

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln
Abteilung für Medizinische Psychologie
Leiterin: Universitätsprofessorin Dr. rer. nat. E. Kalbe

**Computerisiertes Arbeitsgedächtnistraining und
subjektive kognitive Beeinträchtigungen bei
Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson
ohne kognitive Störung: Effekte und
Mechanismen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Clara Kathrin Blome
aus Bielefeld

promoviert am 06. Februar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. E. Kalbe
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. H. Dafsari

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Erstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Dr. Anja Opey

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.


Dieses Projekt ist Teil einer Studie zu computerisiertem Arbeitsgedächtnistraining bei Patient*innen mit Morbus Parkinson ohne kognitive Beeinträchtigungen des Instituts Medizinische Psychologie | Neuropsychologie & Gender Studies der Uniklinik Köln unter der Leitung von Prof. Dr. Elke Kalbe und der AG Multimodale Bildgebung neuronaler Netzwerke der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Uniklinik Köln unter der Leitung von Prof. Dr. Thilo van Eimeren. Mein Eintritt in die Arbeitsgruppe erfolgte im Oktober 2017. Die dieser Dissertation zugrundeliegenden demografischen, neuropsychologischen und klinischen Daten sind durch mich und weitere Testleiter*innen im Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI) erhoben worden. Dies geschah unter der Supervision von Dr. Anja Opey. Darüber hinaus war ich an der Auswertung der Trainingsaufgaben und Fragebögen sowie dem Einpflegen der Ergebnisse in die Datenbank beteiligt. An der Durchführung und Auswertung der bildgebenden Untersuchungen, welche federführend durch die AG für Multimodale Bildgebung neuronaler Netzwerke unter der Leitung von Prof. Dr. Thilo van Eimeren und Dr. Kathrin Giehl durchgeführt wurden, habe ich nicht mitgewirkt. Die in der Studie gesammelten Daten wurden von Kolleg*innen der beiden Teams unter verschiedenen Fragestellungen ausgewertet. Verweise auf die bisherigen Veröffentlichungen zur durchgeführten Studie finden sich an entsprechenden Stellen.

Sowohl die Konzeption der Fragestellungen als auch die Durchführung und Auswertung der Datenanalyse mit dem Programm IBM SPSS Statistics (Version 26) erfolgte nach eigenständiger Literaturrecherche und unterstützt durch Dr. Anja Opey in Eigenleistung. Die schriftliche und tabellarische Darstellung der Ergebnisse sowie der weitere Schreibprozess verliefen selbstständig unter regelmäßiger Rücksprache mit Dr. Anja Opey.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 15.02.2022

Unterschrift: 

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich auf dem Weg der Bearbeitung bis hin zur Fertigstellung dieser Dissertationsschrift unterstützt haben. Insbesondere gilt mein Dank den folgenden Personen, ohne deren Hilfe diese Dissertation niemals zustande gekommen wäre:

Besonders danken möchte ich zunächst meiner Betreuerin Dr. Anja Opey für die hervorragende Betreuung und Unterstützung, wodurch letztendlich die Umsetzung der gesamten Arbeit überhaupt möglich war und welche maßgeblich zum Erfolg der Arbeit beigetragen hat. Ihre unermüdliche Begeisterung und Zuversicht haben mich stets motiviert und waren eine enorme Hilfe. Die zahlreichen Gespräche auf fachlicher wie auf persönlicher Ebene, der konstruktive Austausch und ihr kompetenter Rat haben mich immer wieder ermutigt und die Arbeit sehr bereichert.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Doktormutter Prof. Dr. Elke Kalbe für die gute wissenschaftliche Zusammenarbeit, die Hilfsbereitschaft und die Möglichkeit bedanken, in ihrem Institut zu diesem spannenden Thema promovieren zu können. Auch dem gesamten Forschungsteam möchte ich für die freundliche und gelungene Zusammenarbeit einen großen Dank aussprechen.

Meinen Eltern, Petra und Martin, und Brüdern, Markus und Julius, möchte ich für ihre Ermutigungen und ihren Glauben an mich sowohl während der Arbeit an dieser Dissertation als auch im Studium danken. Auch an meine Großeltern geht ein besonderer Dank für den stetigen Rückhalt. Vor allem danke ich dir, Sven, für deine liebevolle Motivation und unermüdlichen Zusprüche. Ich kann mir keinen besseren Weggefährten durch eine Pandemie vorstellen. Zu guter Letzt bedanke ich mich bei all meinen wunderbaren Freund*innen und der Lerngruppe für den Zusammenhalt, die Unterstützung in jeglichen Lebensbereichen und die unvergessliche Studienzeit.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	12
2.1 Idiopathisches Parkinson-Syndrom	12
2.1.1. Epidemiologie	12
2.1.2. Ätiologie	13
2.1.3. Pathophysiologie	13
2.1.4. Klinisches Bild	15
2.1.5. Diagnostik	16
2.1.6. Therapie	17
2.2 Kognitive Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson	18
2.2.1. Kognition und Arbeitsgedächtnis	19
2.2.2. Objektive kognitive Beeinträchtigungen	21
2.2.3. Subjektive kognitive Beeinträchtigungen	24
2.3 Kognitive Trainingsoptionen	27
2.3.1. Kognitives Training	27
2.3.2. Subjektive kognitive Beeinträchtigungen und kognitives Training	29
2.3.3. Arbeitsgedächtnistraining	30
2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	33
3. MATERIAL UND METHODEN	34
3.1 Studiendesign	34
3.2 Proband*innen	35
3.3 Ethik und Studienregistrierung	36
3.4 Ablauf	36
3.5 Testverfahren	37
3.5.1. Neuropsychologische und klinische Testverfahren	37
3.5.2. Subjective Cognitive Impairment-Questionnaire	40
3.6 Training	42

3.7	Auswertung und statistische Methoden	44
4.	ERGEBNISSE	45
4.1	Stichprobenbeschreibung	45
4.2	Fragestellung 1: Determinanten subjektiver kognitiver Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson	46
4.2.1.	Bivariate Korrelationsanalysen	46
4.2.2.	Multiple Regressionsanalysen	49
4.3	Fragestellung 2: Einfluss von Arbeitsgedächtnistraining auf die subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson	51
4.4	Fragestellung 3: Prädiktoren der Auswirkungen von Arbeitsgedächtnistraining auf die subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson	52
4.4.1.	Kurzfristige Trainingseffekte (Δ Post-Prä)	53
4.4.2.	Langfristige Trainingseffekte (Δ Follow-up-Prä)	54
5.	DISKUSSION	56
5.1	Fragestellung 1: Determinanten subjektiver kognitiver Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson	56
5.1.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	56
5.1.2.	Diskussion der Ergebnisse	57
5.2	Fragestellung 2: Einfluss von Arbeitsgedächtnistraining auf die subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson	65
5.2.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	65
5.2.2.	Diskussion der Ergebnisse	65
5.3	Fragestellung 3: Prädiktoren der Auswirkungen von Arbeitsgedächtnistraining auf die subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson	68
5.3.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	68
5.3.2.	Diskussion der Ergebnisse	68
5.4	Methodische Stärken und Limitationen	74
5.5	Schlussfolgerung und Ausblick	77
6.	LITERATURVERZEICHNIS	78

7.	ANHANG	89
7.1	Abbildungsverzeichnis	89
7.2	Tabellenverzeichnis	89
7.3	Detaillierte Darlegung neuropsychologischer Testverfahren	89
7.3.1.	Testungen im Papier-Bleistiftformat	89
7.3.2.	Computerisierte Testungen	91
7.4	Prädiktoren der Auswirkungen von Arbeitsgedächtnistraining auf die subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson – Kontrollgruppe	93

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer-Demenz
DGN-S3	Deutsche Gesellschaft für Neurologie - S3 Leitlinie
DS	Domänenscore
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition
EG	Experimentalgruppe
GDS	Geriatric Depression Scale
KG	Kontrollgruppe
L-Dopa	Levodopa
MCI	Leichte kognitive Beeinträchtigungen (engl. mild cognitive impairment)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
PD	Morbus Parkinson (engl. Parkinson's disease); idiopathisches Parkinson-Syndrom
PDD	Parkinson-Demenz (engl. Parkinson's disease dementia)
PD-MCI	Leichte kognitive Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit Morbus Parkinson (engl. Parkinson's disease - mild cognitive impairment)
SCD	Subjektive kognitive Beeinträchtigungen (engl. subjective cognitive decline)
SCD-I	Subjective Cognitive Decline-Initiative
SCI-Q	Subjective Cognitive Impairment-Questionnaire
SD	Standardabweichung
SWE	Selbstwirksamkeitserwartung
THS	Tiefe Hirnstimulation
UK	United Kingdom
UPDRS-III	Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3
WM	Arbeitsgedächtnis (engl. working memory)
WMT	Arbeitsgedächtnistraining (engl. working memory training)

1. Zusammenfassung

Kognitive Beeinträchtigungen sind ein häufiges nicht-motorisches Symptom der zweithäufigsten neurodegenerativen Erkrankung im Alter, Morbus Parkinson (engl. Parkinson's disease, PD). Hierbei sind die subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen (engl. subjektive cognitive decline, SCD) bei PD ein noch weitgehend unerforschtes Themenfeld. SCD wurde bis dato primär im Zusammenhang mit der Alzheimer-Demenz (AD) untersucht, jedoch sind die Erkenntnisse hierzu nicht grundsätzlich auf SCD bei PD übertragbar, da sich unter anderem die kognitiven Profile der beiden Erkrankungen hinsichtlich der Heterogenität insbesondere in frühen Krankheitsstadien unterscheiden.

Zur Behandlung, Prävention und Verlangsamung des kognitiven Rückgangs gewinnen nicht-pharmakologische Therapieoptionen wie kognitives Training für Personen auf dem Spektrum vom gesunden Alterungsprozess bis hin zu neurodegenerativen Erkrankungen stetig an Bedeutung. Aufgrund der Pathophysiologie von PD und der häufig frühen Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses (engl. working memory, WM) bei Personen mit PD ist gezieltes Arbeitsgedächtnistraining (engl. working memory training, WMT) hier ein vielversprechender Therapieansatz. Hierbei konnten erste Studien zu WMT bei Personen mit PD bereits signifikante direkte Trainings- sowie Nah- und Ferntransfereffekte in der objektiven kognitiven Leistungsfähigkeit nachweisen. Der Effekt von WMT auf SCD bei Personen mit PD wurde jedoch in keiner dieser Studien detailliert evaluiert und soll Thema der vorliegenden Dissertationsschrift sein, welche auf den Daten einer groß angelegten Studie zur Evaluation der kurz- und langfristigen Effekte und zugrundeliegenden Mechanismen eines fünfwöchigen computerisierten WMT bei Patient*innen mit PD ohne objektiv messbare kognitive Beeinträchtigungen basiert. Im Rahmen dieser Studie wurde SCD mittels eines umfangreichen Fragebogens (Subjective Cognitive Impairment Questionnaire, SCI-Q) in einer Vielzahl kognitiver Domänen erfasst. Neben den Effekten von WMT auf SCD wurden darüber hinaus demografische, neuropsychologische und klinische Determinanten für SCD bei Personen mit PD und deren prädiktiver Einfluss auf die Auswirkungen von WMT auf SCD bei PD untersucht. Die nach hohen methodischen Standards durchgeführte Datenanalyse zeigte einige Determinanten für eine vermehrte Wahrnehmung von SCD bei Personen mit PD auf, z. B. eine stärkere depressive Stimmungslage und eine schlechtere Aufmerksamkeitsleistung. Bei der Untersuchung der Auswirkungen von WMT auf SCD bei Personen mit PD konnten unmittelbar nach dem fünfwöchigen Training in der Experimentalgruppe zwar keine signifikanten Effekte nachgewiesen werden, dafür aber für den Zeitraum von der Prä- bis zu der sich nach 3 Monaten anschließenden Follow-up-Testung. Weiterhin ließen sich einige Prädiktoren für eine Abnahme der SCD-Symptomatik nach WMT beobachten, z.B. ein jüngeres Alter und eine geringer ausgeprägte motorische Symptomatik.

Insgesamt kann die vorliegende Studie weitere Erkenntnisse zu SCD bei Personen mit PD ohne objektive kognitive Beeinträchtigungen liefern, erstmals Hinweise auf einen positiven Trainingseffekt von WMT auf SCD bei PD aufzeigen und darüber hinaus Ansätze dafür bringen, welche Personen mit PD am ehesten von WMT hinsichtlich der SCD Symptomatik profitieren könnten. Sie bietet somit einen wesentlichen Forschungsbeitrag für die zunehmend an Aufmerksamkeit gewinnenden Themenfelder SCD und WMT bei Patient*innen mit PD und präsentiert interessante Forschungsansätze für zukünftige Studien.

2. Einleitung

2.1 Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine chronisch-progrediente, neurodegenerative Erkrankung und die mit Abstand häufigste Form des Parkinson-Syndroms. Das Parkinson-Syndrom dient als Oberbegriff für das idiopathische Parkinson-Syndrom und die nicht-idiopathischen Parkinson-Syndrome verschiedenster Pathologie und Ätiologie. Es beschreibt ein klinisches Bild mit sowohl motorischen, als auch nicht-motorischen Symptomen unterschiedlichster Ausprägung^{1,2}.

Ursache der motorischen Symptome beim idiopathischen Parkinson-Syndrom ist ein Dopaminmangel, welcher durch degenerative Prozesse in der Pars compacta der Substantia nigra ausgelöst wird³. In seinem Buch „An Essay on the Shaking Palsy“ (dt. „Eine Abhandlung der Schüttellähmung“) beschrieb der englische Arzt James Parkinson 1817 erstmalig die klassische Symptomtrias Akinesie, Rigor und Tremor, wobei sich der Symptomkatalog innerhalb der nächsten 2 Jahrhunderte um weitere Leitsymptome erweiterte. Die Bezeichnung „Morbus Parkinson“, eingeführt Ende des 19. Jahrhunderts durch Jean-Martin Charcot, wurde im klinischen Alltag vor allem durch den Begriff „Parkinson's disease“ (PD) oder „idiopathisches Parkinson-Syndrom“ abgelöst. Fortan wird zur Vereinfachung ausschließlich PD als Kürzel für das idiopathische Parkinson-Syndrom verwendet. Zur Diagnosestellung muss neben der obligatorischen Akinesie mindestens ein weiteres der folgenden Kardinalsymptome vorliegen: Rigor, Ruhetremor oder posturale Instabilität⁴. Zu den nicht-motorischen Symptomen gehören vegetative, psychische, sensorische und die vor allem im Fokus der vorliegenden Doktorarbeit stehenden kognitiven Störungen⁵. Das idiopathische Parkinson-Syndrom gilt bislang als nicht heilbar, auch gibt es bis dato keine Therapie, die den Krankheitsprogress verlangsamen oder aufhalten kann¹. Daher ist die Therapie rein symptomatisch ausgerichtet. Aktuelle Forschungsarbeiten konzentrieren sich vor allem auf krankheitsmodifizierende Therapieansätze¹.

2.1.1. Epidemiologie

PD ist mit ca. 420 000 erkrankten Menschen (Stand 2015) nach Morbus Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung in Deutschland⁶. 2016 waren weltweit ca. 6.1 Millionen Menschen von PD betroffen, wobei sich vermutlich aufgrund des demografischen Wandels und der zunehmenden Lebenserwartung die Zahl der an PD Erkrankten bis 2040 verdoppeln wird^{7,8}. Die Prävalenz von PD in Deutschland liegt Stand 2015 bei 511.4/100 000 und die Inzidenz bei 84.1/100 000 Einwohnern⁶, wobei die Größe beider Maße mit zunehmendem Alter wächst⁸. Der Prävalenzhöhepunkt liegt zwischen 85 und 89 Jahren, eine Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr ist unüblich⁸. Weiterhin wird bei Männern von einem erhöhten Erkrankungsrisiko mit 2% über die Lebensspanne im Vergleich zu Frauen mit 1.3%

über die Lebensspanne ausgegangen^{8,9}, wohingegen andere Studien keinen Risikounterschied sehen¹⁰.

2.1.2. Ätiologie

Die Ursache für den Untergang neuronaler Strukturen bei PD ist weitgehend unklar. Eine multifaktorielle Genese wird angenommen. Neben polygenetischen Faktoren spielen außerdem Umwelteinflüsse und der Lebensstil eine wichtige Rolle in der Krankheitsentstehung¹. Eine systematische Übersichtsarbeit zu Risikofaktoren und der Prävention von PD konnte mehrere Risiko- und Protektivfaktoren für die Krankheitsentstehung ermitteln⁹. Als Risikofaktoren wurden genetische Faktoren, Pestizide, Milchkonsum, Melanome und Schädel-Hirn-Traumata identifiziert. Demgegenüber zeigte sich, dass bestimmte genetische Faktoren auch protektiv für die Krankheitsentstehung sein können, ebenso wie Rauchen, Koffein-Konsum, Urate, höhere physische Aktivität oder die Einnahme von Medikamenten wie Ibuprofen oder Calciumkanal-Blockern⁹.

2.1.3. Pathophysiologie

Die Pathophysiologie von PD ist aufgrund der großen Bandbreite an Symptomen sehr komplex und noch immer Gegenstand aktueller Forschung. Das klassische Erklärungsmodell nach Albin, Young et al.¹¹ und DeLong¹² bezieht sich vor allem auf die motorische Symptomatik und untersucht die komplexen Abläufe der Basalganglienschleife. Die Basalganglienschleife ist eine Regelschleife zwischen den Basalganglien bestehend aus Striatum, Pallidum, Substantia nigra, Nucleus subthalamicus und den Thalamuskernen, welche unterhalb des Kortex liegen. Sie dient der Verarbeitung und Modulierung von im Kortex initiierten Bewegungsabläufen. Durch den Untergang dopaminerger Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra entsteht ein Dopaminmangel im Striatum¹³. Dopamin dient als Neurotransmitter für die Disinhibition des Striatums und ist somit wichtiger Bestandteil der Basalganglienschleife. Durch die dopaminerge Hemmung der motorikhemmenden Anteile des Striatums wird eine Motorikförderung bewirkt. Bei einem Dopaminmangel überwiegt der motorikhemmende Anteil des Striatums und es kommt zu der für PD charakteristischen Bradykinese bzw. Akinesie¹⁴. Aus dem Dopaminmangel folgt weiterhin ein Ungleichgewicht in dem Neurotransmitter-Regelkreis der Basalganglienschleife. Ein relativer Acetylcholin-Überschuss entsteht und ist verantwortlich für Tremor, Rigor und vegetative Begleitsymptomatik¹⁵. Histopathologisch lassen sich bei PD wie auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen aus der Gruppe der α -Synucleinopathien sogenannte Lewy-Bodys finden, Proteinaggregationen, die hauptsächlich aus dem Protein α -Synuclein bestehen. Ihre Rolle in der Pathophysiologie von PD steht weiterhin zur Diskussion¹³.

Neben dem Untergang der nigrostriatalen Strukturen, wird zunehmend bekannt, dass eine Vielzahl weiterer zentraler und peripherer neuronaler Strukturen schon in frühen Stadien von

neurodegenerativen Prozessen betroffen und vor allem für die nicht-motorische Begleitsymptomatik von PD, die bereits Jahre vor dem Eintreten der motorischen Symptome auftreten kann, verantwortlich ist¹⁶. Die ursprüngliche Ansicht, die Erkrankung beginne in der Substantia nigra, wird zunehmend infrage gestellt. Das von Braak, Tredici et al.¹⁷ vorgestellte Sechs-Stufen-Modell unterteilt den Krankheitsverlauf in 6 verschiedene Stadien, wobei jedem Stadium eine abnorme Pathologie in bestimmten neurologischen Strukturen zugeschrieben wird. Demnach breitet sich die α -Synucleinopathie systematisch vom Bulbus olfactorius und dem dorsalen motorischen Nucleus des Nervus vagus in Richtung kortikaler Areale aus und betrifft erst im Stadium 3 die Substantia nigra. Andere Hypothesen schreiben neben dem olfaktorischen auch dem enterischen Nervensystem mit der Darm-Hirn-Achse eine besondere Bedeutung in der Entstehung von PD zu^{18,19}. Vor allem die besondere Verbindung des olfaktorischen und gastrointestinalen Systems zur Umwelt scheint hierbei eine wichtige Rolle zu spielen¹⁹. Diese Behauptungen werden durch das frühe Auftreten von Hyposmie und gastrointestinalen Beschwerden wie Obstipation noch vor dem Beginn motorischer Symptome unterstützt^{17,19,20}.

