem der Abhängige die Geldbörse gestohlen hat, hat der Händler das Heroin verkauft.
  - Was kam zuletzt?
- 64. Nachdem der Organist die Orgel ausgetauscht hat, hat der Trommler ein Becken gekauft.
  - Was kam zuletzt?
- 65. Nachdem der Boxer die Muskeln gezeigt hat, haben die Buchmacher das Wettspiel beendet.
  - Was kam zuletzt?

66. Nachdem der Pabst die Kirche geweiht hat, haben die Katholiken eine Messe gefeiert.  
- Was kam zuletzt?
67. Nachdem der Schüler den Test beendet hat, hat der Lehrer den Erfolg bezweifelt.  
- Was kam zuletzt?
68. Nachdem der Kidnapper die Geiseln freigelassen hat, hat die Fluggesellschaft die Verhandlungen fortgesetzt.  
- Was kam zuletzt?
69. Nachdem der Astronaut den Druck erniedrigt hat, hat der Funker eine Warnung geschrien.  
- Was kam zuletzt?
70. Nachdem der Gärtner das Glashaus bewässert hat, haben die Tomaten die Bohnen überwuchert.  
- Was kam zuletzt?
71. Nachdem das Taxi den Bahnhof erreicht hat, hat die Fahrerin das Schiebedach geöffnet.  
- Was kam zuletzt?
72. Nachdem der Junge den Zebrastreifen überquert hat, hat der Busfahrer sein Gespräch fortgesetzt.  
- Was kam zuletzt?
73. Nachdem der Lehrer den Unterricht begonnen hat, haben die Jungen die Blasrohre ausgepackt.  
- Was kam zuletzt?
74. Nachdem der Mechaniker den Reifen gewechselt hat, hat der Sattler das Fenstergummi erneuert.  
- Was kam zuletzt?
75. Nachdem der Zug den Bahnhof verlassen hat, hat der Ober den Kaffee serviert.  
- Was kam zuletzt?
76. Nachdem der Schuster den Schuh genäht hat, hat der Junge die Pfützen gemieden.  
- Was kam zuletzt?
77. Nachdem der Sanierer die Betriebe veräußert hat, hat das Unternehmen die Talfahrt fortgesetzt.  
- Was kam zuletzt?
78. Nachdem der Landwirt das Feld bestellt hat, hat die Magd die Vögel beobachtet.  
- Was kam zuletzt?
79. Nachdem der Sommer begonnen hat, haben die Musiker das Festspiel gegeben.  
- Was kam zuletzt?
80. Nachdem der Pilot den Kurs geändert hat, hat ein Fluggast einen Herzanfall bekommen.  
- Was kam zuletzt?

## 8. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich ob der Hilfe in der zurückliegenden Arbeit bei den Personen bedanken, welche diese Arbeit ermöglicht haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Münte für die Bereitstellung der Rahmenbedingungen dieser Arbeit, welche ich unter seiner Leitung in der Klinik für Neurologie der Universität für Lübeck durchführen durfte.

Weiterer Dank gilt besonders meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Hagenah, welcher stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Auch nach einem Standortwechsel samt Berufung zur Chefarztposition an das Westküstenklinikum Heide konnte ich jederzeit auf entsprechende Hilfe zählen.

Auch für die weitere Betreuung innerhalb dieser Arbeit möchte ich Herrn PD Dr. Al-Khaled und Herrn Dr. Heldmann danken.

An dieser Stelle danke ich zudem Frau Wilhoeft für die Durchführung der neuropsychologischen Testung.

Für emotionale und fachliche Unterstützung während der gesamten Arbeit danke ich an letzter Stelle ebenso meinen Eltern Siegrid und Wolfgang Bolstorff, meiner Schwester Uta Lena Bolstorff und meinem Freund Benjamin Rosien.

## 9. Lebenslauf



### Persönliche Daten

Name, Vorname Bolstorff, Inga Kristina  
Geburtsdatum 30.05.1988  
Geburtsort Lübeck

### Hochschulbildung

2007 - 2010 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes  
2010 - 2013 Fortsetzung des Studiums der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck  
11/2013 Approbation als Ärztin  
seit 10/2014 Studium der Zahnmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover

### Beruflicher Werdegang

seit 02/2014 Assistenzärztin in Weiterbildung an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover

### Zeitraum der Dissertation

12/2010 – 12/2011 Untersuchung der Probanden  
01/2012 – 04/2012 Statistische Auswertung der Daten  
2013 – 2016 Verfassen der Dissertation (mit studien- und arbeitsbedingten Unterbrechungen)

### Publikationen der Dissertationsdaten

Al-Khaled M, Bolstorff I, Hagenah J, Münte TF, Heldmann M: Language Comprehension in Parkinson's Disease: The Case of Temporal Connectives. Zeitschrift für Neuropsychologie 2/23, 97-104 (2012)

Al-Khaled M, Heldmann M, Bolstorff I, Hagenah J, Münte TF: Intertemporal choice in Parkinson's disease and restless legs syndrome. Parkinsonism and related disorders 11/21, 1330-1335 (2015)