Nicht-motorische Symptome, vor allem kognitive Defizite, korrelieren ebenfalls mit dem Auftreten von Lewy-Bodys in subkortikalen Regionen^{17,21,22}. Die Pathophysiologie der kognitiven Beeinträchtigung bei PD wird in Kapitel 2.2 näher erläutert. Zusammenhänge zwischen nicht-motorischen Symptomen, Hirnregionen und Neurotransmittern wurden nach der Übersichtsarbeit von Schapira, Chaudhuri et al.¹⁶ in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1. Zusammenhänge zwischen nicht-motorischen Symptomen, Hirnregionen und Neurotransmittern, adaptiert nach Schapira, Chaudhuri et al.¹⁶

Nicht-motorische Symptome	Beteiligte Hirnregionen	Beteiligte Neurotransmitter
Hyposmie	Olfaktorischer Bulbus und Amygdala	Substanz P, Acetylcholin
Beeinträchtigt Farbsehen	Retina	Dopamin
Halluzinationen	Okzipitallappen	Dopamin
Schmerz	Basalganglien, Locus coeruleus, Raphe-Kerne, Amygdala und Thalamus	Dopamin, Serotonin, Noradrenalin
Angst	Basalganglien	Dopamin, Noradrenalin
Depression	Limbische und kortikale Areale	Dopamin, Noradrenalin
Frühe kognitive Dysfunktion	Frontaler Kortex	Dopamin
Demenz	Temporal-, Parietal- und Okzipitallappen	Acetylcholin
Schlafstörungen	Hypothalamus und Formatio reticularis	Hypocretin, Dopamin, Serotonin
Harnblasenfunktionsstörung	Basalganglien	Dopamin, Acetylcholin

2.1.4. Klinisches Bild

Motorische Symptome

Die motorischen Leitsymptome von PD sind Bradykinese bzw. Akinesie, Rigor, Tremor und posturale Instabilität⁵. Bradykinese beschreibt eine Verlangsamung des Bewegungsablaufes, Akinesie die gestörte Bewegungsinitiation (akinetische Starthemmung). Die Begriffe werden im Zusammenhang mit PD synonym benutzt. Typisch sind ein kleinschrittiges Gangbild, eine leise Stimme sowie reduzierte Gestik und Mimik. Mit Rigor wird eine Erhöhung des Muskeltonus beschrieben. Bei passiver Bewegung macht sich dies als wachsender Widerstand bemerkbar. Die Patient*innen leiden oft unter Muskelschmerzen, einem gebeugten Standbild und Ungeschicklichkeit durch eine Störung der Feinmotorik. Der Tremor bei PD ist typischerweise ein Ruhetremor mit einer Frequenz von ca. 4–6 Hz und zeigt sich an den Fingern als „Pillendreherphänomen“. Eine Zunahme der Amplitude ist bei geistiger Beschäftigung oder Anspannung zu beobachten. Durch die Tremorüberlagerung des Rigors entsteht das sogenannte „Zahnradphänomen“, ein plötzliches Nachgeben des Muskeltonus einer Extremität bei passiver Bewegung. Posturale Instabilität bezeichnet eine Instabilität beim Stand und Gang. Durch eine Störung gleichgewichtserhaltender Stellreflexe entstehen eine Retro-, Latero- und Propulsionstendenz mit erheblicher Fallneigung^{3,5}. In fortgeschrittenen Stadien von PD zeigt sich außerdem das sogenannte „Freezing of Gait“ (dt. Einfrieren des Gangs), ein für PD typisches klinisches Phänomen, das vor allem bei Einleitung des Gangs oder beim Drehen durch kurze Episoden der Unfähigkeit zu schreiten oder durch extrem kurze Schritte gekennzeichnet ist²³.

Die Symptome beginnen typischerweise zunächst unilateral. Je nach Ausprägung dieser Symptome werden unterschiedliche Verlaufsformen von PD unterschieden⁵:

- Tremordominanztyp (Akinesie und Rigor nur minimal)
- akinetisch-rigider Typ (kein oder nur minimal ausgeprägter Tremor)
- Äquivalenztyp (Akinesie, Rigor und Tremor gleich stark ausgeprägt)
- monosymptomatischer Ruhetremor

Nicht-motorische Symptome

Bis zu 99% der Patient*innen mit PD sind von nicht-motorischen Symptomen betroffen und entwickeln mit fortschreitender Erkrankung und steigender Lebenserwartung ein zunehmend breites Symptomspektrum²⁴. Nicht-motorische Symptome können den motorischen Symptomen als Frühzeichen der Erkrankung um Jahre vorausgehen. Solche Frühzeichen können neuropsychiatrische Symptome wie depressive Verstimmung, vegetative Störungen wie Obstipation und Hyperhidrose, sensorische Symptome wie Hyposmie oder kognitive Beeinträchtigungen und Schlafprobleme sein²⁵. Gerade für die Diagnose von PD im Früh- und Prodromalstadium wird die nicht-motorische Symptomatik zunehmend als zentrales Element

angesehen (siehe Kapitel 2.1.5). Die große Bandbreite der nicht-motorischen Symptome ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Im Krankheitsverlauf dominieren zunehmend die nicht-motorischen Symptome das klinische Bild, besonders da für sie bis dato wenige therapeutische Möglichkeiten erforscht worden sind. Sie bestimmen maßgeblich die Lebensqualität der Patient*innen: insbesondere Depressionen, welche bei 35% der Patient*innen mit PD auftreten²⁶, eine unvollständige Darmentleerung, Angst, Insomnie sowie Störungen des Gedächtnisses und der Konzentration werden als größte Belastung empfunden^{16,27}. In Kapitel 2.2 werden die kognitiven Symptome in Form von leichten kognitiven Störungen (engl. Parkinson's disease-mild cognitive impairment, PD-MCI) und die Parkinson Demenz (engl. Parkinson's disease dementia, PDD) ausführlich thematisiert.

Tabelle 2. Überblick über die nicht-motorischen Symptome^{25,28}

Neuropsychiatrische und kognitive Symptome	Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt	Sensorische Symptome	Weitere
Frühe kognitive Beeinträchtigungen, Konzentrationsstörungen, Demenz, Angst, Anhedonie, Depression, Aufmerksamkeitsdefizit, Apathie, Visuelle Halluzinationen, Panikattacken, Verwirrung, Zwanghaftes/Repetitives Verhalten	Hypersalivation, Dysphagie, Übelkeit, Obstipation, Stuhl- und Harninkontinenz, Nykturie, Unvollständige Darmentleerung, Gewichtsschwankungen, Ageusie	Schmerz, Parästhesie, Geruchsstörungen /Hyposmie, Orthostatische Hypotension	Schlafstörungen (Insomnie, Tagesmüdigkeit, Restless Legs), Diplopie/ verschwommenes Sehen, Xerostomie, Hyperhidrose, Fatigue, Seborrhoe, Sexuelle Dysfunktion, Libidoverlust

2.1.5. Diagnostik

Die Diagnose PD erfolgt klinisch mittels einer ausführlichen Anamnese und neurologischen Untersuchung. Hierbei dienen die Diagnosekriterien der United Kingdom (UK) Parkinson's Disease Society Brain Bank von Hughes, Daniel et al.⁴ als Leitfaden: Zunächst wird untersucht, ob sich ein Parkinson-Syndrom mit der obligatorischen Bradykinese und den Leitsymptomen Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität diagnostizieren lässt. Daraufhin stellt sich die Frage, ob es bestimmte Ausschlusskriterien für PD wie z.B. frühere Schädel-Hirn Traumata oder die Einnahme von Neuroleptika gibt. Im dritten Schritt wird eruiert, ob prospektive positive Kriterien für PD vorliegen, wobei drei oder mehr für die definitive Diagnose PD erforderlich sind. Zu diesen Kriterien gehören ein unilateraler Beginn, ein Ruhetremor, eine Progression der Erkrankung, eine persistierende Seitenasymmetrie im Verlauf, ein sehr gutes Ansprechen auf Levodopa (L-Dopa), schwere L-Dopa-induzierte Dyskinesien, ein positiver L-Dopa-Effekt

für länger als 5 Jahre und/oder ein Krankheitsverlauf von über 10 Jahren⁴. Weiterhin sollten bei der Erstdiagnose von PD zum Ausschluss eines sekundären oder atypischen Parkinson-Syndroms diverse neurologische Zusatzuntersuchungen sowie eine Magnetresonanztomografie oder eine kraniale Computertomografie erfolgen⁵.

Neuere klinische Diagnosekriterien wie die der Movement Disorder Society (MDS) beziehen auch nicht-motorische Symptome wie z. B. die Hyposmie in die Diagnosestellung ein, um so eine höhere Spezifität bei der Diagnose von PD zu gewähren²⁹. Zusätzlich veröffentlichte die MDS Forschungskriterien zur prodromalen PD³⁰, welches als Anfangsstadium der PD zunehmend als diagnostische Kategorie anerkannt wird^{29,31}. Nach ihrer Aktualisierung 2019³² umfassen diese Kriterien unter anderem Schlafstörungen, Hyposmie, autonome Dysfunktionen wie z. B. Obstipation oder orthostatische Hypotonie, depressive Symptome und auch globale kognitive Beeinträchtigungen.

2.1.6. Therapie

Da es bisher noch keine kurativen, präventiven oder neuroprotektiven Therapieansätze für PD gibt, ist die Therapie rein symptomatisch zur langfristigen Erhaltung der Lebensqualität ausgerichtet. Neben der medikamentösen Therapie gibt es eine Vielzahl nicht-medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten. Dabei sind die Therapieentscheidungen stark stadien- und symptomabhängig.

Medikamentöse Therapie

Ziel der medikamentösen Therapie ist der Ausgleich des Neurotransmitter-Ungleichgewichts. Hierbei dient besonders der Dopaminmangel als Ansatzpunkt. Vor allem die motorische Symptomatik wird hierdurch verbessert. Das wohl bekannteste Mittel ist L-Dopa, eine Dopaminvorstufe mit günstigem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil, welches die Blut-Hirn-Schranke durchdringt und im Gehirn zu aktivem Dopamin umgewandelt wird³³. Weitere Wirkstoffgruppen der ersten Wahl sind Non-Ergot-Dopaminagonisten und Monoaminoxidase-B-Hemmer. Auch sie bewirken über verschiedene Ansatzpunkte eine Verstärkung der dopaminergen Mechanismen. Mittel der zweiten Wahl sind Amantadin, Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und Anticholinergika. Ihre Anwendung wird nur bei bestimmter Symptomatik oder als Kombinationstherapie empfohlen. Entgegen den früheren Empfehlungen, L-Dopa bei Patient*innen unter 70 erst im späteren Verlauf einzusetzen, soll nach den neuen S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN-S3)⁵ die Wahl des Medikaments abhängig vom Alter, von Komorbiditäten sowie von psychosozialen Faktoren erfolgen.

Im Gegensatz dazu sind die medikamentösen Therapieoptionen für nicht-motorische Symptome begrenzt. Für die PDD können Antidementiva verordnet werden (siehe Kapitel 2.2.2.). Bei depressiver Symptomatik wird von den DGN-S3⁵ neben Psychotherapie der Einsatz trizyklischer Antidepressiva oder selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

empfohlen. Auch für psychotische Symptome und Schlafstörungen gibt es Therapieempfehlungen, worauf an dieser Stelle nicht näher eingegangen wird.

Nicht-medikamentöse Therapie

Nicht-medikamentöse Therapieverfahren finden mit ihrem breiten Spektrum an invasiven und nicht-invasiven Therapiemöglichkeiten in allen Stadien von PD Anwendung und zunehmende Beachtung. Sie werden individuell an den oder die Patient*in angepasst, helfen die Lebensqualität zu verbessern und können einen positiven Einfluss auf den Erkrankungsverlauf haben³⁴.

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) ist die wohl bekannteste invasive Therapieoption. Bei dem stereotaktischen, neurochirurgischen Eingriff werden stimulierende Elektroden in den Nucleus subthalamicus (seltener in den Thalamus oder Globus pallidus internus) eingesetzt, was wie auch die medikamentöse, dopaminerge Therapie auf eine Verbesserung der motorischen Symptomatik abzielt. Besonders beim Auftreten motorischer Fluktuationen aufgrund langfristiger medikamentöser Therapie stellt die THS eine gute Therapieoption dar³⁴. Auch scheint die THS Einfluss auf nicht-motorische Symptome wie Schlaf- und Verhaltensstörungen zu haben. Ein frühzeitiger Einsatz aufgrund der besseren Wirksamkeit von THS gegenüber der medikamentösen Therapie wird zunehmend diskutiert³⁵.

Bei den nicht-invasiven Therapieformen stehen die aktivierende und die kognitive Therapie zur Verfügung³⁴. Der aktivierenden Therapie werden unter anderem Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie zugeordnet, welche von den DGN-S3⁵ zur supportiven Therapie motorischer Symptome empfohlen werden. Außerdem kommen PD-spezifische Bewegungsinterventionen, Tanzen, Musiktherapie, psychologische Interventionen etc. als aktivierende Therapien vielseitig zum Einsatz³⁴. Unter den kognitiven Therapien gewinnt das kognitive Training zunehmend an Bedeutung. Seine Rolle in der Behandlung und Prävention kognitiver Beeinträchtigungen und anderer Funktionen wird in Kapitel 2.3 beschrieben.

2.2 Kognitive Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson

Beeinträchtigungen der kognitiven Leistung gelten bei PD als ein häufig beobachtetes nicht-motorisches Symptom. Von subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen (engl. Subjective cognitive decline, SCD) bis zum Stadium der PDD kann bei PD die gesamte Bandbreite kognitiver Einschränkungen beobachtet werden³⁶. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über den Rückgang der kognitiven Leistung bei PD mit SCD als Beginn der kognitiven Beeinträchtigungen. Sie stellen für die Patient*innen, aber auch für die Angehörigen eine Beeinträchtigung der Lebensqualität dar und korrelieren mit höheren Mortalitätsraten bei Personen mit PD³⁷. Dabei präsentieren sich die kognitiven Defizite in sehr heterogener Weise, sowohl im Zeitpunkt des Auftretens als auch im klinischen Bild. Betroffen sind vor allem die exekutiven Funktionen, die Verarbeitungsgeschwindigkeit, das Gedächtnis, die

Aufmerksamkeit und die visuell-räumlichen Funktionen³⁸⁻⁴⁰. Im Prodromalstadium von PD treten Veränderungen der exekutiven Funktionen und der Gedächtnisfunktionen besonders häufig auf⁴¹. Risikofaktoren für kognitiven Abbau bei PD sind beispielsweise ein höheres Alter, das männliche Geschlecht, die Gesamtschwere der motorischen Symptome, Sprachstörungen, ein niedriger Bildungsstand oder das Vorhandensein von Depressionen⁴². Das folgende Kapitel beschreibt zunächst grob den Begriff Kognition und die spezifische Funktion des Arbeitsgedächtnisses (engl. working memory, WM), um danach auf die objektiven und die besonders in dieser Arbeit im Fokus stehenden subjektiven kognitiven Einschränkungen bei PD einzugehen.

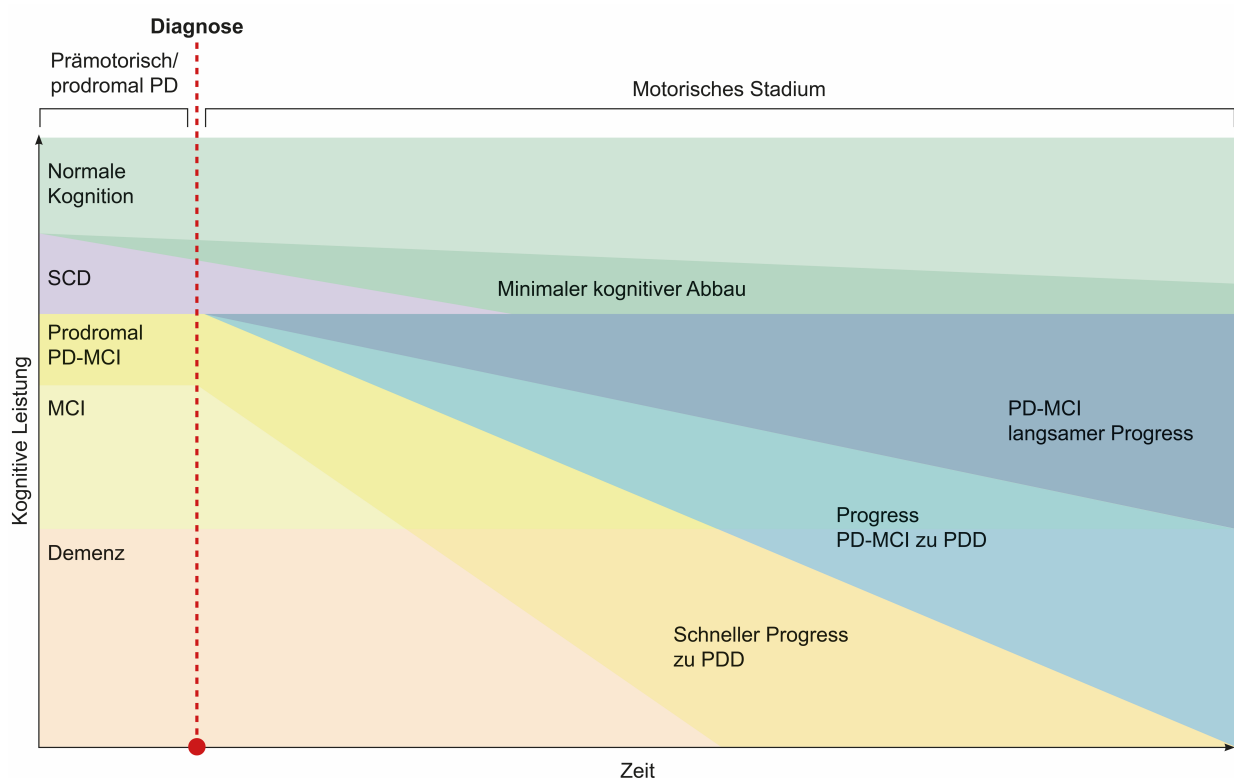


Abbildung 1. Rückgang der kognitiven Leistung bei PD, adaptiert nach Aarsland, Batzu et al.⁴²

Anmerkungen: PD = Morbus Parkinson; SCD = subjektive kognitive Beeinträchtigungen; MCI = leichte kognitive Beeinträchtigungen; PD-MCI = leichte kognitive Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit Morbus Parkinson; PDD = Parkinson-Demenz.

2.2.1. Kognition und Arbeitsgedächtnis

Kognition

Kognition ist ein Überbegriff für die Denkprozesse des Menschen und die Informationsverarbeitung im Gehirn sowie deren Ergebnisse. Dabei können diese Prozesse sowohl bewusst als auch unterbewusst ablaufen⁴³. Zur Charakterisierung und Klassifizierung der kognitiven Leistung werden in der neuropsychologischen Diagnostik unter anderem folgende kognitive Domänen unterschieden: Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, exekutive

Funktionen, visuell-räumliche und motorische Wahrnehmung sowie soziale Kognition. Innerhalb jeder Domäne gibt es Subdomänen, die sich auf einzelne Funktionsbereiche beziehen und durch neuropsychologische Testungen bewertet werden können⁴⁴. Abbildung 2 zeigt eine Übersicht über die kognitiven Domänen, abgeleitet von dem „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition“ (DSM-5)⁴⁵, einem Klassifikationssystem für psychische Störungen der American Psychiatric Association.

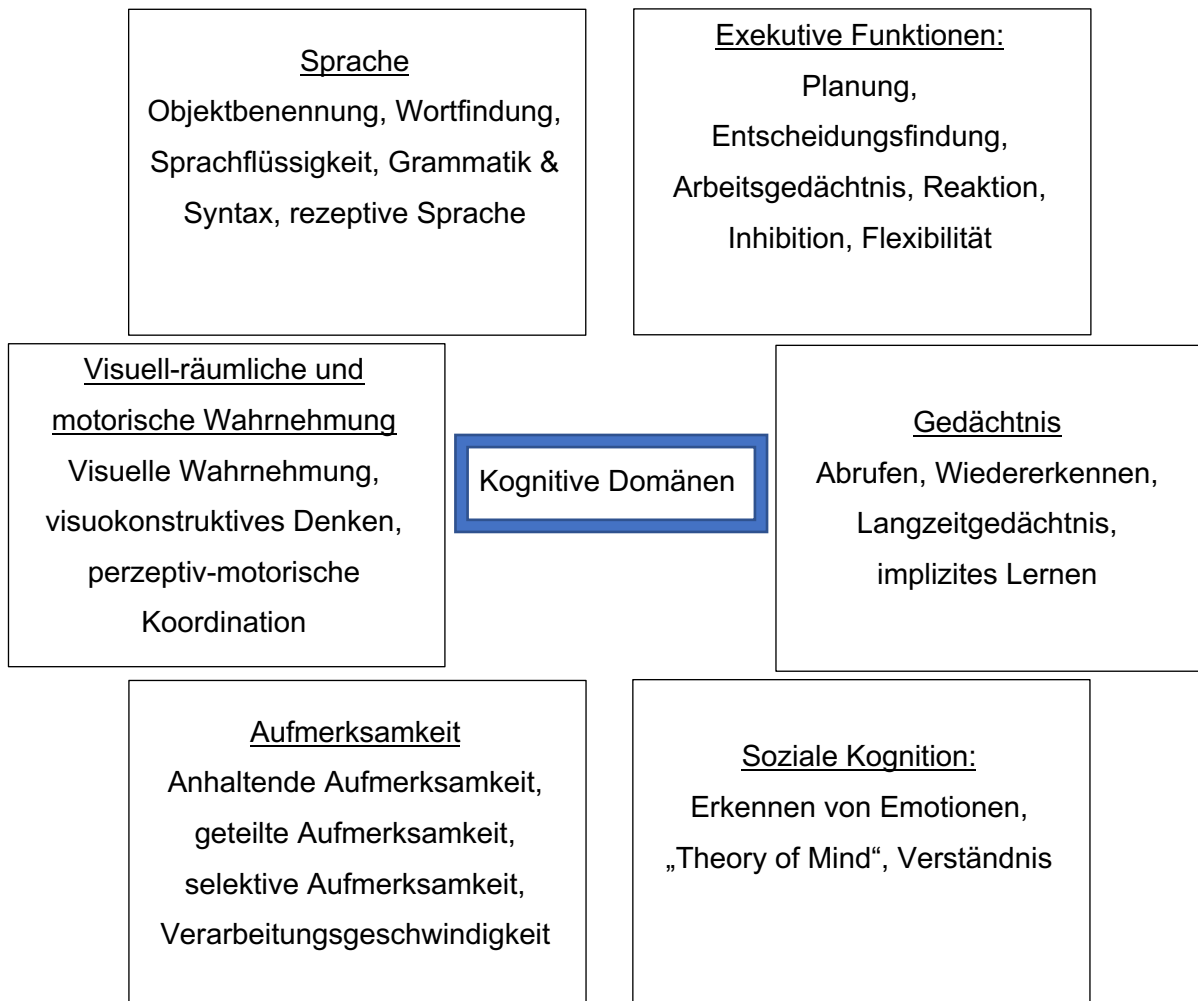


Abbildung 2. Kognitive Domänen nach DSM-5⁴⁵

Das Arbeitsgedächtnis

Über das WM gibt es viele Studien mit unterschiedlichen Ansätzen, Definitionen und Erklärungsmodellen. Im Allgemeinen ist das WM maßgeblich an zielgerichteten Verhaltensweisen beteiligt, für die Informationen behalten und manipuliert werden müssen⁴⁶. Es ist ein kapazitätsbegrenzt System, welches der kurzfristigen Speicherung, gleichzeitigen Verarbeitung, Manipulation und Verknüpfung von Informationen für diverse kognitive

Funktionen dient. Es dient z.B. dem Sprachverständnis, dem logischen Denken und dem Erinnerungsvermögen^{47,48}.

Das Mehrkomponentenmodell zum WM von Baddeley und Hitch⁴⁹ ist die wohl bekannteste Abhandlung über die Struktur der Informationsverarbeitung im WM. Ursprünglich bestehend aus 3 Komponenten wurde es im Jahr 2000 um eine vierte Komponente, den episodischen Puffer, ergänzt. Der visuell-räumliche Notizblock manipuliert und speichert vorübergehend räumliche und visuelle Informationen. Die phonologische Schleife speichert und verändert verbale Informationen. Der episodische Puffer verknüpft Informationen aus den anderen Speichersystemen und dem episodischen Langzeitgedächtnis. Die zentrale Exekutive dient der Kontrolle der Speichersysteme.

Das WM unterliegt einem komplexen Zusammenspiel neuronaler Netzwerke. Vor allem die frontostriatale Dopaminversorgung sowie die Aktivität im frontoparietalen Netzwerk scheinen für eine intakte WM-Leistung unerlässlich⁵⁰⁻⁵². Die „Gate-Keeper“-Theorie von McNab und Klingberg⁵³ beschreibt eine sogenannte frontostriatale Schleife zwischen dopaminergen Neuronen der Basalganglien und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC). Diese bewirkt eine Filterung und Selektion relevanter Informationen zur Speicherung im WM und leistet einen relevanten Beitrag zu interindividuellen Unterschieden in der WM-Kapazität. Die WM-Leistungen lassen sich unter anderem an der WM-Spanne und dem WM-Updating bemessen. Die WM-Spanne beschreibt die Speicherkapazität an Informationen. Es konnte beobachtet werden, dass die Stärke der Aktivierung des DLPFC in einem positiven Zusammenhang mit der Kapazität des WM steht⁵⁴. Das Updating beschreibt die kontinuierliche Aktualisierung und Manipulation der Informationen im Arbeitsspeicher und findet vor allem in den Basalganglien statt⁵⁵.

Die frühe und ausgeprägte Degeneration dopaminergener Neurone mit einer daraus folgenden Unterversorgung der frontostriatalen Hirnstrukturen wird mit dem frühen Auftreten von WM-Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit PD in Verbindung gebracht⁵⁰. Schon in frühen Krankheitsstadien konnten bei Patient*innen mit PD ohne kognitive Defizite kortikale Veränderungen in der funktionalen Konnektivität des WM-Netzwerks beobachtet werden, vor allem zwischen dem DLPFC und frontalen sowie parietalen Hirnregionen⁵⁶. Eine reduzierte Aktivität der „Gate-Keeper“ wird vor allem mit einer Beeinträchtigung der WM-Kapazität und des WM-Updating assoziiert^{57,58}.

2.2.2. Objektive kognitive Beeinträchtigungen

Leichte kognitive Beeinträchtigungen

Das Stadium PD-MCI ist definiert als altersunüblicher kognitiver Abbau ohne Einschränkung der alltäglichen Funktionen⁵⁹. Bereits bei der Diagnose PD kann bei 10 % bis 32.9 % der Patient*innen mit PD bereits PD-MCI nachgewiesen werden^{40,60-63}. In einer aktuellen Metaanalyse zu PD-MCI⁶⁴ zeigte sich eine Prävalenz von 40 % mit einer Häufung in späteren

motorischen Krankheitsstadien. Patient*innen mit PD-MCI wiesen hierbei ein höheres Alter, weniger Bildungsjahre, eine längere Krankheitsdauer, einen stärkeren Medikamentenbedarf, eine schwerere motorische, depressive und ängstliche Symptomatik sowie eine schlechtere Lebensqualität im Vergleich zu Patient*innen mit PD ohne PD-MCI auf⁶⁴.

Pathophysiologisch scheint die Hauptursache für PD-MCI der Untergang dopaminerger frontostriataler Strukturen zu sein⁶⁵. Die diffusen Ablagerungen von Lewy-Bodys, aber auch weitere neuropathologische Veränderungen wie Neurotransmitter-Defizite, eine kortikale oder limbische Neurodegeneration oder genetische und metabolische Faktoren beeinflussen die kognitive Funktion und stehen im Zusammenhang mit der Entwicklung einer PDD^{36,66,67}.

PD-MCI gilt als Zwischen- oder Übergangsstadium von gesunder, alterstypischer Kognition zur PDD. Bei ca. 20 % der Patient*innen mit PD-MCI zeigt sich innerhalb von 3 Jahren ein Progress zur PDD⁶⁸. Allerdings kann sich das Stadium des PD-MCI auch stabil oder sogar rückläufig hin zur unauffälligen Kognition verhalten⁶⁷. Die 2012 veröffentlichten Diagnosekriterien der MDS Task Force⁵⁹ dienen der frühzeitigen Detektion von PD-MCI, um dem Fortschreiten zur PDD entgegenwirken zu können. Hierbei wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

Einschlusskriterien:

- Diagnose PD nach den Kriterien der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank⁶⁹
- Allmähliche Verschlechterung der kognitiven Funktionen, beobachtet entweder von dem oder der Patient*in selbst oder einem Angehörigen oder Arzt
- Kognitive Defizite erfasst durch neuropsychologische Tests oder Skalen für globale kognitive Fähigkeiten

Level II:

- Zwei Tests innerhalb jeder der fünf kognitiven Domänen Arbeitsgedächtnis, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, exekutive und visuell-räumliche Funktionen
- Beeinträchtigungen bei mindestens zwei neuropsychologischen Tests in einer kognitiven Domäne oder bei einem Test in zwei verschiedenen kognitiven Domänen
- Beeinträchtigungen bei neuropsychologischen Tests nachgewiesen durch eine Testleistung mit etwa 1 bis 2 Standardabweichungen unter den entsprechenden Normen oder einer signifikante Verschlechterung bei seriellen kognitiven Tests oder gegenüber dem geschätzten prämorbidem Niveau
- Keine Beeinträchtigung der Selbstständigkeit durch kognitive Defizite, jedoch können kognitive Defizite zu Schwierigkeiten bei komplexen funktionellen Aufgaben führen

Ausschlusskriterien:

- Diagnose PDD nach den Kriterien der MDS Task Force⁷⁰
- Andere Erklärungen für kognitive Defizite (z.B. Schlaganfall, Schädel-Hirn-Traumata, Delir, schwere Depression)
- Andere PD-assoziierte Komorbiditäten, welche Einfluss auf die kognitive Testung haben können (z. B. Psychose, Depression, Angststörungen)

Da eine umfassende Abklärung des PD-MCI mit neuropsychologischen Tests nicht immer möglich ist, wurden zwei Level der Diagnosekriterien entworfen. Hierbei ist Level I eine abgekürzte Version der Level-II-Diagnostik mit geringerer diagnostischer Sicherheit. Neben neuropsychologischer Testung ist ebenso eine Abklärung der Stimmung, des Verhaltens, des Schlafes und der funktionellen Fähigkeiten von Bedeutung, da auch sie Einfluss auf die Kognition und die Lebensqualität haben können⁶⁷.

Trotz der großen Prävalenz und des negativen Einflusses auf die Lebensqualität^{64,71} gibt es einen Mangel an evidenzbasierten Therapiemöglichkeiten für PD-MCI. Der Einsatz von Medikamenten, die primär zur Behandlung der Alzheimer-Demenz (AD) ausgelegt sind, zeigt keinen großen Nutzen⁷². Daher sind nicht-medikamentöse Interventionen, besonders physisches und kognitives Training, verheißungsvolle Therapieoptionen zur Verbesserung oder sogar Prävention und Verzögerung von PD-MCI⁷³. Studien legen nahe, dass sowohl physisches als auch kognitives Training eine signifikante Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses, des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktionen und der Verarbeitungsgeschwindigkeit bewirken⁷³⁻⁸⁰.

Parkinson-Demenz

Im Verlauf der Erkrankung entwickeln bis zu 75 % der Erkrankten nach 10 Jahren eine PDD⁸¹. PD-MCI, ein höheres Alter, starke motorische Symptome und visuelle Halluzinationen gelten als Risikofaktoren⁸². Die Diagnosekriterien der MDS Task Force⁷⁰ definieren das demenzielle Syndrom als kognitive Beeinträchtigung in mehr als einer Domäne, welche sich erst nach der Diagnose PD entwickelt und unabhängig von den motorischen Symptomen zu einer Beeinträchtigung im alltäglichen Leben führt. Ein progredienter Verlauf ist typisch, das Ansprechen auf dopaminerge Medikamente vermindert²⁸. Als medikamentöse Therapeutika für die PDD werden Rivastigmin oder Donepezil empfohlen – Antidementiva, welche über eine reversible Hemmung der Acetylcholinesterase einen Anstieg von Acetylcholin im synaptischen Spalt bewirken⁵. Die Wirkung kognitionsfördernder Medikamente bei PDD ist rein symptomatisch. Insbesondere weil die Möglichkeiten der medikamentösen Behandlung kognitiver Störungen bei Patient*innen mit PD limitiert sind, haben nicht-medikamentöse Behandlungsansätze, z.B. kognitives Training, große Aufmerksamkeit erhalten, da sie das

Potenzial bergen, das Fortschreiten kognitiver Beeinträchtigungen im Rahmen von PD-MCI und PDD zu verzögern oder sogar zu verhindern³⁶.

2.2.3. Subjektive kognitive Beeinträchtigungen

SCD im Zusammenhang mit PD ist ein noch weitgehend unerforschtes Themenfeld. Oft werden im Englischen wie im Deutschen uneinheitliche Namen für subjektive kognitive Beeinträchtigungen wie „subjektive kognitive Einschränkungen“ (engl. „subjective cognitive impairment“), „subjektiver kognitiver Rückgang“ (engl. „subjective cognitive decline“) oder „subjektive Gedächtnisbeschwerden“ (engl. „subjective memory complaints“) benutzt. In dieser Arbeit findet fortan die Bezeichnung SCD Verwendung, womit auch die anderen Bezeichnungen gemeint sein sollen.

Erkenntnisse zu SCD entstanden bislang vor allem aus Forschungsarbeiten und Beobachtungen bei AD. Die 2012 gegründete „Subjective Cognitive Decline Initiative“ (SCD-I) formulierte 2014 erstmals eine standardisierte Definition und Kriterien für SCD⁸³. Die Kriterien beziehen sich zwar auf SCD bei AD, werden jedoch auch für die allgemeine Definition von SCD anderen Ursprungs verwendet.

Einschlusskriterien:

- Selbst erlebte anhaltende Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zu einem zuvor normalen kognitiven Status und ohne Zusammenhang mit einem akuten Ereignis
- Normale alters-, geschlechts- und bildungskorrigierte Leistung bei standardisierten kognitiven Tests, die zur Klassifizierung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) oder prodromaler AD verwendet werden.

Ausschlusskriterien:

- Leichte kognitive Beeinträchtigung, prodromale AD oder Demenz
- Kann durch eine psychiatrische oder neurologische Erkrankung (außer AD), eine medizinische Störung, Medikamente oder Substanzkonsum erklärt werden

Die zugrunde liegenden Prozesse des SCD können unterschiedlichster Ätiologie sein. In den meisten Fällen ist der physiologische Alterungsprozess die wahrscheinlichste Ursache⁸⁴. Bei Erkrankungen wie Diabetes, Schilddrüsenfunktionsstörungen etc. und Medikamenten sind Einflüsse auf die Kognition bekannt. Vor allem neurodegenerative Erkrankungen wie AD und PD können zu einer Abnahme der kognitiven Leistung führen (siehe Kapitel 2.2.2.). Auch können psychiatrische Erkrankungen die Kognition beeinträchtigen, besonders Depressionen, Angst- und Schlafstörungen. Allerdings stellt sich vor allem bei leichten depressiven

Symptomen oder Angstzuständen die Frage, ob SCD wirklich Folge oder eventuell selbst Ursache der Symptomatik ist⁸⁵.

Da die Ursachen für SCD sehr vielfältig sein können, zeigt sich SCD ebenso vielfältig im Verlauf. Es wird vermutet, dass Personen mit SCD ein erhöhtes Risiko haben, MCI und folgend eine Demenz zu entwickeln⁸⁶. In der Metaanalyse von Mitchell, Beaumont et al.⁸⁷ wurde beobachtet, dass über einen Zeitraum von 4 Jahren 24.4 % der Personen mit SCD in ein MCI und 10.9 % in eine Demenz übergehen, verglichen mit 4.6 % der Personen ohne SCD. Insbesondere ein niedrigerer kognitiver Status, ein höheres Alter sowie das Auftreten von SCD innerhalb weniger Jahre gehen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Demenz einher^{88,89}. Von der SCD-I⁸³ wurden folgende SCD-plus-Merkmale formuliert, welche ein besonderes Risiko für einen objektiven kognitiven Abbau oder eine präklinische AD darstellen:

- Subjektive Verschlechterung des Gedächtnisses, eher als in anderen Bereichen der Kognition
- Beginn des SCD innerhalb der letzten 5 Jahre
- Alter bei Auftreten von SCD \geq 60 Jahre
- Sorgen im Zusammenhang mit SCD
- Gefühl, schlechter zu sein als andere in der gleichen Altersgruppe
- Bestätigung des kognitiven Abbaus durch einen Informanten
- Konstantes SCD über einen längeren Zeitraum*
- Aufsuchen von medizinischer Hilfe aufgrund von SCD*
- Vorhandensein des APOE- ϵ 4-Genotyps (genetischer Risikofaktor für AD)
- Biomarker-Nachweis für AD (definiert präklinische AD)

* vorgeschlagen von Jessen, Amariglio et al.⁸⁴ als Ergänzung zu den ursprünglichen SCD-plus-Merkmalen

SCD kann sich allerdings auch vollständig zurückbilden oder ohne Progress anhalten, wofür in diesem Fall meist der normale Alterungsprozess verantwortlich ist⁸⁴.

Schon bevor kognitive Einschränkungen objektiv gemessen werden können, kann SCD ein Prädiktor für MCI und Demenz in sehr frühen Stadien sein⁹⁰. Besonders für Personen mit hohem Bildungsniveau scheint SCD hierbei ein aussagekräftiger Prädiktor zu sein⁹¹. Die Detektion von SCD ist daher von besonderem Wert, allerdings mangelt es an einheitlichen Testsystemen und Cut-off-Werten zur Beurteilung des Schweregrades. Die SCD-I untersuchte 34 Selbstbeurteilungsmaße mit 640 kognitiven Selbstbeurteilungssitems und verfasste hieraus einen Aufruf und Empfehlungen zur Vereinheitlichung und Zusammenführung der Messinstrumente⁹².

Subjektive kognitive Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson

Auch bei PD tritt SCD oft in Erscheinung, jedoch sind Erkenntnisse zu SCD bei PD bis dato rudimentär. Die Häufigkeitsangaben variieren zwischen 16.6 %⁹³ und 60 %⁹⁴. Dabei stellt sich die Frage, ob SCD bei PD Auswirkungen auf die objektiven kognitiven Funktionen hat und als Risikofaktor oder auch Prädiktor für die Entwicklung von PD-MCI und PDD gesehen werden kann. Zur Beantwortung dieser Frage gibt es wenige Studien mit unterschiedlichen Ansätzen und Ergebnissen. Einerseits konnten AIDakheel, Gasca-Salas et al.⁹⁵ weder eine Assoziation zwischen SCD bei PD und PD-MCI noch einen Zusammenhang zwischen SCD bei PD und einem kognitiven Rückgang im Laufe der Zeit feststellen. Andererseits wird in vielen Studien von einem Zusammenhang zwischen SCD und objektiven kognitiven Einschränkungen (PD-MCI und PDD) ausgegangen^{93,96-100}.

Die Langzeit-Follow-up-Studie von Galtier, Nieto et al.¹⁰⁰ untersuchte SCD bei PD und dessen Zusammenhang mit der Entwicklung von PDD über einen Zeitraum von 7.5 Jahren. Die Konversion zu einer klinisch diagnostizierten PDD wurde bei 50 % der Patient*innen mit PD-MCI, bei 33.3 % der Patient*innen mit SCD bei PD und bei 14.3 % der Patient*innen ohne subjektive und objektive kognitive Beschwerden beobachtet. Damit bestätigten sie die Vermutung, dass SCD als Risikofaktor für kognitiven Abbau bei PD gewertet werden kann. Die Studie konnte außerdem aufzeigen, dass vor allem SCD in den kognitiven Domänen Gedächtnis und Sprache Prädiktor für eine PDD zu sein scheint. Auch Hong, Sunwoo et al.⁹⁷ stellten mit einem Beobachtungszeitraum von 2.4 Jahren fest, dass SCD bei kognitiv unbeeinträchtigten Patient*innen mit PD ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von PD-MCI ist und Prädiktor für zukünftige kognitive Verschlechterung sein kann. Zudem zeigten in der Studie Patient*innen mit SCD bei PD im Vergleich zu Patient*innen ohne SCD eine schnellere Verschlechterung der sprachlichen bzw. semantischen Fähigkeiten und der visuell-räumlichen Funktionen. Die bisher größte Studie zu SCD bei PD bei Patient*innen ohne objektive kognitive Einschränkungen von Purri, Brennan et al.⁹⁹ unterstützte ebenfalls die Vermutung. SCD bei PD und schlechtere kognitionsbezogene funktionelle Fähigkeiten wurden als mögliche empfindliche Indikatoren für den Beginn kognitiven Verfalls gesehen.

Der Unterschied zwischen SCD bei PD isoliert und im Zusammenhang mit PD-MCI wurde von Baschi, Nicoletti et al.⁹⁴ untersucht. Hierbei stellten sie die Behauptung auf, dass den beiden Formen von SCD bei PD verschiedene Mechanismen zugrunde liegen. Isoliertes SCD stellt eine subjektive Reaktion auf die Krankheit dar und ist mit dem Vorhandensein von Angst assoziiert. Hingegen bildet SCD bei PD-MCI die motorische Progression und Behinderung im Krankheitsverlauf ab. Eine weitere Untersuchung in Form von Langzeitstudien wurde von den Autoren empfohlen. Außerdem wurde in zwei Studien von Hong et al. beobachtet, dass SCD bei PD mit der krankheitsbedingten kortikalen Ausdünnung gekoppelt ist^{101,102}. Es scheint, dass SCD eine frühe Manifestation zugrunde liegender pathologischer Veränderungen bei PD

darstellen kann. Besonders in den kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, Sprache und visuell-räumliche Funktionen zeigten sich in den Studien Beeinträchtigungen^{101,102}.

Barbosa, Mendonça et al.¹⁰³ argumentierten, dass viel mehr der Schweregrad als das alleinige Vorhandensein von SCD mit der Diagnose PDD assoziiert ist und dass bei Patient*innen ohne objektive kognitive Beschwerden SCD eher durch depressive Symptomatik als durch objektive kognitive Beeinträchtigungen erklärt werden kann. Allgemein wird die Korrelation zwischen depressiver Symptomatik und SCD bei PD wie auch bei der AD vermehrt diskutiert. Lehrner, Moser et al.⁹³ stellten fest, dass sich SCD bei PD verstärkt bei Personen mit depressiver Symptomatik zeigt und SCD im direkten Zusammenhang mit dem kognitiven Status und Depressionen steht. Auch Santangelo, Vitale et al.¹⁰⁴ beobachteten, dass leichte depressive Symptome mit SCD bei PD verbunden sind und das Wohlbefinden der Patient*innen beeinträchtigen. Dujardin, Duhamel et al.¹⁰⁵ stellten die Vermutung auf, dass sich die Patient*innen mit kognitiven Beschwerden mehr Sorgen über ihre Situation im Allgemeinen und ihren kognitiven Status machen und es daher auch eher zur Entwicklung einer depressiven Symptomatik kommt als bei Personen ohne kognitive Beschwerden. Demgegenüber konnte eine erst kürzlich veröffentlichte Studie zu neuronalen Korrelaten und Determinanten von SCD bei PD von Ophay, Krohm et al.¹⁰⁶ eine stärkere depressive Symptomatik als unabhängigen Prädiktor für SCD bei PD identifizieren.

In den Studien wurden allerdings zur Detektion von SCD keine einheitlichen Testinstrumente verwendet und sich oft ausschließlich auf die kognitive Gedächtnisdomäne konzentriert. Dies hat den Grund, da besonders bei SCD im Zusammenhang mit AD eine Abnahme der Gedächtnisfunktionen als Risikofaktor gilt⁸³. Jedoch unterscheiden sich die kognitiven Beeinträchtigungen von PD und AD. Studien konnten beobachten, dass subjektive kognitive Beschwerden bei Patient*innen mit PD vermehrt in den Domänen Aufmerksamkeit, Sprache, exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit und eher weniger in der Gedächtnisdomäne auftreten^{107,108}. Daher besteht die Gefahr, mit Testinstrumenten, die nur auf SCD bei AD abgestimmt sind, die Häufigkeit von SCD bei PD zu unterschätzen¹⁰⁰.

2.3 Kognitive Trainingsoptionen

2.3.1. Kognitives Training

Kognitives Training gehört neben der kognitiven Rehabilitation, der kognitiven Stimulation und der Reminiszenztherapie zu den kognitiven Interventionen, deren gemeinsames Ziel es ist, mittels kognitiver Übungen eine Beeinflussung und Aktivierung der kognitiven Funktionen zu erreichen^{34,109}. Hierbei steht beim kognitiven Training besonders die spezifische Förderung kognitiver Domänen und Fertigkeiten im Fokus, während sich die kognitive Rehabilitation eher auf den Erhalt und die kognitive Stimulation auf die allgemeine, globale Verbesserung kognitiver Funktionen konzentrieren¹¹⁰.

Das Prinzip des kognitiven Trainings beruht auf der angeleiteten, regelmäßigen und routinemäßigen Durchführung von spezialisierten, auf die verschiedenen kognitiven Domänen zugeschnittenen Trainingsaufgaben mit dem Ziel der Erhaltung und Verbesserung der kognitiven Funktionsfähigkeit in der jeweils trainierten kognitiven Domäne¹¹¹. Das Training kann unter den verschiedensten Rahmenbedingungen, wie z.B. in Form von Einzel- oder Gruppensitzungen und unsupervidiert oder angeleitet durch einen Therapeuten, durchgeführt werden. Hierbei können sich die Aufgaben mit unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden auf nur eine Domäne konzentrieren oder direkt auf mehrere kognitive Domänen abzielen. Es besteht die Möglichkeit, die Aufgaben sowohl im Papier- und Bleistiftformat als auch mittels computerisierter Programme zu absolvieren. Die Effekte des Trainings können mittels neuropsychologischer und kognitiver Tests gemessen werden, wobei sich positive Effekte des Trainings über eine Verbesserung oder zumindest den Erhalt bzw. langsameren Abbau kognitiver Leistung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (KG) zeigen können¹¹¹.

Kognitives Training bei Morbus Parkinson

Die Effekte von kognitivem Training bei PD wurden bereits in diversen Metaanalysen⁷⁴⁻⁷⁶ und mehreren systematischen Übersichtsarbeiten^{73,77,78,80,112} untersucht. Orgeta, McDonald et al.⁷⁶ untersuchten insgesamt sieben Studien zu kognitivem Training bei Patient*innen mit bereits bestehenden kognitiven Beeinträchtigungen wie PD-MCI oder PDD. Hierbei konnte keine Evidenz für signifikante positive Effekte durch kognitives Training bei Patient*innen mit PD-MCI oder PDD gefunden werden. Lediglich eine nicht-signifikante Verbesserung der globalen Kognition konnte aufgezeigt werden, ebenso wurden keine signifikanten Trainingseffekte in den einzelnen Domänen beobachtet. Im Gegensatz dazu stellten Lawrence, Gasson et al.⁷⁴ und Leung, Walton et al.⁷⁵ signifikante Effekte von kognitivem Training bei Patient*innen mit PD in frühen Krankheitsstadien und überwiegend ohne kognitive Beeinträchtigungen fest. Es zeigten sich vor allem signifikante Ergebnisse in den kognitiven Domänen Arbeitsgedächtnis, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit. Von besonderem Interesse ist hierbei, dass die signifikante Trainingseffekte in den kognitiven Domänen Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen auftraten, welche bei Patient*innen mit PD typischerweise früh beeinträchtigt sind^{40,41,63,110}. Auch konnten in der ersten Übersichtsarbeit über ausschließlich computergestütztes kognitives Training bei Patient*innen mit PD messbare Effekte insbesondere in den kognitiven Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit beobachtet werden⁸⁰.

Welche Auswirkungen kognitives Training auf andere Bereiche wie die Motorik, Lebensqualität oder Stimmung haben kann, ist noch nicht ausreichend geklärt¹¹². Während Einzelstudien beispielsweise positive Effekte auf depressive Symptome berichteten¹¹³, konnte die Metaanalyse von Leung, Walton et al.⁷⁵ keine signifikanten Trainingseffekte auf depressive

Symptome erkennen. Orgeta, McDonald et al.⁷⁶ fanden keine Evidenz für Trainingseffekte auf die Lebensqualität oder die Aufgaben des täglichen Lebens.

Generell bleiben viele Fragen hinsichtlich der Effekte und Mechanismen eines kognitiven Trainings auf Patient*innen mit PD offen, da die ausgewählten Trainingsmethoden, Kohorten und Studiendesigns sehr variieren und diverse Limitationen aufweisen⁷⁶.

2.3.2. Subjektive kognitive Beeinträchtigungen und kognitives Training

Untersuchungen zum Einfluss von kognitivem Training auf SCD zeigen heterogene Ergebnisse. Aufgrund vieler Limitationen wie unspezifischer Definitionen, uneinheitlicher Studiendesigns oder alleiniger Fokussierung auf die Gedächtnisfunktion sind die Aussagen widersprüchlich^{109,114,115}. Jedoch überwiegen die Hinweise auf positive Effekte von kognitivem Training auf SCD^{109,116-119}. Die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Smart, Karr et al.¹¹⁶ zeigte, dass nicht pharmakologische Behandlungen eine effektive Therapieoption für Patient*innen mit SCD sind und hierbei insbesondere kognitives Training Auswirkungen auf die objektiven kognitiven Funktionen haben kann. Hierdurch bietet sich die Gelegenheit in den frühesten Stadien des pathologischen kognitiven Verfalls noch vor klinisch relevanten Symptomen zu intervenieren¹¹⁶.

Gavelin, Lampit et al.¹⁰⁹ fassten in einer systematischen Übersichtsarbeit zu kognitionsorientierten Behandlungen bei älteren Erwachsenen mehrere Übersichtsarbeiten zusammen, welche subjektive kognitive Ergebnisse nach kognitivem Training diskutierten. Die Übersichtsarbeiten, welche die Effekte von kognitivem Training auf SCD bei gesunden älteren Erwachsenen behandelten, wiesen diverse Ergebnisse auf. Während Bhome, Berry et al.¹²⁰ und Metternich, Kosch et al.¹¹⁵ keinen signifikanten Effekt von kognitivem Training auf SCD fanden, konnten sowohl Hudes, Rich et al.¹²¹ als auch Kelly, Loughrey et al.¹²² signifikante Effekte auf die subjektive Gedächtniswahrnehmung feststellen. Im Zusammenhang mit MCI konnten positive Auswirkungen von gemischten kognitionsorientierten Behandlungen auf die subjektive Beurteilung der Kognition aufgezeigt werden¹²³, bei einer Demenzerkrankung fanden sich keine signifikanten Auswirkungen auf die subjektive Kognition¹²⁴. Als Limitation für die Aussagekraft der Ergebnisse merkten Gavelin, Lampit et al.¹⁰⁹ allerdings an, dass die methodische Qualität der genannten Übersichtsarbeiten sehr unterschiedlich war.

Eine erst kürzlich von Hong, Lee et al.¹¹⁷ veröffentlichte Studie untersuchte über einen Zeitraum von 3 Monaten die Auswirkungen von kognitivem Training auf ältere Menschen mit SCD. Besonders in dem verbalen Gedächtnis, den exekutiven Funktionen, der Lebensqualität und der Stimmung konnten Verbesserungen nachgewiesen werden. Jedoch wurden keine Follow-up Daten erhoben.

In Bezug auf computerisiertes kognitives Training konnten Kalbe, Bintener et al.¹¹⁸ in einer randomisierten, kontrollierten Pilotstudie zu computerisiertem kognitivem Training bei gesunden älteren Erwachsenen beobachten, dass wenig SCD prädiktiv für kognitive Gewinne

in kognitiven Domänen sein kann. Personen mit SCD zeigten demnach geringere Trainingseffekte nach kognitivem Training, wobei sie vermuteten, dass SCD mit einer reduzierten kognitiven Plastizität einhergeht¹¹⁸. Pereira-Morales, Cruz-Salinas et al.¹¹⁹ stellten in ihrer Studie zu computerisiertem kognitivem Training bei älteren Menschen mit SCD fest, dass kognitives Training von moderater Intensität zu signifikanten Verbesserungen des kognitiven und psychischen Wohlbefindens führen kann.

2.3.3. Arbeitsgedächtnistraining

Zu den häufigsten und frühesten kognitiven Beeinträchtigungen bei PD zählen, neben Beeinträchtigungen anderer exekutiver Funktionen, Beeinträchtigungen des WM. In der aktuellen Forschung besteht großes Interesse an kognitionsbasierten Interventionsverfahren mit ihren Effekten und Mechanismen. Es stellt sich die Frage, welche Auswirkungen gezieltes Arbeitsgedächtnistraining (engl. working memory training, WMT) auf die kognitive Leistung und andere Funktionen hat.

WMT ist das gezielte Training der WM-Leistung. Entgegen der früheren Meinung, dass die WM-Kapazität begrenzt sei, konnten diverse Studien beweisen, dass durch gezieltes WMT der Umfang und die Effizienz des WM bei unterschiedlichen Patient*innengruppen gesteigert werden können^{48,51,52,125-129}. WMT scheint zu Modulationen in wichtigen Schaltstellen des dopaminergen Systems und somit zu einer gesteigerten WM-Leistung zu führen, sowohl bei Gesunden als auch bei verschiedenen Patient*innengruppen^{48,51,126,127,130-132}. Durch den Einfluss von gezieltem WMT kann die Leistung des dopaminergen Systems^{127,131} und die striatale Aktivität¹²⁹ gesteigert werden. Dabei korreliert eine gesteigerte Dopaminausschüttung mit einer verbesserten Updating-Funktion¹³⁰. WMT bewirkt eine Zunahme der neuronalen Plastizität in Teilen der Basalganglien, dem DLPFC und anderen frontalen Regionen und der Pars compacta der Substantia nigra¹³². Eine Aktivitätssteigerung im präfrontalen Kortex und eine stärkere Konnektivität zwischen dem präfrontalen Kortex und anderen Hirnregionen konnte in Verbindung mit WMT gebracht werden. Vor allem in den kortikalen Hirnregionen, die visuell-räumliche Informationen im WM verarbeiten und für die räumlich selektive Aufmerksamkeit zuständig sind, fanden sich neuronale Veränderungen nach WMT⁵². Auch auf andere Hirnregionen scheint gezieltes WMT einen Einfluss zu haben. Ein Zusammenhang zwischen der Verbesserung der WM-Leistung durch WMT und einer Zunahme der Aktivität in frontalen und parietalen Hirnregionen wurde beobachtet¹²⁸.

Die Annahme, dass das WM mit der Leistung anderer kognitiver Funktionen zusammenhängt⁵¹, konnte durch die Metaanalysen von Karbach und Verhaeghen² und Weicker, Villringer et al.⁴⁸ unterstützt werden. Sie beobachteten, dass WMT neben sogenannten Nah-Transfereffekten, also Effekten in trainierten und nicht-trainierten WM-Bereichen, zudem schwache Fern-Transfereffekte in anderen kognitiven Bereichen hervorbringen kann, insbesondere bei gesunden älteren Patient*innen. Weicker, Villringer et

al.⁴⁸ zeigten neben starken direkten Trainingseffekten vor allem kleine Fern-Transfereffekte im logischen Denken und der Intelligenz, der Aufmerksamkeit und den exekutiven Funktionen sowie in der Verarbeitungsgeschwindigkeit auf. Auch in der Metaanalyse von Au, Sheehan et al.¹³³ konnte WMT positive Effekte in wichtigen kognitiven Funktionen, genauer der fluiden Intelligenz, herbeiführen.

Im Gegensatz dazu stellte die Re-Analyse von Melby-Lervåg, Redick et al.¹³⁴ die Ergebnisse von Karbach und Verhaeghen² und Au, Sheehan et al.¹³³ in Frage und sah keinen Beweis dafür, dass WMT allgemeine kognitive Vorteile schafft. In einer von Au, Buschkuhl et al.¹³⁵ verfassten Antwort auf die Kritik wurde die Re-Analyse diskutiert und sich hinter die ursprüngliche Argumentation von Au, Sheehan et al.¹³³ gestellt. Die anschließend veröffentlichte breit angesetzte Metaanalyse von Melby-Lervåg, Redick et al.¹³⁴ bestätigte zwar das Auftreten von Nah-Transfereffekten vor allem im verbalen und visuell-räumlichen WM, jedoch wurde das Auftreten von Fern-Transfereffekten nach WMT weiterhin angezweifelt. Sie kritisierten, dass WMT-Programme zwar kurzzeitige Effekte auf kognitive Fähigkeiten haben, diese Effekte jedoch nicht auf kognitive Fähigkeiten der „realen Welt“ bezogen werden können¹³⁴.

Neuere Metaanalysen zu den Effekten von WMT bei gesunden älteren Erwachsenen demonstrieren erneut, dass die Evidenz für zuverlässige Fern-Transfereffekte weiterhin nicht eindeutig ist. Sala, Aksayli et al.¹³⁶ untersuchten 39 Studien und berichteten über starke direkte Trainingseffekte und kleine Nah-Transfereffekte für das WM, jedoch konnten sie kaum Fern-Transfereffekte nachweisen. Auch Teixeira-Santos, Moreira et al.¹³⁷ konnten nur in 1 von 24 untersuchten Studien Fern-Transfereffekte beim logischen Denken finden. Direkte Trainingseffekte wurden für das verbale und das visuell-räumliche WM beobachtet, wobei zum Follow-up nur die verbalen WM-Effekte erhalten blieben. Die aktuelle systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Hou, Jiang et al.¹³⁸ untersuchte als erste Metaanalyse 22 Studien zu den langfristigen Effekten von WMT bei gesunden älteren Erwachsenen mit Follow-up-Zeiträumen von 3 bis 18 Monaten. Hierbei zeigten sich leichte bis moderate Nah-Transfereffekte für die WM-Komponenten Maintenance (dt. Aufrechterhaltung), Updating, Shifting (dt. mentale Verlagerung) und Inhibition. Auch konnten zwar kleine, aber signifikante Fern-Transfereffekte sowohl beim logischen Denken und der Intelligenz als auch bei der Verarbeitungsgeschwindigkeit gefunden werden.

Bezüglich der Auswirkungen von WMT auf SCD zeigen sich ebenfalls uneinheitliche Forschungsergebnisse. Studien konnten beobachten, dass Patient*innen mit SCD von WMT profitieren^{139,140}, was von Brehmer, Westerberg et al.¹⁴⁰ als Fern-Transfereffekte des Trainings eingeordnet wurde. Demgegenüber stellten andere Studien keinen Trainingseffekt auf SCD fest^{141,142}. Generell ist sich die Forschung einig, dass es einheitlichere und langfristige Daten zu den WMT-Effekten, insbesondere den Fern-Transfereffekten benötigt.

Arbeitsgedächtnistraining bei Patient*innen mit Morbus Parkinson

Erkenntnisse zu WMT bei PD sind gering, trotz überzeugender Belege für die Wirkung von WMT und der besonderen Anfälligkeit des WM bei PD. Die Studie von Fellman, Salmi et al.¹⁴³ untersuchte die Effektivität eines computergestützten WMT über einen Zeitraum von 8 Wochen. Die Trainingsaufgaben waren hauptsächlich auf die Updating-Funktion des WM ausgerichtet. Sie beobachteten, dass WMT bei Patient*innen mit leichtem und moderatem PD die WM-Leistung in einem ähnlichen Level verbessern kann wie bei gesunden älteren Menschen. Hierbei zeigten sich Trainingseffekte vor allem in den Updating-Trainingsaufgaben sowie bei untrainierten WM-Aufgaben, welche ähnlich den trainierten Aufgaben waren. Darüber hinaus zeigten sich sinkende Depressionswerte in der Trainingsgruppe. Jedoch wurde der initiale kognitive Status nur über Telefoninterviews erhoben, sodass Schlussfolgerungen über die Trainingseffekte bei bestimmten Patient*innengruppen mit PD mit Vorsicht betrachtet werden müssen.

In der zweiteiligen Machbarkeits- und Einzelsubjektstudie von Walton, Domellöf et al.¹⁴⁴ zeigte sich, dass ein WM-Updating-Training für Patient*innen mit PD durchführbar ist und Veränderungen in den Bereichen Kognition und funktionelle Gehirnreaktion vor allem im Striatum und dem frontoparietalen Netzwerk auftreten können. Auch konnten eine kürzere Einsetzlatenz und flüssigere zielgerichtete Bewegungen der oberen Gliedmaßen beobachtet werden. Dies unterstützt die Vermutung, dass kognitives Training positive Effekte auf die motorischen Dysfunktionen, insbesondere das Freezing of Gait (siehe Kapitel 2.1.5), haben kann¹⁴⁵, da die Basalganglien an der motorischen Kontrolle beteiligt sind.

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit wird auf Daten einer Studie zu WMT bei Patient*innen mit PD ohne kognitive Einschränkungen zurückgegriffen, aus der bereits vielversprechende Ergebnisse gewonnen werden konnten¹⁴⁶⁻¹⁴⁹. Ophey, Giehl et al.¹⁴⁸ fanden vor allem eine Verbesserung des verbalen WM zum Zeitpunkt des Follow-ups nach 3 Monaten. Sie schlussfolgerten, dass WMT bei Patient*innen mit PD mit noch keinen kognitiven Beeinträchtigungen eine wirksame Präventions- und Behandlungsoption gegen kognitiven Abbau sein kann. Auch stellten Giehl, Ophey et al.¹⁴⁷ fest, dass Patient*innen mit PD ohne kognitive Beeinträchtigungen, jedoch mit einer verminderten WM-Leistung von einem WMT zu Hause profitieren können. Dass es einen Zusammenhang zwischen individuellen Charakteristika und dem Ansprechen auf WMT gibt, wurde außerdem von Ophey, Rehberg et al.¹⁴⁹ unterstützt. Um von WMT zu profitieren, brauche es einerseits „Raum für Verbesserungen“ wie z. B. indiziert durch einen niedrigeren kognitiven Status zu Beginn der Intervention und andererseits auch genügend „Hardware“ im Sinne kognitiver und (neuro)biologischer Reserven, operationalisiert z. B. durch ein jüngeres Alter oder höhere Intelligenz. Giehl, Ophey et al.¹⁴⁶ untersuchten außerdem erstmals die neuronalen Effekte von WMT bei PD. Sie beobachteten eine Abnahme aufgabenbezogener neuronaler Aktivität, was

als erhöhte neuronale Effizienz nach WMT interpretiert wurde. Dabei korrelierten die Aktivierungsveränderungen mit den Trainingsgewinnen.

Die zugrundeliegenden neuronalen Wirkmechanismen der Effekte von WMT sind noch nicht ausreichend geklärt. Auch wurde noch nicht ausreichend untersucht, welche Auswirkungen WMT auf nicht kognitive Bereiche bei PD haben kann. Noch keine Studie befasste sich bis dato mit den Auswirkungen speziell von WMT auf SCD bei PD.

2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die vorliegende Dissertation ist Teil der Studie „Computerisiertes Arbeitsgedächtnistraining bei Parkinson-Patient*innen ohne kognitive Beeinträchtigung: Kognitive und neurale Effekte sowie Prädiktion des Trainingsoutcomes“ unter der Leitung von Prof. Dr. Elke Kalbe der Abteilung für Medizinische Psychologie | Neuropsychologie & Gender Studies der Uniklinik Köln und Prof. Dr. Thilo van Eimeren der AG Multimodale Bildgebung neuronaler Netzwerke der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Uniklinik Köln.

Erst wenige Studien haben sich mit SCD bei PD auseinandergesetzt, obwohl gerade PD zu kognitiven Beeinträchtigungen führt und SCD als möglicher Prädiktor für objektive kognitive Beeinträchtigungen gesehen werden kann. Studien zu kognitivem Training bei SCD konnten bereits vielversprechende Ergebnisse aufzeigen. Da WMT zu einer Verbesserung der kognitiven Leistung führt und einen Einfluss auf Patient*innen mit kognitiven Beeinträchtigungen haben kann, scheint ein positiver Einfluss von WMT auf SCD naheliegend. Daher soll das Ziel dieser Dissertation sein, SCD besser zu verstehen, insbesondere im Zusammenhang mit PD, und die Auswirkungen von WMT auf SCD bei PD zu erforschen. Dabei ist es auch interessant herauszufinden, in welchen kognitiven Domänen Effekte festgestellt werden können und inwiefern bestimmte Variablen Einfluss auf SCD bei PD und auf die Auswirkungen von WMT auf SCD bei PD haben können. Hinsichtlich dieser Überlegungen wurden folgende Fragestellungen formuliert:

- 1) Welche demografischen, neuropsychologischen und klinischen Variablen beeinflussen SCD bei Personen mit PD?
- 2) Welchen Einfluss hat ein fünfwöchiges WMT auf SCD bei Personen mit PD?
- 3) Welche demografischen, neuropsychologischen und klinischen Variablen haben Einfluss darauf, wie sich WMT auf SCD bei Personen mit PD auswirkt?

Langfristig soll diese Dissertation dazu beitragen das noch spärlich erforschte Gebiet rund um SCD vor allem in Bezug auf SCD bei PD und WMT besser zu verstehen. Diese Erkenntnisse können helfen, zu weiterer Forschung in diesem Themenfeld zu ermutigen.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Studie wurde als einfachblinde, randomisierte kontrollierte Studie mit 3 Erhebungszeitpunkten geplant:

- Eingangsvisite/ Prä-Testung
- Post-Testung (5.67 ± 0.58 Wochen nach der Eingangsvisite)
- Follow-up-Testung (14.03 ± 0.86 Wochen nach Post-Test)

Die zur Durchführung der neuropsychologischen und klinischen Tests ausgebildeten Testleiter*innen waren bezüglich der Gruppenzugehörigkeit der Proband*innen verblindet. Aufgrund der passiven KG konnte keine Verblindung der Proband*innen erreicht werden. Das Studienvorhaben unterteilte sich in zwei Teilmodule: einerseits in das für die Proband*innen obligatorische Modul Neuropsychologie, welches an allen drei Erhebungszeitpunkten durchgeführt wurde, andererseits in das fakultative Modul Bildgebung, dessen Durchführung lediglich bei der Prä- und Post-Testung stattfand und in dieser Arbeit keine weitere Berücksichtigung findet. In dieser Dissertation wird hauptsächlich auf die für das Thema relevanten Skalen näher eingegangen, nicht relevante Skalen werden lediglich aufgelistet. Weitere Informationen zu der Studie sind in folgenden bisherigen Publikationen zu allgemeinen neuropsychologischen, klinischen und neuronalen Effekten sowie zur Prädiktion des Trainingsoutcomes nachzulesen: Giehl, Ophey et al.¹⁴⁶, Giehl, Ophey et al.¹⁴⁷, Ophey, Giehl et al.¹⁴⁸, Ophey, Rehberg et al.¹⁴⁹.

Die Proband*innen wurden durch Aushänge in neurologischen Praxen im Großraum Köln und über regionale Selbsthilfegruppen rekrutiert. Die Studie fand zwischen September 2016 (Beginn der Rekrutierung) und Juli 2018 (letztes Follow-up) statt.

Zur Planung der Stichprobengröße wurde eine Metaanalyse zur Effektivität eines allgemeinen kognitiven Trainings bei Patient*innen mit PD als Referenzmaß verwendet⁷⁵. Unter Berücksichtigung der Effektstärke von $f = 0.37$ und einer Fehlerwahrscheinlichkeit Alpha von 5%, 80%iger Power und 20%iger Drop-out-Rate, ergab sich ein benötigter Gesamtstichprobenumfang von 72 Patient*innen mit PD mit jeweils 36 Proband*innen pro Gruppe. Insgesamt wurden 85 Screenings durchgeführt, wobei 76 Proband*innen die Einschlusskriterien vollständig erfüllten. Nach einem kurzfristigen Dropout verblieben 75 Proband*innen in der Studie, von denen 37 der Experimentalgruppe (EG) und 38 der KG zugeteilt wurden. 72 der 75 Proband*innen schlossen die Follow-up Untersuchung ab. Zwei Dropouts in der EG waren durch einen Krankenhausaufenthalt und eine Mobilitätseinschränkung infolge einer Beinfraktur bedingt, ein weiterer Drop-out in der KG ergab sich aufgrund von Interessenverlust an der Studie. Abbildung 3 gibt zur Veranschaulichung einen groben Überblick über den Studienablauf.

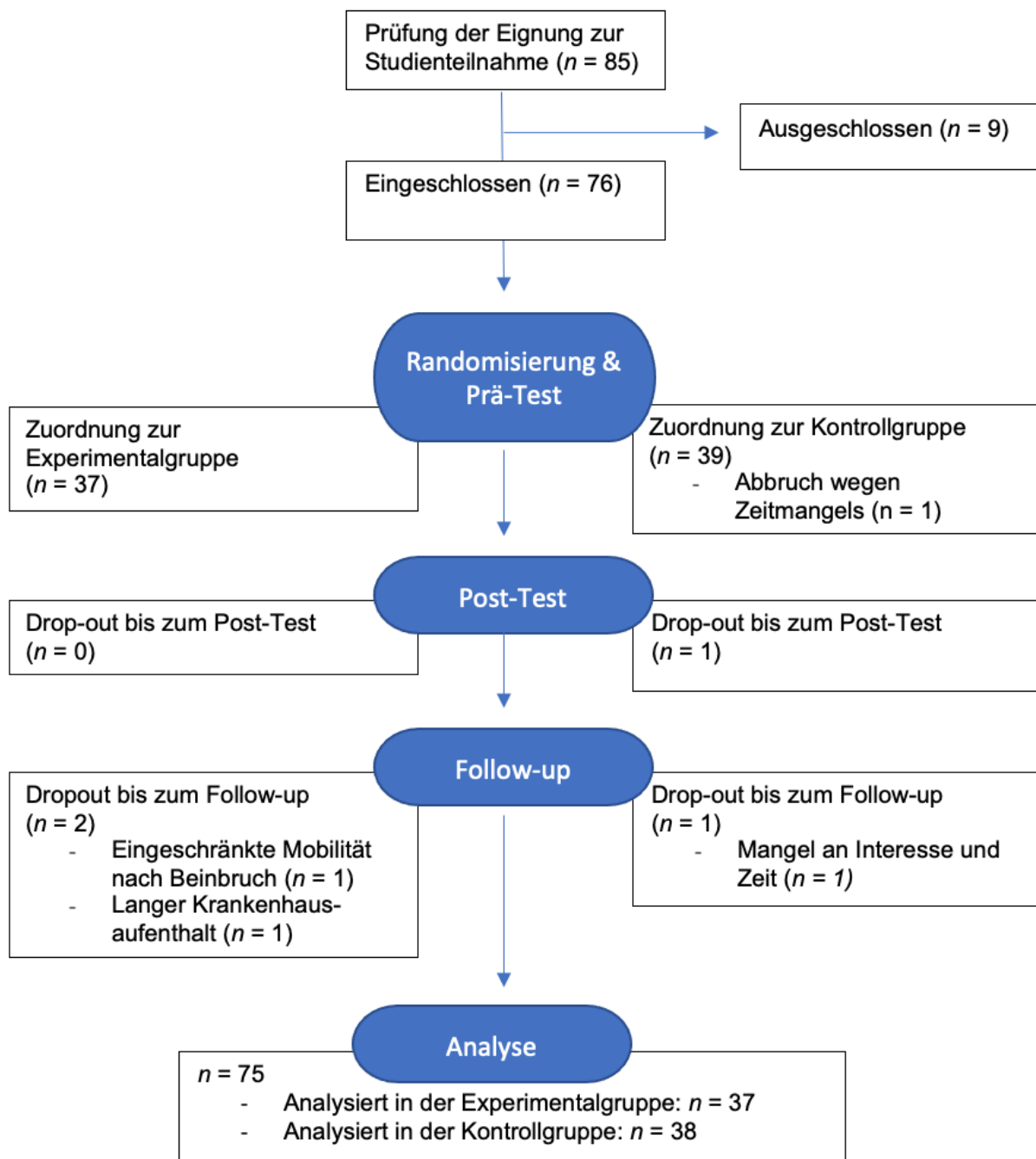


Abbildung 3. Flussdiagramm: Studienablauf, adaptiert nach Opey, Giehl et al.¹⁴⁸

3.2 Proband*innen

Zu den Einschlusskriterien zur Studienteilnahme zählten (i) ein Alter zwischen 45 und 85 Jahren, (ii) die Diagnose idiopathisches Parkinson-Syndrom nach den Kriterien der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank⁴ und (iii) eine unbeeinträchtigte oder ausreichend korrigierte Hör- und Sehfähigkeit. Bereits eingetretene kognitive Beeinträchtigungen wie PD-MCI⁵⁹ oder PDD¹⁵⁰, andere diagnostizierte psychiatrische oder lebensbedrohliche Erkrankungen sowie THS wurden als Ausschlusskriterien gewertet, ebenso wie schwere

depressive Symptome operationalisiert durch die Geriatric Depression Scale (GDS, Punktzahl ≥ 11)¹⁵¹. Zudem wurden Proband*innen, die nicht dazu in der Lage waren, einen Computer zu bedienen, von der Studie ausgeschlossen.

3.3 Ethik und Studienregistrierung

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (World Medical Association) durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der lokalen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln genehmigt (Abstimmungs-Nr. 16-043) und in das Deutsche Studienregister (drks.de, DRKS0000009379) eingetragen. Alle Proband*innen wurden über die Art der Studie informiert und gaben vor der Eingangsvisite eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme. Die Berichterstattung über die ursprüngliche randomisierte kontrollierte Studie¹⁴⁸ erfolgte nach den CONSORT-Richtlinien (Consolidated Standards of Reporting Trials)¹⁵².

3.4 Ablauf

Nachdem durch Telefoninterviews die Bereitschaft und die Grundvoraussetzungen zur Studienteilnahme abgeklärt worden waren, wurde ein Termin für die Eingangsvisite festgelegt. Zudem wurden den Proband*innen für die Eingangsvisite erforderliche Fragebögen zugeschickt.

Nach der Aufklärung der Proband*innen über das Studienvorhaben sowie der Einholung der unterschriebenen Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme teilte die Eingangsvisite sich in zwei Blöcke und dauerte insgesamt ungefähr 3 Stunden. Im ersten Block wurden zunächst weitere, im Telefoninterview noch nicht erfragte soziodemografische Daten erhoben. Dazu gehörten der für die Auswertung diverser Tests erforderliche Ausbildungsgrad, der aktuelle Berufsstatus, der Konsum von Genussmitteln sowie weitere Informationen zur PD-Diagnosestellung. Zudem wurden der Zeitpunkt der letzten Medikamenteneinnahme sowie die Art der Medikation erfragt. Darauf folgte eine motorische Untersuchung gemäß Teil 3 der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III)¹⁵³. Die Prüfung der Sprachfertigkeit, der Mimik, der Haltung, des Gangbildes sowie der Beweglichkeit der Extremitäten wurde via Videokamera festgehalten und zur Evaluation an einen für den Erhebungszeitpunkt und die Gruppenzuteilung verblindeten Facharzt für Neurologie weitergeleitet. Anschließend prüften die Testleiter*innen, ob und in welcher Stärke ein für PD typischer Rigor bei den Proband*innen vorlag, und evaluierten hierbei eigenständig ihre Untersuchung.

Hieran schloss sich die neuropsychologische Testung an, wobei anhand der PD-spezifischen Kriterien zur Level-II-Diagnostik für PD-MCI der MDS Task Force⁵⁹ die kognitive Leistungsfähigkeit der Proband*innen erfasst wurde. Dadurch sollte die Eignung zur Studienteilnahme im Sinne des Ausschlusses von PD-MCI gesichert werden. Die Auswertung der Tests erfolgte anhand alters-, bildungs- und geschlechtskorrigierter Normwerte.

Kognitive Einschränkungen nach den MDS-PD-MCI-Kriterien nach Litvan, Goldman et al.⁵⁹ konnten ausgeschlossen werden, sofern in nur maximal einem neuropsychologischen Test Beeinträchtigungen (≤ -1.5 SD) gezeigt wurden. Proband*innen, die bereits kognitive Beeinträchtigungen nach den Level-II-Kriterien für PD-MCI zeigten, wurden von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen. Konnten durch den ersten Block kognitive Beeinträchtigungen nach den Level-II-Kriterien für PD-MCI ausgeschlossen werden, folgte nach einer kurzen Pause der zweite Block der Eingangsvisite. Dieser konzentrierte sich besonders auf die detaillierte Erfassung der verbalen und nonverbalen WM-Leistungsfähigkeit. Diese weiteren Tests wurden sowohl computergestützt als auch im Papier-Bleistiftformat mit den Testleiter*innen durchgeführt.

Am Ende der Eingangsvisite erfolgte die Zuteilung der Proband*innen anhand einer Randomisierungsliste zu der EG oder KG. Da dadurch die Verblindung der Testleiter*innen aufgehoben wurde, wurden alle folgenden Testungen der Proband*innen mit anderen Testleiter*innen durchgeführt. Wurde der oder die Proband*in der EG zugeteilt, folgte eine Einweisung in das kognitive Trainingsprogramm NeuroNation (<https://www.neuronation.com>, Synaptikon GmbH, Berlin). Außerdem wurde den Proband*innen der EG ein Trainingstagebuch und eine Mappe mit Bedienungshilfen für das Onlineprogramm mitgegeben. Hatten die Proband*innen keinen eigenen Computer, wurde ihnen ein Laptop für den Trainingszeitraum ausgeliehen. Während der fünföchigen Trainingsphase wurden die Proband*innen wöchentlich von den Testleiter*innen der Eingangsvisite kontaktiert, um eventuelle Fragen zu klären.

Die Post-Testung fand nach 5 Wochen mit denselben Tests (wenige Ausnahmen, s. Tabelle 3) wie in der Eingangsvisite in leicht abgewandelter Reihenfolge statt. Nach weiteren 3 Monaten, in denen kein WMT durchgeführt wurde, erfolgte die Follow-up-Testung, deren Ablauf mit der Post-Testung identisch war. Nach jeder Testung bekamen die Proband*innen dieselben Fragebögen wie vor der Eingangsvisite mitgegeben, welche sie per Post in einem vorfrankierten Umschlag an das Studienbüro senden mussten. Am Ende der Follow-up-Testung wurde sich bei den Proband*innen für die Teilnahme bedankt und die Proband*innen der KG bekamen einen Zugangscode und eine Bedienungsanleitung für das WMT mit NeuroNation. Alle Proband*innen erhielten unabhängig von der Gruppenzuteilung als Dankeschön eine Halbjahreslizenz für den vollen Zugriff auf NeuroNation.

3.5 Testverfahren

3.5.1. Neuropsychologische und klinische Testverfahren

Mittels der neuropsychologischen und klinischen Testverfahren konnten die Eignung zur Studienteilnahme gesichert und die Effekte des WMT gemessen werden. Hierzu zählen die mit den Testleiter*innen und am Computer durchgeführten Testungen sowie die Fragebögen,

welche nach jeder Testung den Proband*innen ausgehändigt wurden. Einen Überblick gibt Tabelle 3. Im Folgenden wird kurz auf die für diese Dissertation relevanten Testverfahren eingegangen. Eine ausführliche Auflistung ist in Opey, Giehl et al.¹⁴⁸ nachzulesen.

Der Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Test¹⁵⁴, ein allgemein anerkannter Test zur Identifizierung leichter kognitiver Einschränkungen, wurde in der Eingangsvisite zur Evaluierung der Eignung zur Studienteilnahme durchgeführt. Anhand von mindestens zwei etablierten neuropsychologischen Testungen oder Testbatterien wurden die kognitiven Domänen verbales und nonverbales WM, verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, exekutive Funktionen und visuell-räumlichen Funktionen einzeln erfasst¹⁵⁵⁻¹⁶³. Eine umfassende schriftliche Darlegung ist im Anhang (siehe Kapitel 7.3) zu finden.

Die motorischen Beeinträchtigungen wurden mittels der UPDRS-III¹⁵³, der Hoehn und Yahr-Skala¹⁶⁴ und dem Freezing of Gait-Questionnaire erhoben¹⁶⁵. Die Skala zur allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung (SWE)¹⁶⁶, welche lediglich vor der Eingangsvisite ausgefüllt werden sollte, ist ein Selbstbeurteilungsverfahren bestehend aus 10 Aussagen zur Erhebung der Kompetenz- und Selbstwirksamkeitserwartung der Proband*innen, die jeweils mit „stimmt nicht“ (1), „stimmt kaum“ (2), „stimmt eher“ (3) oder „stimmt genau“ (4) beantwortet werden konnten (max. 40 Punkte). Höhere Werte stehen für eine stärker ausgeprägte Selbstwirksamkeitserwartung. Alle anderen Fragebögen wurden zu allen 3 Erhebungszeitpunkten an die Proband*innen verteilt. Dazu gehörte die bereits in Kapitel 3.2 erwähnte GDS¹⁵¹, welche bei der Eingangsvisite ebenfalls dazu diente, die Eignung zur Studie abzuklären. Die Skala umfasst 15 Fragen zu Stimmung, Zufriedenheit und Gedanken der Person, die mit „Ja“ (1) oder „Nein“ (0) beantwortet werden (max. 15 Punkte). Ein höherer Gesamtwert steht für eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik. Wurden mehr als 10 Punkte erreicht, war eine Teilnahme an der Studie aufgrund einer schweren depressiven Symptomatik nicht möglich. Weiterhin dienten die Fragebögen der Erfassung von SCD bei PD^{83,167} (siehe Kapitel 3.5.2.) sowie der Beurteilung alltäglicher kognitiver Funktion¹⁶⁸ und der Schlafqualität¹⁶⁹.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten durchgeführten neuropsychologischen und klinischen Testungen. Die neuropsychologischen Testungen werden darüber hinaus den einzelnen kognitiven Domänen zugeordnet. Für jede kognitive Domäne (Arbeitsgedächtnis, verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, exekutive Funktionen und visuell-räumliche Funktionen) wurde außerdem zu allen drei Zeitpunkten ein Domänenscore (DS) als ungewichteter Mittelwert der einzelnen z-Werte berechnet. In der Tabelle ist jeweils die erste Zeile jeder Domäne dem DS zugeordnet.

Tabelle 3. Überblick über die neuropsychologischen und klinischen Testungen

Domäne	Subdomäne	Test	Subtest	Erhebungszeitpunkt		
				Prä	Post	Fu
Kognitiver Status		MoCA		X		
				X	X	X
Arbeitsgedächtnis	Verbales Arbeitsgedächtnis	WTS	N-back Verbal	X	X	X
		WMS-R	Digit Span - Vorwärts	X	X	X
			- Rückwärts	X	X	X
	Visuelles Arbeitsgedächtnis	WTS	N-back Nonverbal	X	X	X
			Corsi-Block-Tapping - Vorwärts	X	X	X
			- Rückwärts	X	X	X
Verbales Gedächtnis				X	X	X
	Kurzzeit	CERAD+	Wortliste lernen	X	X	X
	Langzeit	CERAD+	Wortliste wiederholen	X	X	X
Aufmerksamkeit	Mentale Verarbeitungsgeschwindigkeit	CERAD+	TMT-A	X	X	X
			Stroop	Wörter lesen	X	X
			Farben benennen	X	X	X
		Geteilte Aufmerksamkeit	BTA	BTA Total	X	X
Sprache	Benennen	CERAD+	BNT	X	X	X
	Verständnis	ACL	Auditory Language Comprehension	X		
				X	X	X
Exekutive Funktionen	Logisches Denken	LPS (50+)	Subtest 4	X	X	X
	Mentale Flexibilität	CERAD+	TMT-B/A	X	X	X
	Sprachfluss	CERAD+	Semantische Wortflüssigkeit	X	X	X
			Phonematische Wortflüssigkeit	X	X	X
	Inhibition	Stroop	Interference	X	X	X
Visuell-räumliche Funktionen	Visuokonstruktion	CERAD+	Figuren kopieren	X	X	X
			Figuren erinnern	X	X	X
	Räumliche Rotation	LPS (50+)	Subtest 7	X	X	X
Subjective Cognitive Impairment		SCI-Q		X	X	X
Everyday Cognition		ECog		X	X	X
Depression		GDS		X	X	X
Schlafqualität		PSQI		X	X	X
Motorische Funktionen	Motorische Untersuchung	UPDRS	Teil 3	X	X	X
		H&Y		X	X	X
		Freezing of Gait	FoG	X	X	X

Anmerkungen: ACL = Aphasia Check List; BNT = Boston Naming Test; BTA = Brief Test of Attention; CERAD+ = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease – Plus; DS = Domänenscore; ECog = Everyday Cognition Questionnaire; FoG = Freezing of Gait; Fu = Follow-up; GDS = Geriatric Depression Scale; H&Y = Hoehn- und-Yahr-Skala; LPS (50+) = Leistungsprüfsystem Version 50+ für Patienten ≥ 50 Jahre; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; SCI-Q = Subjective Cognitive Impairment Questionnaire; TMT-A = Trail Making Test Version A; TMT-B = Trail Making Test Version B; TMT-B/A = Ergebnis TMT-B geteilt durch Ergebnis TMT-A; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3; WMS-R = Wechsler Memory Scale – Revised; WTS = Wiener Testsystem.

3.5.2. Subjective Cognitive Impairment-Questionnaire

Inwiefern die Proband*innen SCD bereits selbst wahrgenommen haben und wie sich diese Wahrnehmung im Verlauf der Studie änderte, wurde mittels des Subjective Cognitive Impairment Questionnaire (SCI-Q, modifiziert nach Jessen, Amariglio et al.⁸³) erfragt. Der Fragebogen gliedert sich in sechs Teilbereiche bestehend aus Fragen zu SCD in den Domänen (A) Gedächtnis, (B) Aufmerksamkeit, (C) Sprache, (D) exekutive Funktionen, (E) visuell-räumliche Funktionen und (F) soziale Kognition. Zunächst wird allgemein gefragt, ob die Proband*innen bereits Verschlechterungen oder Veränderungen in den jeweiligen Bereichen bemerkt haben (A1–F1). Sollte dies der Fall sein, müssen die Proband*innen drei zusätzliche Fragen hierzu beantworten. Erstens, ob ihnen dies Sorgen bereitet, mit den Antwortmöglichkeiten: „Nein“ (0), „Ja, leichte Sorgen“ (1), „Ja, schwere Sorgen“ (2) oder „Ich weiß es nicht / keine Angabe“. Zweitens, seit wann sie diese Veränderungen ungefähr beobachten, wobei hierbei zwischen „In den letzten drei Monaten“, „Im letzten Jahr“, „Seit mehr als einem Jahr“ und „Ich weiß es nicht / keine Angabe“ gewählt werden kann. Und drittens, ob die Proband*innen schon einmal von Angehörigen auf diese Veränderung hingewiesen wurden. Als Antwort kann „Nein“ (0), „Ja“ (1) oder „Ich weiß es nicht / keine Angabe“ angekreuzt werden.

Auf den allgemeinen Teil der verschiedenen Domänen (A1–F1) folgt der spezifische mit weiteren, detaillierteren Fragen. Diese können auf einer vierstufigen Likert-Skala jeweils mit „Nein“ (0), „Trifft manchmal zu“ (1), „Trifft überwiegend zu“ (2) oder „Trifft völlig zu“ (3) beantwortet werden. Eine fünfte Antwortoption ist „Ich weiß es nicht / keine Angabe“. Zu den einzelnen Bereichen werden folgende Fragen gestellt:

A. Gedächtnis: Ist es für Sie in letzter Zeit schwieriger geworden,

- A2. sich an kurz zurückliegende Ereignisse zu erinnern?
- A3. sich daran zu erinnern, wo Sie bestimmte Gegenstände aufbewahrt haben?
- A4. sich nach einigen Tagen noch an den Inhalt eines Gesprächs zu erinnern?
- A5. sich an Verabredungen oder andere Termine zu erinnern?
- A6. wichtigen Ereignissen in Ihrem Leben Ort, Zeit, Personen und Umstände richtig zuzuordnen?

B. Aufmerksamkeit:

- B2. Benötigen Sie in letzter Zeit für die Erledigung von Aufgaben mehr Zeit?
- B3. Unterlaufen Ihnen in letzter Zeit bei der Erledigung von Aufgaben vermehrt Fehler?
- B4. Fällt es Ihnen in letzter Zeit schwer, eine angefangene Tätigkeit zielgerichtet und ohne abzuschweifen zu Ende zu bringen?

C. Sprache: Passiert es Ihnen in letzter Zeit häufiger,

C2. dass Ihnen im Gespräch mit anderen ein Wort nicht einfällt?

C3. dass Sie einen Gegenstand vor Augen haben, Ihnen aber der Begriff dazu nicht einfällt?

C4. dass Sie Probleme haben zu verstehen, was eine andere Person Ihnen mitteilen oder erklären möchte?

D. Exekutive Funktionen: Haben Sie in letzter Zeit vermehrt Probleme,

D2. wenn Sie bei einer Aufgabe verschiedene Dinge gleichzeitig beachten müssen?

D3. vorausschauend und umsichtig zu denken und Entscheidungen zu treffen?

D4. wenn Sie sich mit neuen Dingen oder Themen beschäftigen?

E. Visuell-räumliche Funktionen: Haben Sie in letzter Zeit Probleme,

E2. sich in Ihrer näheren Umgebung zu orientieren?

E3. die Information von Karten, Plänen oder grafischen Abbildungen zu erfassen?

E4. Entfernungen oder Größen, Mengen, Abstände, Proportionen richtig einzuschätzen?

F. Soziale Kognition: Haben Sie in letzter Zeit

F2. Probleme zu erkennen, was eine andere Person durch Gesichtsausdruck, Gestik oder Mimik zum Ausdruck bringen möchte?

F3. Schwierigkeiten, das Verhalten von Personen richtig zu deuten und in angemessener Weise darauf zu reagieren?

F4. beobachtet, dass es Ihnen schwerfällt, sich in die Stimmung und die Gefühle anderer Personen hineinzudenken und diese zu deuten?

Für die Auswertung des SCI-Q werden für die verschiedenen Antwortmöglichkeiten Punkte vergeben, welche je nach Auswertungsschwerpunkt zu Subscores summiert werden. Zu diesen Subscores gehören die Selbstevaluation mit der Summe der subjektiv eingeschränkten Domänen allgemein (A1–F1, max. 6 Punkte), die Evaluation durch andere (A1–F1, max. 6 Punkte), die Ausprägung der Sorgen über die allgemein in den Domänen wahrgenommenen Beeinträchtigungen (A1–F1, max. 12 Punkte) und die einzelnen, spezifischen SCD-Domänen (A2–6, max. 15 Punkte; B2–4, C2–4 D2–4, E2–4, F2–4, alle max. 9 Punkte). Außerdem werden die Punkte der spezifischen SCD-Domänen addiert und die Summe im Ergebnisteil mit dem Überbegriff SCI-Q (spezifisch) beschrieben (A-F spez., max. 60 Punkte). Es werden die entsprechenden Rohwerte berichtet, da keine demografisch korrigierten Normwerte vorliegen.

3.6 Training

Das WMT wurde über 5 Wochen an 5 Tagen pro Woche, also insgesamt an 25 Tagen, auf der Website von NeuroNation absolviert. Aus einem Pool von 9 verschiedenen WM-Aufgaben mit den Schwerpunkten WM-Updating, -Shifting und -Inhibition mussten pro Trainingseinheit 5 Aufgaben bearbeitet werden. Eine genaue Auflistung der Trainingsaufgaben ist Tabelle 4 zu entnehmen. Nach einer immer gleichen vierminütigen Block-Tapping-Aufwärmübung folgten 4 Aufgaben, welche jeweils 6.5 Minuten in Anspruch nahmen. Absolvierten die Proband*innen eine Trainingsaufgabe dreimal in Folge richtig, steigerte sich der Schwierigkeitsgrad und umgekehrt. Bei der nächsten Trainingseinheit wurde dementsprechend mit dem neuen Schwierigkeitsgrad weitergeübt. Insgesamt dauerte eine Trainingssession, abhängig von selbst gewählten Pausen, circa 30 Minuten. Die Testleiter*innen hatten ebenfalls Zugang zu den Accounts der Proband*innen und konnten somit deren Trainingsfrequenz überwachen. Durch die bereits erwähnten Telefongespräche wurde die Trainingsadhärenz gefördert. Ab einer Bearbeitung von 75% der Trainingseinheiten nach den 5 Wochen galt die Trainingsphase als erfolgreich abgeschlossen. Innerhalb der 3 Monate zwischen der Post- und der Follow-up-Testung wurden die Proband*innen gebeten, kein kognitives Training, auch nicht über andere Programme, durchzuführen.

Ein Eintrag in das Trainingstagebuch war zudem vor und nach jeder Trainingseinheit erforderlich. Vor dem Training konnten die Proband*innen zu der Frage „Wie motiviert sind Sie heute, das Training durchzuführen?“ zwischen fünf Antwortmöglichkeiten von „überhaupt nicht motiviert“ bis „sehr motiviert“ wählen. Nach dem Training folgte die Frage „Wie gut hat Ihnen das Training heute gefallen?“. Auch hier wurden fünf Antwortmöglichkeiten von „überhaupt nicht gut“ bis „sehr gut“ präsentiert. Den Proband*innen wurde zusätzlich angeboten, Anmerkungen zu dem Trainingstag zu dokumentieren, was jedoch nicht obligatorisch war. Bei der Auswertung der Tagebücher wurden den Antwortmöglichkeiten Punkte zugeteilt und diese addiert. Dadurch konnte ein Überblick über die Trainingsmotivation und Zufriedenheit der Proband*innen festgehalten werden.

Tabelle 4. Beschreibung der aus NeuroNation (Synaptikon GmbH) und den zugrunde liegenden Arbeitsgedächtnisprozessen ausgewählten Arbeitsgedächtnistrainingsaufgaben

	Aufgabe	Beschreibung	Inhibition	Updating	Shifting
	Warm-up	Pfadfinder vorwärts			
1	Rückfinder (Pfadfinder rückwärts)	Eine Folge von Punkten wird verbunden. Die Sequenz muss sich gemerkt und in dieser Reihenfolge erneut angeklickt werden. Die Sequenz verlängert sich mit fortschreitendem Schwierigkeitsgrad.	X	X	
2	Platzmerker	Die Symbole auf den Karten müssen sich gemerkt werden. Die Karten werden dann zugedeckt gemischt und der Standort der sich gemerkten Karten muss bestimmt werden. Die Anzahl der Karten und Symbole steigt mit zunehmender Schwierigkeit.	X	X	X
3	Serienmerker	Einfache mathematische Gleichungen müssen im Kopf gelöst werden. Anschließend ist anzugeben, ob ein angezeigtes Ergebnis korrekt ist. In der Zwischenzeit werden Buchstaben und Zahlen gezeigt, die später abgerufen werden müssen. Die mathematischen Gleichungen werden komplexer und die Reihenfolge der Buchstaben und Zahlen verlängert sich mit zunehmender Schwierigkeit.	X		X
4	Merkfluss	Es wird eine Reihe von Symbolen präsentiert. Wenn der aktuelle Reiz mit dem Symbol n übereinstimmt, muss eine Taste gedrückt werden. Der Lastfaktor n steigt mit fortschreitendem Schwierigkeitsgrad.		X	
5	Parita	Eine Folge von Symbolen wird visuell und eine Folge von Zahlen auditiv dargestellt. Wenn das aktuelle Symbol mit dem Symbol n übereinstimmt, muss eine Taste gedrückt werden. Der Lastfaktor n steigt mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad. Gleichzeitig muss festgestellt werden, ob die gehörte Zahl derjenigen entspricht, die am Anfang gespeichert wurde.	X	X	X
6	Multimerker	Es ist zu beobachten, wie viele Bälle eine Box verlassen und betreten. Nach jedem Versuch muss die Anzahl der gleichfarbigen Kugeln in jedem Feld eingegeben werden. Die Anzahl der Bewegungen nimmt mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad zu.	X	X	X
7	Drehmemory	Symbole auf einer Gitterkarte müssen sich gemerkt werden. Nach einer oder mehreren Umdrehungen müssen ihre Positionen durch Anklicken der Gitterposition angezeigt werden. Die Anzahl der Symbole und Rotationen nimmt mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad zu.	X	X	X
8	Blitzmerker	Eine Reihe von Symbolen erscheint nacheinander in einem Raster. Die Positionen aller kurz dargestellten Symbole sind sich zu merken und durch Anklicken der Gitterposition anzuzeigen. Die Anzahl der Symbole steigt mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad.		X	X

3.7 Auswertung und statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics (Version 26) verwendet. Nach Prüfung der Normalverteilung bei kontinuierlichen Variablen mittels Shapiro-Wilk-Tests, folgte der Vergleich der demografischen und klinischen Daten zwischen den Gruppen mittels Wilcoxon-Rangsummentests bzw. t-Tests für unabhängige Stichproben. Bei kategorialen Variablen wurde die Verteilung zwischen Gruppen mittels Chi-Quadrat-Tests verglichen. Für die kognitiven Domänen wurde der DS zur Zusammenfassung der in den Testverfahren untersuchten Subdomänen erstellt, wobei hauptsächlich die Domäne Aufmerksamkeit in der weiteren Auswertung Berücksichtigung fand (s. o. Tabelle 3).

Zur Untersuchung von Determinanten von SCD bei PD erfolgte zunächst eine bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen den Subscores des SCI-Q und den Variablen Alter, Bildung, MoCA, UPDRS-III, GDS, SWE-Skala und den kognitiven DS jeweils zum Zeitpunkt der Prä-Testung. Weiterhin wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben mit Geschlecht (männlich vs. weiblich) als unabhängige und den Subscores des SCI-Q als abhängige Variablen durchgeführt. Im Anschluss wurden multiple Regressionsanalysen mit den SCI-Q-Subscores als abhängige Variablen und den Variablen Alter, Geschlecht, MoCA, UPDRS-III, GDS, SWE-Skala und dem DS Aufmerksamkeit als Determinanten durchgeführt, wobei die Auswahl auf der Basis der korrelationsanalytischen Auswertungen erfolgte.

Um den Einfluss von WMT auf SCD bei PD zu untersuchen, wurden die Daten mittels einer 2 × 2-Mixed-ANOVA analysiert. Unabhängige Variablen waren Zeit als Innersubjektfaktor (2 Stufen: Prä-Testung und Post-/ Follow-up-Testung) und Gruppe als Zwischensubjektfaktor (2 Stufen: EG vs. KG).

Zur Analyse von Prädiktoren für das Ansprechen der SCD-Symptomatik auf das WMT kamen separate multiple Regressionsanalysen für die EG und KG zur Anwendung. Hierfür wurden für die abhängigen Variablen zunächst Differenzvariablen der Subscores des SCI-Q für die Zeitspannen Δ Post-Prä und Δ Follow-up-Prä gebildet. Als Prädiktoren wurden wie zur Analyse allgemeiner Determinanten von SCD bei PD die Baseline-Daten Alter, Geschlecht, UPDRS-III, GDS, SWE-Skala und der DS Aufmerksamkeit der Prä-Testung ausgewählt.

Insgesamt wurde das Signifikanzniveau auf einen p-Wert von $< .05$ festgelegt. Ein p-Wert von $< .10$ wurde im Sinne des explorativen Charakters der Analysen als statistischer Trend interpretiert.

4. Ergebnisse

4.1 Stichprobenbeschreibung

Von den insgesamt 75 Proband*innen waren 35 weiblich und 40 männlich. Zum Zeitpunkt der Prä-Testung betrug das mittlere Alter 63.9 ± 8.4 Jahre. Die Krankheitsdauer lag bei durchschnittlich 6.3 ± 5.3 Jahren. Die Proband*innen wiesen mit 15.5 ± 2.8 Ausbildungsjahren ein relativ hohes Bildungsniveau auf. Der Baselinevergleich zwischen der EG und der KG mithilfe der Wilcoxon-Rangsummentests, t-Tests für unabhängige Stichproben oder Chi-Quadrat-Tests zeigte in Bezug auf demografische und klinische Variablen keine signifikanten Unterschiede ($p \geq .05$). Weitere Daten für die demografischen und klinischen Variablen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5. Demografische und klinische Details zum Zeitpunkt der Prä-Testung

	Experimentalgruppe, n = 37	Kontrollgruppe, n = 38	
	Md (Range)	Md (Range)	p-Wert
Geschlecht, n	W = 18 M = 19	W = 17 M = 21	.73
Alter ^a	64.10 (8.60)	63.90 (8.40)	.92
Bildung (Jahre)	15 (11–22)	15.50 (10–23)	.22
Jahre seit Diagnosestellung	5.20 (0.5–22.1)	4.60 (0.40–27)	.79
LEDD	600 (0–1785)	590 (100–2120)	.31
UPDRS-III	27 (13–53)	30 (10–52)	.69
Hoehn & Yahr	Stufe 1 = 0 Stufe 2 = 35 Stufe 3 = 2	Stufe 1 = 0 Stufe 2 = 36 Stufe 3 = 2	.98
GDS	1 (0–7)	1.50 (0–9)	.86
MoCA	27 (24–30)	28 (25–30)	.12

Anmerkungen: p-Werte der Wilcoxon-Rangsummentests, t-Tests für unabhängige Stichproben oder Chi-Quadrat-Tests je nach Skalenniveau und Verteilung; Test auf Normalverteilung durch Shapiro-Wilk-Test meist mit p-Wert $< .05$, folglich keine Normalverteilung, daher Angabe von Md (Range); a: Mittelwert (Standardabweichung), da $p > .05$, folglich Normalverteilung vorhanden.

Md (Range) = Median (Spannweite); p = Signifikanz; LEDD = Levodopa Equivalent Daily Dose; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; GDS = Geriatric Depression Scale.

Beim Vergleich der kognitiven DS zwischen der EG und der KG zur Prä-Testung zeigten sich lediglich bei den Domänen Aufmerksamkeit, Sprache und exekutive Funktionen vergleichbare Werte ($p \geq .05$). In den Domänen Arbeitsgedächtnis [$t(72) = 2.06$; $p = .04$; $d = -0.48$], verbales Gedächtnis [$t(72) = 2.41$; $p = .02$; $d = -0.56$] und visuell-räumliche Funktionen [$t(73) = 2.33$;

$p = .02$; $d = -0.54$] schnitten die Proband*innen der EG im Vergleich zur KG schlechter ab. Weitere Daten sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6. Domänenscore zum Zeitpunkt der Prä-Testung

	Experimentalgruppe, n = 37	Kontrollgruppe, n = 38	
	M (SD)	M (SD)	p-Wert
<u>Domänenscore</u>			
Arbeitsgedächtnis	-0.13 (0.50)	0.08 (0.50)	.04
Verbales Gedächtnis	-0.60 (0.51)	0.19 (0.46)	.02
Aufmerksamkeit	0.40 (0.73)	0.54 (0.58)	.45
Sprache ^a	0.01 (-1.87-1.04)	0.30 (-1.12-1.81)	.41
Exekutive Funktionen	0.31 (0.56)	0.43 (0.47)	.30
Visuell-räumliche Funktionen	-0.56 (0.89)	-0.06 (1.00)	.02

Anmerkungen: Test auf Normalverteilung durch Shapiro-Wilk-Test meist mit p-Wert > .05, folglich Normalverteilung vorhanden, daher Angabe von M (SD); a: Median (Spannweite), da $p < .05$, folglich keine Normalverteilung vorhanden; p-Werte der Wilcoxon-Rangsummentests, t-Tests für unabhängige Stichproben oder Chi-Quadrat-Tests je nach Skalenniveau und Verteilung.

M (SD) = Mittelwert (Standardabweichung); p = Signifikanz.

4.2 Fragestellung 1: Determinanten subjektiver kognitiver Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson

4.2.1. Bivariate Korrelationsanalysen

Tabelle 7 zeigt die Korrelation zwischen den SCI-Q-Subscores und den Baselinedaten Alter, Bildung, MoCA, UPDRS-III, GDS und SWE-Skala. In Tabelle 8 ist die Korrelation zwischen den SCI-Q-Subscores und den kognitiven DS dargestellt. Im Folgenden werden ausschließlich signifikante Ergebnisse im Einzelnen beschrieben.

Eine moderate negative Korrelation zeigte sich zwischen dem Alter in Jahren und den spezifischen SCI-Q-Domänen SCI-Q-Gedächtnis [A2-6; $r = -0.22$; $p = .07$] und SCI-Q-exekutive Funktionen [D2-4; $r = -0.29$; $p = .02$], wobei ein jüngeres Alter mit höheren SCI-Q-Werten einherging. Eine moderat negative Korrelation konnte auch zwischen dem MoCA und dem spezifischen SCI-Q-Gedächtnis Wert [A2-6; $r = -0.22$; $p = .02$] gezeigt werden. Geringere Werte in der globalen Kognition korrelierten also mit stärker ausgeprägtem SCD bei PD in dieser Domäne. Der UPDRS-III wies eine moderat positive Korrelation mit den spezifischen SCI-Q-Domänen SCI-Q-Aufmerksamkeit [B2-4; $r = 0.21$; $p = .09$] und SCI-Q-visuell-räumliche Funktionen [E2-4; $r = 0.21$; $p = .07$] auf. Eine stärker ausgeprägte motorische Symptomatik ging folglich mit stärkerem SCD bei PD einher.

Für die GDS zeigten sich moderate positive Korrelationen mit den Werten der Selbstevaluation [A1–F1; $r = 0.39$; $p < .01$], der Evaluation durch andere [A1–F1; $r = 0.31$; $p = .01$], den SCI-Q-Domänen SCI-Q-Gedächtnis [A2–6; $r = 0.45$; $p < .01$], SCI-Q-Aufmerksamkeit [B2–4; $r = 0.40$; $p < .01$], SCI-Q-Sprache [C2–4; $r = 0.25$; $p < .03$], SCI-Q-exekutive Funktionen [D2–4; $r = 0.43$; $p < .01$] und SCI-Q (spezifisch) [A–F spez.; $r = 0.45$; $p < .01$]. Eine starke positive Korrelation bestand zwischen der GDS und den Sorgen total (allgemein) [A1–F1; $r = 0.57$; $p < .01$]. Eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik hing somit mit mehr SCD bei PD in diesen Subscores zusammen.

Der Gesamtwert der SWE-Skala korrelierte moderat negativ mit den Werten der Selbstevaluation [A1–F1; $r = -0.33$; $p = .01$], der Evaluation durch andere [A1–F1; $r = -0.21$; $p = .09$], den Sorgen total (allgemein) [A1–F1; $r = -0.30$; $p = .02$], den SCI-Q-Domänen SCI-Q-Gedächtnis [A2–6; $r = -0.33$; $p = .01$], SCI-Q-Aufmerksamkeit [B2–4; $r = -0.23$; $p = .05$], SCI-Q-Sprache [C2–4; $r = -0.23$; $p < .05$], SCI-Q-visuell-räumliche Funktionen [E2–4; $r = -0.26$; $p = .03$], SCI-Q-soziale Kognition [F2–4; $r = -0.23$; $p = .05$] und SCI-Q (spezifisch) [A–F spez.; $r = -0.32$; $p = .01$]. Eine hohe SWE stand folglich im Zusammenhang mit niedriger ausgeprägtem SCD bei PD.

Tabelle 7. Korrelation zwischen SCD bei PD und festgelegten Baselinedaten

	Korrelation nach Pearson					
	Alter	Bildung	MoCA	UPDRS-III	GDS	SWE-Skala
SCI-Q						
Selbstevaluation	-0.17	0.09	-0.79	-0.02	0.39**	-0.33*
Evaluation durch andere	0.01	0.06	-0.14	0.12	0.31*	-0.21*
Sorgen total (allgemein)	-0.19	0.21	-0.11	0.02	0.57**	-0.30*
Gedächtnis	-0.22*	0.02	-0.27*	-0.00	0.45**	-0.33*
Aufmerksamkeit	-0.09	0.04	-0.02	0.21*	0.40**	-0.23*
Sprache	-0.04	-0.12	-0.13	0.08	0.25*	-0.23*
Exekutive Funktionen	-0.29*	0.37	-0.03	-0.03	0.43**	-0.13
Visuell-räumliche Funktionen	-0.04	-0.08	-0.14	0.21*	0.19	-0.26*
Soziale Kognition	-0.05	0.10	-0.18	0.14	0.18	-0.23*
SCI-Q (spezifisch)	-0.19	0.01	-0.18	0.11	0.45**	-0.32*

Anmerkungen: SCD = subjektive kognitive Beeinträchtigungen; PD = Morbus Parkinson; SCI-Q = Subjective Cognitive Impairment-Questionnaire; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3; GDS = Geriatric Depression Scale; SWE-Skala = Selbstwirksamkeitserwartungsskala. ** $p < .01$; * $p < .05$; + $p < .10$.

Zwischen SCD bei PD und den kognitiven DS zeigten sich ebenfalls signifikante Korrelationen, insbesondere zum DS Aufmerksamkeit. Hier gab es moderate negative Korrelationen mit den Werten der Selbstevaluation [A1–F1; $r = -0.33$; $p = .01$], der Evaluation durch andere [A1–F1; $r = -0.35$; $p < .01$], den Sorgen total (allgemein) [A1–F1; $r = -0.23$; $p = .08$] sowie den SCI-Q-Domänen SCI-Q-Aufmerksamkeit [B2–4; $r = -0.23$; $p = .05$], SCI-Q-exekutive Funktionen [D2–4; $r = -0.21$; $p = .09$], SCI-Q-visuell-räumliche Funktionen [E2–4; $r = -0.23$; $p = .05$] und SCI-Q (spezifisch) [A–F spez.; $r = -0.24$; $p = .04$]. Außerdem bestanden moderate negative Zusammenhänge zwischen dem DS Arbeitsgedächtnis und der Selbstevaluation [A1–F1; $r = -0.24$; $p = .04$] und der Evaluation durch andere [A1–F1; $r = -0.21$; $p = .09$]. Eine gesteigerte Aufmerksamkeit und ein besseres Arbeitsgedächtnis korrelierten folglich mit niedrigerem SCD bei PD in jenen Domänen. Weiterhin zeigte sich eine moderate negative Korrelation zwischen dem DS verbales Gedächtnis und dem Wert der Selbstevaluation [A1–F1; $r = -0.24$; $p = .04$] sowie zwischen dem DS exekutive Funktionen und der Evaluation durch andere [A1–F1; $r = -0.21$; $p = .09$]. Eine moderate positive Korrelation bestand zwischen der SCI-Q-Domäne SCI-Q (spezifisch) und der DS-Domäne Sprache [A–F spez.; $r = 0.20$; $p = .09$].

Tabelle 8. Korrelation zwischen SCD bei PD und dem Domänenscore

Korrelation nach Pearson						
	Arbeitsgedächtnis	Verbales Gedächtnis	Aufmerksamkeit	Sprache	Exekutive Funktionen	Visuell-räumliche Funktionen
SCI-Q						
Selbstevaluation	-0.24*	-0.24*	-0.33*	0.12	-0.08	-0.01
Evaluation durch andere	-0.21*	-0.12	-0.35**	0.14	-0.21*	-0.01
Sorgen total (allgemein)	0.07	0.05	-0.23*	0.07	-0.03	0.03
Gedächtnis	0.04	-0.03	-0.15	0.19	0.08	0.01
Aufmerksamkeit	-0.07	-0.05	-0.23*	0.13	-0.02	0.08
Sprache	-0.13	0.03	-0.15	0.15	0.01	0.02
Exekutive Funktionen	0.04	-0.02	-0.21*	0.14	0.20	-0.01
Visuell-räumliche Funktionen	0.01	0.03	-0.23*	0.15	0.03	0.13
Soziale Kognition	0.04	0.14	-0.15	0.12	0.05	-0.12
SCI-Q (spezifisch)	0.01	< .01	-0.24*	0.20*	0.04	0.03

Anmerkungen: SCD = subjektive kognitive Beeinträchtigungen; PD = Morbus Parkinson; SCI-Q = Subjective Cognitive Impairment-Questionnaire. ** $p \leq .01$; * $p \leq .05$; + $p \leq .10$.

Der Vergleich zwischen den Geschlechtern (männlich vs. weiblich) zeigte größtenteils keinen Unterschied in der Wahrnehmung von SCD bei PD. Lediglich in den SCI-Q-Domänen SCI-Q-visuell-räumliche Funktionen und SCI-Q-soziale Kognition waren geringe Unterschiede feststellbar. Frauen zeigten hierbei im Vergleich zu Männern eine stärkere Wahrnehmung von SCD in der Domäne SCI-Q-visuell-räumliche Funktionen [E2–4; $t(40.32) = -1.74$; $ps = .09$; $d = 0.43$]. Hingegen wurde SCD in der SCI-Q-Domäne SCI-Q-soziale Kognition stärker von Männern bemerkt [F2–4; $t(57.33) = 1.783$; $ps = .08$; $d = -0.40$].

Tabelle 9. Vergleich von SCD bei PD zwischen den Geschlechtern

	Männlich	Weiblich	
	M (SD)		p-Wert
SCI-Q			
Selbstevaluation	2.64 (1.91)	2.50 (2.06)	.76
Evaluation durch andere	1.68 (1.62)	1.35 (1.72)	.43
Sorgen (allgemein)	3.46 (2.53)	3.54 (2.94)	.91
Gedächtnis	3.36 (2.67)	3.24 (3.17)	.86
Aufmerksamkeit	2.74 (1.70)	2.80 (1.84)	.90
Sprache	1.80 (1.30)	2.15 (1.42)	.27
Exekutive Funktionen	1.49 (1.45)	1.68 (1.97)	.64
Visuell-räumliche Funktionen	0.41 (0.64)	0.97 (1.78)	.09*
Soziale Kognition	0.67 (1.24)	0.27 (0.62)	.08*
SCI-Q (spezifisch)	10.46 (6.30)	11.09 (9.29)	.73

Anmerkungen: SCD = subjektive kognitive Beeinträchtigungen; PD = Morbus Parkinson; M(SD) = Mittelwert (Standardabweichung); p = Signifikanz; SCI-Q = Subjective Cognitive Impairment-Questionnaire. ** $p \leq .01$; * $p \leq .05$; $p \leq .10$.

4.2.2. Multiple Regressionsanalysen

Es wurde eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Variablen, die im Einzelnen eine Korrelation zu SCD bei PD aufwiesen, als unabhängige Prädiktoren einen Einfluss auf SCD bei PD hatten. Hierbei wurde neben den demografischen und klinischen Variablen, die bereits in den Korrelationsanalysen untersucht worden sind, der kognitive DS Aufmerksamkeit als Prädiktor ausgewählt, da dieser im Vergleich mit den anderen DS die stärksten Zusammenhänge mit den SCI-Q-Domänen aufwies. Im Folgenden

werden nur signifikante Ergebnisse näher dargestellt, weitere Daten sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

Die Ergebnisse der Regression zeigten, dass die Prädiktoren für die einzelnen SCI-Q-Subscores 10–28% der Varianz erklärten. Die Regressionsmodelle waren für folgende Subscores und Domänen des SCI-Q signifikant: Selbstevaluation, Evaluation durch andere, Sorgen total (allgemein), Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, visuell-räumliche Funktionen und SCI-Q (spezifisch). Es zeigte sich, dass besonders die depressive Symptomatik gemessen über die GDS und der DS Aufmerksamkeit signifikante Prädiktoren waren. Depressive Symptomatik stellte einen positiven Prädiktor für SCD bei PD bei den Sorgen total (allgemein) [A1–F1; $\beta = 0.47$; $p < .01$] sowie den SCI-Q-Domänen SCI-Q-Gedächtnis [A2–6; $\beta = 0.26$; $p = .05$], SCI-Q-Aufmerksamkeit [B2–4; $\beta = 0.36$; $p = .01$], SCI-Q-exekutive Funktionen [D2–4; $\beta = 0.42$; $p < .01$] und SCI-Q (spezifisch) [A–F spez.; $\beta = 0.29$; $p = .03$] dar. Eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik führte hier zu einer höheren Bewertung von SCD bei PD in diesen Domänen. Der DS Aufmerksamkeit beeinflusste als negativer Prädiktor die Selbstevaluation [A1–F1; $\beta = -0.32$; $p = .01$], die Evaluation durch andere [A1–F1; $\beta = -0.31$; $p = .02$] sowie die SCI-Q-Domänen SCI-Q-visuell-räumliche Funktionen [E2–4; $\beta = -0.27$; $p = .03$] und SCI-Q (spezifisch) [A–F spez.; $\beta = -0.19$; $p = .09$]. Das heißt, dass eine schlechtere Aufmerksamkeitsleistung stärker ausgeprägtes SCD bei PD bedingt hat.

Neben dem GDS und der Aufmerksamkeit stellte sich das weibliche Geschlecht als positiver Prädiktor für SCD bei PD in der visuell-räumlichen Domäne [E2–4; $\beta = 0.36$; $p < .01$] und in der SCI-Q-Domäne SCI-Q (spezifisch) [A–F spez.; $\beta = 0.20$; $p = .09$] dar. Weiterhin war die anhand des MoCA bemessene allgemeine kognitive Funktion ein negativer Prädiktor für die SCI-Q-Domänen SCI-Q-Gedächtnis [A2–6; $\beta = -0.28$; $p = .02$] und SCI-Q-visuell-räumliche Funktionen [E2–4; $\beta = -0.22$; $p = .06$]. Ebenso war die SWE-Skala ein negativer Prädiktor für die Selbstevaluation [A1–F1; $\beta = -0.22$; $p = .08$] und die visuell-räumliche Wahrnehmung bei SCD bei PD [E2–4; $\beta = -0.22$; $p = .09$].

Tabelle 10. Vorhersage von SCD bei PD anhand festgelegter Prädiktoren

	Modellgüte		Standardisierter Koeffizient β (p)						
	R ² (R ² adj.) ANOVA		Alter	Geschlecht (0 = m; 1 = w)	UPDRS- III	MoCA	GDS	SWE- Skala	Aufmerk- samkeit
SCI-Q									
Selbstevaluation	0.27 (0.19) F(7.63) = 3.35; p < .01**		-0.08	0.09	-0.09	-0.07	0.19	-0.22⁺	-0.32[*]
Evaluation durch andere	0.20 (0.10) F(7.56) = 2.01; p = .07 ⁺		0.04	< .01	-0.02	-0.08	0.18	-0.13	-0.31[*]
Sorgen total (allgemein)	0.37 (0.28) F(7.50) = 4.12; p < .01**		-0.06	0.13	-0.04	-0.04	0.47**	-0.13	-0.19
Gedächtnis	0.30 (0.23) F(7.63) = 3.91; p < .01**		-0.15	0.14	-0.00	-0.28[*]	0.26[*]	-0.20	-0.11
Aufmerksamkeit	0.23 (0.14) F(7.63) = 2.65; p = .02 [*]		-0.06	0.10	0.19	0.03	0.36[*]	-0.03	-0.14
Sprache	0.15 (0.06) F(7.63) = 1.64; p = .14		-0.01	0.25 ⁺	0.04	-0.17	0.14	-0.15	-0.16
Exekutive Funktionen	0.27 (0.19) F(7.63) = 3.30; p = .01 [*]		-0.19	0.16	-0.01	-0.02	0.42**	0.10	-0.16
Visuell-räumliche Funktionen	0.27 (0.19) F(7.63) = 3.38; p < .01**		-0.08	0.36**	0.18	-0.22⁺	0.01	-0.22⁺	-0.27[*]
Soziale Kognition	0.13 (0.04) F(7.63) = 1.38; p = .23		-0.09	-0.14	0.12	-0.14	-0.03	-0.24 ⁺	-0.08
SCI-Q (spezifisch)	0.30 (0.23) F(7.63) = 3.90; p < .01**		-0.14	0.20⁺	0.09	-0.19	0.29[*]	-0.15	-0.19⁺

Anmerkungen: SCD = Subjektive kognitive Beeinträchtigungen; PD = Morbus Parkinson; SCI-Q = Subjective Cognitive Impairment-Questionnaire; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; GDS = Geriatric Depression Scale; SWE-Skala = Selbstwirksamkeitserwartungsskala; R² adj. = adjustiertes R²; ANOVA = Analysis of Variance. **p < .01; *p < .05; ⁺p < .10.

4.3 Fragestellung 2: Einfluss von Arbeitsgedächtnistraining auf die subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson

Die Effekte von WMT auf SCD bei PD wurden mittels 2×2-Mixed-ANOVAs mit der Gruppe (EG vs. KG) als Zwischensubjektfaktor und dem Zeitraum (Δ Post-Prä bzw. Δ Follow-up-Prä) als Innersubjektfaktor untersucht. In Tabelle 11 sind deskriptive Daten zu den einzelnen Subscores des SCI-Q sowie die Ergebnisse der ANOVAs dargestellt. Signifikante Effekte werden im Folgenden genauer erörtert.

Bei der Selbstevaluation (A1–F1) trat für den Zeitraum Δ Follow-up-Prä ein signifikanter Interaktionseffekt der Gruppe auf [F(1.65) = 4.92; p = .03; partielles η^2 = 0.07]. Die Selbstevaluation des SCD bei PD bei der EG zeigte rückläufige Tendenzen, während sich bei der KG keine Veränderung feststellen ließ. Weiterhin zeigte sich, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen der EG und der KG im Zusammenhang mit der SCI-Q-Domäne SCI-Q (spezifisch) (A–F spez.) für den Zeitraum Δ Follow-up-Prä gab [F(1.65) = 3.82; p = .06; partielles η^2 = 0.06]. In beiden Gruppen nahm SCD innerhalb des Studienverlaufs zu, wobei

der Anstieg in der KG im Vergleich zu der EG signifikant höher war. Für die sonstigen Domänen des SCI-Q waren keine signifikanten Unterschiede zwischen der EG und der KG feststellbar.

Tabelle 11. Trainingseffekte von WMT auf Subscores des SCI-Q

SCI-Q	Experimentalgruppe, n = 37			Kontrollgruppe, n = 38			ANOVA	
	Prä	Post	Fu	Prä	Post	Fu	Δ Post-Prä	Δ Fu-Prä
	M (SD) Md (Range)			M (SD) Md (Range)			η_p^2	η_p^2
Selbstevaluation	3.50 (1.76) 3 (1-6)	3.35 (1.84) 3 (1-6)	3.05 (1.81) 2 (1-6)	2.81 (1.55) 2 (1-6)	3.09 (1.82) 2 (1-6)	2.80 (1.56) 2 (1-6)	0.12	0.07*
Evaluation durch andere	1.96 (1.82) 2 (0-6)	2.00 (1.87) 2 (0-5)	1.82 (1.89) 1 (0-5)	1.41 (1.42) 1 (0-5)	1.50 (1.63) 1 (0-6)	1.24 (1.54) 1 (0-6)	<0.01	0.02
Sorgen total (allgemein)	3.56 (2.60) 3 (0-9)	3.07 (2.40) 3 (0-10)	2.91 (2.25) 2.50 (0-8)	3.41 (2,84) 2 (1-12)	3.50 (2.79) 2.50 (0-10)	2.96 (2.46) 3 (0-11)	0.01	0.03
Gedächtnis	3.93 (3.13) 3 (0-13)	3.75 (2.77) 3 (0-11)	3.77 (2.71) 3.50 (0-12)	3.70 (2.74) 3 (0-12)	3.77 (2.81) 3 (0-12)	4.16 (3.94) 4 (0-15)	<0.01	0.03
Aufmerksamkeit	2.91 (1.83) 2.50 (0-7)	3.14 (1.55) ^a 3 (1-6)	2.96 (1.29) 3 (1-7)	3.22 (1.67) 3 (1-7)	3.50 (2.15) ^a 3 (0-8)	3.40 (2.26) 3 (0-9)	<0.01	0.01
Sprache	2.41 (1.37) 2 (0-6)	2.31 (1.39) 2 (0-6)	2.46 (1.53) 2 (0-7)	1.89 (1.40) 1 (0-6)	2.05 (1.70) 2 (0-7)	2.32 (1.70) 2 (0-7)	<0.01	0.04
Exekutive Funktionen	1.91 (1.59) 2 (0-5)	2.31 (1.58) 2 (0-6)	2.46 (1.85) 2.50 (0-9)	1.67 (1.94) 1 (0-9)	1.95 (1.59) 1 (0-5)	2.40 (2.24) 2 (0-8)	<0.01	0.01
Visuell-räumliche Funktionen	1 (1.72) 0 (0-8)	0.90 (1.52) 0 (0-7)	0.86 (1.04) 1 (0-4)	0.59 (.97) 0 (0-4)	0.50 (0.86) 0 (0-3)	0.60 (0.96) 0 (0-3)	<0.01	0.04
Soziale Kognition	0.59 (0.95) 0 (0-3)	0.62 (1.02) 0 (0-3)	0.64 (1.09) 0 (0-3)	0.56 (1.28) 0 (0-6)	0.68 (1.52) 0 (0-6)	0.80 (1.53) 0 (0-6)	0.01	0.01
SCI-Q (spezifisch)	12.75 (8.37) 11.50 (2-41)	12.97 (7.97) 12 (3-37)	13.14 (7.58) 11.50 (4-39)	11.62 (7.31) 9 (3-30)	12.46 (7.16) 10.50 (4-26)	13.72 (10.02) 10 (2-44)	<0.01	0.06*

Anmerkungen: Test auf Normalverteilung durch Shapiro-Wilk-Test meist mit p-Wert < .05, folglich keine Normalverteilung, daher Md (Range) zutreffend; a: Test auf Normalverteilung durch Shapiro-Wilk-Test mit p-Wert > .05, folglich Normalverteilung vorhanden, daher M (SD) zutreffend.

WMT = Arbeitsgedächtnistraining; SCI-Q = Subjective Cognitive Impairment-Questionnaire; ANOVA = Analysis of Variance; η_p^2 = partielles Eta-Quadrat; p = Signifikanz; Md (Range) = Median (Spannweite); M(SD) = Mittelwert (Standardabweichung); Fu = Follow-up. **p < .01 *p < .05; *p < .10.

4.4 Fragestellung 3: Prädiktoren der Auswirkungen von Arbeitsgedächtnistraining auf die subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson

Inwiefern bestimmte Variablen die Auswirkungen von WMT auf SCD bei PD beeinflusst haben, wurde durch eine multiple Regressionsanalyse mit den Differenzvariablen der verschiedenen SCI-Q-Subscores (Δ Post-Prä und Δ Follow-up-Prä) als abhängige Variablen und den Prädiktoren, welche schon bei der multiplen Regressionsanalyse der ersten Fragestellung untersucht wurden, ermittelt. Die Regressionsanalysen wurden sowohl mit den Daten der EG

als auch mit den Daten der KG durchgeführt, um spezifische Prädiktoren des Ansprechens von SCD bei PD nach WMT zu identifizieren (im Gegensatz zu allgemeinen Prädiktoren von Retest-Effekten).

Insgesamt ließen sich nur wenige signifikante Prädiktoren, welche nachfolgend dargestellt werden, identifizieren. Die detaillierten Ergebnisse der Regressionsanalysen sind für die EG in den Tabellen 12 und 13 und für die KG im Anhang in den Tabellen 14 und 15 zu finden. Die KG zeigte für den Zeitraum Δ Post-Prä lediglich im Bereich der SCI-Q-Domäne soziale Kognition (F2–4) eine signifikante Beeinflussung durch die Prädiktoren Alter, GDS und SWE-Skala. Höheres Alter [$\beta = 0.52$; $p = .01$], eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik (GDS) [$\beta = 0.48$; $p = .06$] und eine hohe SWE [$\beta = 0.42$; $p = .04$] führten zu einer vermehrten Wahrnehmung von SCD bei PD im Bereich der sozialen Kognition. Für die Beeinflussung der Entwicklung von SCD bei PD in der Zeitspanne Δ Follow-up-Prä konnten für die KG hingegen keine signifikanten Prädiktoren identifiziert werden.

4.4.1. Kurzfristige Trainingseffekte (Δ Post-Prä)

Bei der EG wurden die Auswirkungen von WMT auf die Selbstevaluation (A1–F1) von SCD bei PD signifikant von dem Geschlecht, der Motorik (UPDRS-III) und der depressiven Symptomatik (GDS) beeinflusst. Hierbei waren das weibliche Geschlecht [$\beta = -0.38$; $p = .03$] und die Motorik [$\beta = -0.36$; $p = .04$] negative Prädiktoren, das bedeutet, dass Personen weiblichen Geschlechts sowie Personen mit einer stärker ausgeprägten motorischen Symptomatik zur Prä-Testung eine Abnahme im Selbstevaluationsscore des SCI-Q nach WMT verzeichneten. Im Gegensatz dazu konnte eine depressive Symptomatik als positiver Prädiktor identifiziert werden; eine stärkere depressive Symptomatik zur Prä-Testung führte zu einer Zunahme des Selbstevaluationsscores des SCI-Q [$\beta = 0.44$; $p = .03$]. Weiterhin beeinflussten die Prädiktoren Alter und Motorik (UPDRS-III) die Auswirkungen von WMT auf die SCI-Q-Domäne SCI-Q-exekutive Funktionen (D2–4). Höheres Alter [$\beta = 0.30$; $p = .08$] und eine stärker ausgeprägte motorische Symptomatik [$\beta = 0.34$; $p = .06$] bedingten eine Zunahme der SCD-Symptomatik nach WMT.

Tabelle 12. Beeinflussung der Trainingseffekte von WMT (Δ Post-Prä) auf SCD bei PD durch festgelegte Prädiktoren – Experimentalgruppe

	Modellgüte		Standardisierter Koeffizient β (p)				
	R ² (R ² adj.) ANOVA	Alter	Geschlecht (0 = m; 1 = w)	UPDRS-III	GDS	SWE-Skala	Aufmerksamkeit
SCI-Q							
Selbstevaluation	0.33 (0.19) F(6.28) = 2.34; p = .06 ⁺	0.19	-0.38*	-0.36*	0.44*	0.18	0.20
Evaluation durch andere	0.28 (0.19) F (6.25) = 1,61; p = .19	0.17	-0.19	0.22	0.11	0.20	0.44*
Sorgen total (allgemein)	0.18 (-.09) F (6.18) = 0.65; p = .69	0.07	-0.09	-0.11	0.20	0.39	0.16
Gedächtnis	0.11 (-0.80) F (6.28) = 0.56; p = .75	0.04	-0.09	0.26	-0.13	0.06	0.02
Aufmerksamkeit	0.22 (0.06) F (6.28) = 1.34; p = .27	-0.10	-0.23	-0.22	-0.33	-0.30	0.33 ⁺
Sprache	0.07 (-0.14) F (6.28) = 0.32; p = .92	-0.07	-0.16	0.19	0.05	0.12	-0.04
Exekutive Funktionen	0.32 (0.17) F(6.28) = 2.19; p = .08 ⁺	0.30*	0.16	0.34*	-0.14	0.07	0.02
Visuell-räumliche Funktionen	0.03 (-0.18) F (6.28) = 0.15; p = .99	-0.03	-0.11	0.03	-0.17	-0.11	0.08
Soziale Kognition	0.12 (-0.70) F (6.28) = 0.64; p = .70	0.16	0.12	0.06	0.31	0.31	0.12
SCI-Q (spezifisch)	0.13 (-0.05) F (6.28) = 0.71; p = .64	0.09	-0.10	0.22	-0.18	0.01	0.16

Anmerkungen: WMT = Arbeitsgedächtnistraining; SCD = subjektive kognitive Beeinträchtigungen; PD = Morbus Parkinson; SCI-Q = Subjective Cognitive Impairment-Questionnaire; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3; GDS = Geriatric Depression Scale; SWE-Skala = Selbstwirksamkeitserwartungsskala; R² adj. = adjustiertes R²; ANOVA = Analysis of Variance. ** p < .01; *p < .05; ⁺p < .10.

4.4.2. Langfristige Trainingseffekte (Δ Follow-up-Prä)

Für den Zeitraum Δ Follow-up-Prä zeigte sich, dass wie bei Δ Post-Prä die Auswirkungen von WMT auf die SCI-Q-Domäne SCI-Q-exekutive Funktionen (D2–4) durch das Alter und die Motorik (UPDRS-III) signifikant beeinflusst wurden. Hierbei zeigte sich ein noch stärkerer Einfluss von höherem Alter [$\beta = 0.34$; p = .04] und eingeschränkter Motorik [$\beta = 0.54$; p < .01] auf die vermehrte Wahrnehmung von SCD bei PD im Bereich der exekutiven Funktionen im Vergleich zum Zeitraum Δ Post-Prä. Für die anderen SCI-Q-Domänen konnten keine weiteren signifikanten Prädiktoren des Ansprechens auf WMT identifiziert werden.

Tabelle 13. Beeinflussung der Trainingseffekte von WMT (Δ Follow-up-Prä) auf SCD bei PD durch festgelegte Prädiktoren – Experimentalgruppe

	Modellgüte		Standardisierter Koeffizient β (p)				
	R ² (R ² adj.) ANOVA	Alter	Geschlecht (0 = m; 1 = w)	UPDRS- III	GDS	SWE- Skala	Aufmerk- samkeit
SCI-Q							
Selbstevaluation	0.24 (0.05) F (6.24) = 1.27; p = .31	0.13	0.00	0.18	0.33	-0.15	0.11
Evaluation durch andere	0.25 (0.04) F (6.21) = 1.18; p = .35	0.36 ⁺	0.32	-0.14	0.02	0.25	0.01
Sorgen total (allgemein)	0.08 (-0.32) F (6.14) = 0.20; p = .97	0.27	0.15	-0.03	-0.04	-0.11	0.04
Gedächtnis	0.14 (-0.70) F (6.24) = 0.67; p = .68	0.27	0.07	0.17	0.30	0.28	-0.00
Aufmerksamkeit	0.14 (-0.12) F (6.24) = 0.47; p = .83	0.15	-0.07	-0.19	-0.10	-0.24	0.14
Sprache	0.21 (0.02) F (6.24) = 1.10; p = .40	0.23	-0.08	0.13	0.38	-0.04	-0.02
Exekutive Funktionen	0.50 (0.38) F (6.24) = 4.03; p = .01*	0.34*	-0.08	0.54**	0.24	-0.09	0.17
Visuell-räumliche Funktionen	0.31 (0.14) F (6.24) = 1.78; p = .15	0.15	-0.35 ⁺	-0.26	0.12	-0.08	0.29
Soziale Kognition	0.07 (-0.16) F (6.24) = 0.30; p = .93	0.15	0.02	-0.13	0.03	0.12	-0.20
SCI-Q (spezifisch)	0.25 (0.06) F (6.24) = 1.30 p = .30	0.37 ⁺	-0.11	0.14	0.29	-0.01	0.12

Anmerkungen: WMT = Arbeitsgedächtnistraining; SCD = subjektive kognitive Beeinträchtigungen; PD = Morbus Parkinson; m = männlich; w = weiblich; SCI-Q = Subjective Cognitive Impairment-Questionnaire; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3; GDS = Geriatric Depression Scale; SWE = Selbstwirksamkeitserwartungsskala; R² adj. = adjustiertes R²; ANOVA = Analysis of Variance. **p < .01; *p < .05; ⁺p < .10.

5. Diskussion

Die vorliegende randomisierte kontrollierte Studie zu WMT bei PD untersucht nach aktuellem Kenntnisstand als erste Studie SCD bei PD im Zusammenhang mit WMT. Da auf diesem Gebiet nur wenige Daten vorliegen, ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse mit der bisherigen Forschung nicht immer möglich. Wie auch die Datenanalyse wird die Diskussion daher im explorativen Sinne geführt. Dabei wird sich an den in Kapitel 2.4 formulierten Fragestellungen orientiert.

5.1 Fragestellung 1: Determinanten subjektiver kognitiver Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson

5.1.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die statistische Untersuchung der Daten hat gezeigt, dass es diverse Zusammenhänge zwischen demografischen, neuropsychologischen sowie klinischen Variablen und SCD bei Patient*innen mit PD gibt. Weiterhin konnte beobachtet werden, dass manche dieser Variablen als Determinanten für SCD bei PD verstanden werden können und die Ausprägung von SCD entsprechend beeinflussen. Im Folgenden werden diese Ergebnisse kurz zusammengefasst. Bezogen auf die demografischen Variablen konnte innerhalb der bivariaten Korrelationsanalysen gezeigt werden, dass Zusammenhänge zwischen Alter sowie Geschlecht und der SCD-Ausprägung vorlagen. So ging ein jüngeres Alter mit stärkeren SCD-Ausprägungen einher. Innerhalb der multiplen Regressionsanalysen konnte sich dieser Zusammenhang allerdings nicht bestätigen. Beim bivariaten Vergleich der Geschlechter zeigten sich auf dem explorativen Signifikanzniveau von $p < .10$ signifikante Unterschiede in der Wahrnehmung von SCD. Das weibliche Geschlecht wurde in den multiplen Regressionsanalysen als positiver Prädiktor für SCD bei PD identifiziert. Das weibliche Geschlecht ging also tendenziell mit einer vermehrten Wahrnehmung von SCD einher. Bei den neuropsychologischen Variablen zeigten unter anderem Patient*innen mit einer schlechteren allgemeinen kognitiven Funktion bei den bivariaten Korrelationsanalysen vermehrt SCD. Auch in den multiplen Regressionsanalysen konnte eine schlechtere kognitive Funktionsfähigkeit als negativer Prädiktor für eine stärkere Ausprägung von SCD bei PD beobachtet werden. Die Untersuchungen der Korrelationen zwischen den Domänen des DS und SCD bei PD ergaben innerhalb der bivariaten Korrelationsanalysen vor allem, dass eine gesteigerte Aufmerksamkeit und ein besseres Arbeitsgedächtnis im Zusammenhang mit niedrigerem SCD bei PD standen. Zudem zeigte sich in den multiplen Regressionsanalysen die Aufmerksamkeit als Determinante für SCD bei PD, wobei eine schlechtere Aufmerksamkeitsleistung Einfluss auf eine stärkere Ausprägung von SCD bei PD hatte. Weiterhin konnten die bivariaten Korrelationsanalysen Zusammenhänge zwischen SCD bei PD und den DS-Domänen Gedächtnis, Sprache und exekutive Funktionen aufzeigen.

Die bivariate Korrelationsanalysen der klinischen Variablen im Zusammenhang mit SCD bei PD wiesen signifikante Ergebnisse in den Bereichen der Motorik, der depressiven Symptomatik und der SWE auf. Eine besonders starke Korrelation zeigte sich zwischen vermehrten Sorgen bezogen auf SCD und einer stärkeren depressiven Symptomatik, wobei auch innerhalb der multiplen Regressionsanalysen eine stärkere depressive Symptomatik neben einer niedrigen SWE als Determinante für stärker ausgeprägtes SCD bei PD in verschiedenen Domänen identifiziert werden konnte.

5.1.2. Diskussion der Ergebnisse

Demografische Variablen:

Vergleichsweise jüngere Proband*innen der Studie zeigten in den bivariaten Korrelationsanalysen vermehrt SCD in den Domänen Gedächtnis und exekutive Funktionen. Generell tritt SCD im höheren Alter in Erscheinung, wobei der physiologische Alterungsprozesse hier ursächlich zu sein scheint⁸⁴. Innerhalb der älteren Personen wiederum scheint jüngeres Alter mit einer verstärkten Wahrnehmung von SCD einherzugehen. Eine mögliche Erklärung für das vermehrte Auftreten von SCD bei jüngeren Patient*innen mit PD in diesen Domänen könnte sein, dass jüngere Menschen häufiger noch ins Arbeitsleben eingebunden und vermehrt auf ihre kognitive Leistung angewiesen sind und somit sensibler auf kognitive Veränderungen reagieren. Demgegenüber konnten Baschi, Nicoletti et al.⁹⁴ SCD bei PD eher im höheren Alter aufzeigen und auch Montejo, Montenegro et al.¹⁷⁰ beobachteten in ihrer Studie zu SCD bei Menschen über 64 Jahre, dass mit steigendem Alter die Prävalenz von SCD zunimmt. Jedoch konzentrierten sich beide Studien lediglich auf subjektive Beschwerden in der Gedächtnisdomäne. Interessanterweise konnten sowohl Baschi, Nicoletti et al.⁹⁴ als auch Montejo, Montenegro et al.¹⁷⁰ ebenfalls nur signifikante Ergebnisse in den bivariaten Korrelationsanalysen aufzeigen. Bei Kontrolle für andere demografische, neuropsychologische und klinische Variablen zeigten sich in den multiplen Regressionsanalysen keine Hinweise darauf, dass das Alter ein Prädiktor für SCD ist, was mit den vorliegenden Ergebnissen übereinstimmt.

Es steht zur Diskussion, ob SCD bei jüngeren Personen als ein weiteres Prodrom für PD gesehen werden kann. Jessen, Amarglio et al.⁸⁴ sahen SCD im Alter unter 60 Jahren als Folge von reversiblen Ursachen wie beispielsweise Depressionen an, da die Wahrscheinlichkeit, dass ein medizinischer Zustand SCD und den möglicherweise beginnenden kognitiven Verfall bei vergleichsweise jüngeren Personen verursachen könnte, gering sei. Demgegenüber vermuteten Cedres, Machado et al.¹⁷¹, dass SCD gerade bei Menschen unter 60 Jahren ein subtiles Anzeichen einer Hirnpathologie darstellt. Fessler, Liepelt-Scarfone et al.⁴¹ zeigten auf, dass kognitive Veränderungen insbesondere in den Bereichen Gedächtnis und exekutive Funktionen als zusätzliche nicht-motorische Marker für prodromales PD angesehen werden können. Auch bei den vorliegenden Ergebnissen zeigte sich SCD bei jüngeren Patient*innen

mit allerdings bereits diagnostiziertem PD vor allem in den Domänen Gedächtnis und exekutive Funktionen. Weiterhin kann SCD bei PD gerade bei jüngeren Patient*innen möglicherweise als Prädiktor für den weiteren kognitiven Fall bis hin zur PDD dienen, da die physiologischen Alterungsprozesse in der Entstehung von SCD hierbei keine Rolle spielen. Galtier, Nieto et al.¹⁰⁰ stellten fest, dass besonders SCD bei PD in der Gedächtnis- und der Sprachdomäne ein Prädiktor für den Progress zu PD-MCI und PDD sein kann. Dies unterstützt die Annahme, SCD bei jüngeren Patient*innen mit PD als Prodrom für kognitiven Verfall zu werten, da sich auch in dieser Studie bei jüngeren Proband*innen vermehrt SCD in der Gedächtnisdomäne zeigte.

Die bivariate Untersuchung, inwiefern das Geschlecht Einfluss auf SCD bei PD hat, zeigte, dass Frauen vergleichsweise stärker SCD in der visuell-räumlichen Domäne wahrnahmen. Hingegen registrierten Männer im Vergleich zu den Frauen vermehrt SCD in der Domäne soziale Kognition. Darüber hinaus zeigte sich in der multiplen Regressionsanalyse bei Kontrolle für andere demografische, neuropsychologische und klinische Variablen, dass das weibliche Geschlecht eine stärkere Ausprägung von SCD bei PD in der Summe der SCD-Domänen (SCI-Q spezifisch) und hierbei besonders in der visuell-räumlichen Domäne beeinflusste.

In der Forschung gibt es unterschiedliche Positionen zum Auftreten von SCD bei Männern und Frauen, wobei manche keine Diskrepanz bezüglich der SCD-Ausprägung zwischen den Geschlechtern sehen^{172,173}, andere hingegen vermehrt SCD bei den Frauen^{170,174-176} oder Männern^{177,178} beobachten konnten. Sowohl Hesper, Kleineidam et al.¹⁷⁹ als auch Müller-Gerards, Weimar et al.¹⁷⁶ stellten vor allem Unterschiede in den Sorgen zu SCD fest. Frauen berichteten SCD vermehrt in Verbindung mit Sorgen, während SCD bei Männern eher ohne eine Verbindung zu Sorgen auftrat. Hesper, Kleineidam et al.¹⁷⁹ argumentierten, dass Frauen möglicherweise eine bessere Wahrnehmung von subtilen pathologischen Veränderungen haben sowie eine stärkere Bereitschaft haben, über kognitive Veränderungen zu berichten. Hingegen schlussfolgerten Müller-Gerards, Weimar et al.¹⁷⁶, dass der wahrgenommene kognitive Rückgang Frauen stärker betrifft als Männer, was auf eine unterschiedliche Bedeutung von SCD für Männer und Frauen schließen lässt. Die vorliegenden Ergebnisse zeigten lediglich in der grundsätzlichen Wahrnehmung von SCD Unterschiede, allerdings nicht in der Ausprägung der Sorgen zwischen den Geschlechtern bezogen auf SCD bei PD. Möglicherweise wird der Aspekt der Sorgen im SCI-Q nur unzureichend operationalisiert und kann daher nicht ausreichend abgebildet werden.

In den multiplen Regressionsanalysen wurde ein starker Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht als Prädiktor und einer stärkeren SCD-Ausprägung bezogen auf die visuell-räumliche Wahrnehmung festgestellt. Dies könnte der Beobachtung zugrunde liegen, dass die visuell-räumliche Verarbeitungsfähigkeit einer der kognitiven Bereiche ist, in denen

in der Allgemeinbevölkerung bereits Geschlechtsunterschiede festgestellt werden konnten: Einerseits schnitten Männer in Tests zu dieser kognitiven Domäne besser ab, andererseits schätzten sich Frauen in der Bewertung der visuell-räumlichen Fähigkeiten generell schlechter ein als Männer¹⁸⁰. Auch im Zusammenhang mit PD konnte bei Frauen häufiger eine Beeinträchtigung der visuell-räumlichen Funktionen beobachtet werden¹⁸¹, wobei zur Diskussion steht, ob sich dieser Unterschied auch bei geschlechtskorrigierten Daten zeigen würde¹⁸².

Erkenntnisse zu den Unterschieden zwischen den Geschlechtern speziell bei Patient*innen mit PD und SCD sind insgesamt gering. Die vorliegenden Ergebnisse können erstmals Geschlechtsunterschiede bei der Wahrnehmung von SCD besonders in der visuell-räumlichen Domäne aufzeigen. Weitere Studien sind nötig, um geschlechtsspezifische Diskrepanzen in anderen Domänen genauer zu untersuchen. Beispielsweise ist vor allem die verbale Domäne anfällig für Geschlechtsunterschiede bei PD¹⁸². Es zeigte sich bereits bei der AD, dass Frauen mit SCD bei verbalen Gedächtnisaufgaben einen größeren Vorteil hatten als Männer mit SCD¹⁸³. Weiterhin konnten besonders bei der AD Erkenntnisse über Geschlechtsunterschiede in Bezug auf den prädiktiven Wert von SCD für weiteren kognitiven Verfall gewonnen werden. Hesser, Kleineidam et al.¹⁷⁹ konnten SCD sowohl mit als auch ohne Sorgen für Frauen als einen Prädiktor für das spätere Auftreten einer Demenz oder AD detektieren, wohingegen SCD bei Männern lediglich in Verbindung mit Sorgen als Prädiktor für eine AD diente. Auch Müller-Gerards, Weimar et al.¹⁷⁶ beobachteten SCD als Prädiktor für MCI bei beiden Geschlechtern, wobei sich geschlechtsspezifische Unterschiede durch den Apolipoprotein-E-ε4-Genotyp ergaben, welcher einer der wichtigsten genetischen Risikofaktoren für AD und deren Vorstufen (MCI) ist. Nun stellt sich die Frage, ob auch SCD bei PD bei Frauen und Männern einen unterschiedlichen prädiktiven Wert für späteren kognitiven Verfall hat.

Neuropsychologische Variablen:

Bislang konzentrierte sich die Forschung hauptsächlich darauf, welchen Einfluss SCD bei PD auf die Kognition und die einzelnen kognitiven Domänen hat. Inwiefern jedoch Stärken und Schwächen in den kognitiven Domänen selbst als Determinanten Einfluss auf die Wahrnehmung von SCD bei PD haben können, wurde kaum untersucht⁹⁰.

Die Ergebnisse der bivariaten Korrelationsanalysen zeigten, dass eine schlechtere allgemeine kognitive Funktion, gemessen über den MoCA-Test als kognitives Screening, mit stärkerem SCD bei PD in der Gedächtnisdomäne zusammenhing. Weiterhin zeigte sich in den multiplen Regressionsanalysen, dass auch bei Kontrolle für andere demografische, neuropsychologische und klinische Variablen eine schlechtere allgemeine kognitive Funktion als Determinante die Wahrnehmung von SCD in der Gedächtnis- und der visuell-räumlichen Domäne negativ beeinflusst hat. Diese Beobachtungen sind einleuchtend, da objektiv messbare kognitive Verschlechterungen sehr wahrscheinlich auch von den Proband*innen

selbst wahrgenommen wurden und dies somit zu einer stärkeren Bewertung von SCD führte. Dies legt nahe, dass der MoCA-Test also nicht nur leichte kognitive Einschränkungen diagnostizieren, sondern auch Hinweise auf das mögliche Vorliegen von SCD geben kann, bevor eigentliche objektive kognitive Beeinträchtigungen aufgezeigt werden können. Diese Hypothese wird gestützt von Baschi, Nicoletti et al.⁹⁴, welche sich für die Validierung des MoCA-Tests als Instrument zur Detektion von SCD bei PD ausgesprochen haben.

Dass in den multiplen Regressionsanalysen eine Verschlechterung der allgemeinen kognitiven Leistung nicht nur SCD in der Gedächtnisdomäne sondern auch SCD in der visuell-räumlichen Domäne bedingt hat, ist ebenfalls nicht verwunderlich. Johnson und Galvin¹⁸⁴ sahen bei PD im Vergleich zur AD eine schnellere Verschlechterung der visuell-räumlichen Domäne und bezeichneten dies als ein zentrales Merkmal der kognitiven Veränderungen bei PD. Hong, Sunwoo et al.⁹⁷ stellten fest, dass die visuelle Gedächtnisleistung bei Patient*innen mit SCD bei PD schneller abnimmt als bei Patient*innen mit PD ohne SCD, und legten nahe, dies neben der verbalen Gedächtnisleistung als mögliches Zeichen für das Fortschreiten der mit PD zusammenhängenden pathologischen Veränderungen zu werten. Insgesamt deuten diese Beobachtungen darauf hin, dass sich SCD bei PD wahrscheinlich am frühesten in der visuell-räumlichen Domäne bemerkbar macht. Zwar sind die Daten dieser Studie nur marginal signifikant, jedoch lässt sich hier eine Tendenz aufzeigen und ein Anstoß für weitere Untersuchungen geben. Eine geringe Verschlechterung der objektiv messbaren kognitiven Leistung zusammen mit SCD bei Patient*innen mit PD kann auf die Gefahr eines beginnenden kognitiven Abbaus hinweisen.

Eine höhere Aufmerksamkeitsleistung bei Patient*innen mit PD korrelierte in den bivariaten Korrelationsanalysen mit einer geringeren eigenen Wahrnehmung von SCD, einer geringeren Wahrnehmung von SCD durch andere sowie einer geringeren Ausprägung von Sorgen bezogen auf SCD und beeinflusste diese SCD-Domänen bei Kontrolle für andere demografische, neuropsychologische und klinische Variablen in den multiplen Regressionsanalysen als negativer Prädiktor. Außerdem konnte in den bivariaten Korrelationsanalysen zusammen mit einer besseren Aufmerksamkeitsleistung eine insgesamt geringere Wahrnehmung von SCD bei PD (SCI-Q spezifisch) besonders in den SCD-Domänen Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und visuell-räumliche Funktionen beobachtet werden. Dass eine schlechtere Aufmerksamkeitsleistung als Determinante stärker ausgeprägtes SCD bei PD bedingt, könnte damit erklärt werden, dass die Aufmerksamkeitsleistung eine der wichtigsten Funktionen im Alltag darstellt. Daher fällt eine Beeinträchtigung in diesen Bereichen sowohl den Betroffenen als auch Außenstehenden schnell auf und kann bei den Betroffenen Sorgen auslösen. Demgegenüber gehen höhere Aufmerksamkeitsleistungen mit geringeren SCD-Ausprägungen einher. Dadurch lässt sich auch der Zusammenhang zwischen einer gesteigerten Aufmerksamkeit und der geringeren

Wahrnehmung von SCD in den besonders bei PD sensiblen Domänen Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und visuell-räumliche Funktionen erklären. Jedoch konnte in den multiplen Regressionsanalysen eine schlechtere Aufmerksamkeit nur bei der visuell-räumlichen Domäne als Determinante für ein vermehrtes Wahrnehmen von SCD ermittelt werden. Dies unterstützt erneut die Vermutung, dass bei Patient*innen mit PD die visuell-räumliche Domäne eine der empfindlichsten SCD-Domänen ist. Insgesamt lässt sich durch die Ergebnisse schlussfolgern, dass sich besonders die Aufmerksamkeitsleistung als Ansatzpunkt für kognitive Therapien zur Verbesserung von SCD bei PD eignen könnte.

Weiterhin zeigten sich bei der bivariaten Korrelationsanalyse auch bei anderen kognitiven Domänen Zusammenhänge mit SCD bei PD. Eine bessere Leistung im DS Arbeitsgedächtnis korrelierte mit geringerem SCD in der Selbstevaluation und der Evaluation durch andere. Außerdem konnten zwischen einer geringeren Selbstwahrnehmung von SCD und dem DS verbales Gedächtnis sowie zwischen einer geringen Evaluation von SCD durch andere und dem DS exekutive Funktionen Zusammenhänge beobachtet werden. Eine insgesamt stärkere Bewertung von Schwierigkeiten in den SCD-Domänen (SCI-Q spezifisch) stand in geringem Zusammenhang mit dem DS Sprache, was die Vermutung bekräftigt, dass die verbale Gedächtnisleistung ein signifikanter Prädiktor für die Entwicklung einer Demenz bei Patient*innen mit PD ist⁹⁷. Auffällig ist, dass besonders diejenigen kognitiven Domänen Zusammenhänge mit SCD aufwiesen, welche auch bei neu diagnostizierten Patient*innen mit PD beeinträchtigt sind, nämlich Gedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen⁴⁰. Hierbei lagen insgesamt aber deutlich häufiger Zusammenhänge zur Aufmerksamkeitsleistung vor als zu anderen DS. Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen konnten Mills, Schneider et al.¹⁸⁵ die Aufmerksamkeitsleistung, gemessen mittels des MoCA-Tests, nicht mit SCD in Verbindung bringen. In weiteren Forschungen sollte folglich ein besonderes Augenmerk auf die Bedeutung der Aufmerksamkeitsleistung für SCD gelegt werden.

Diese Ergebnisse zeigen abermals, dass SCD bei PD nicht nur auf die Gedächtnisdomäne eingrenzbar ist und ein breites SCD-Assessment unabdingbar ist. SCD bei PD mittels einer einzigen Frage auszuschließen, ist nicht hinreichend, um konkrete Aussagen über den kognitiven Zustand der Patient*innen mit PD treffen zu können. Auch Shokouhi, Conley et al.¹⁸⁶ schlussfolgerten in ihrer Untersuchung zu SCD bei AD, dass eine detaillierte Charakterisierung von SCD helfen kann, Personen mit dem größten Risiko für eine Demenzentwicklung zu identifizieren. Weiterhin legen die vorliegenden Ergebnisse nahe, dass Stärken und Schwächen in den objektiv messbaren kognitiven Funktionen SCD bei PD in positiver oder negativer Weise beeinflussen und Hinweise auf einen beginnenden kognitiven Verfall geben können. Mills, Schneider et al.¹⁸⁵ stellten fest, dass SCD bereits im Frühstadium von PD prädiktiv für die Entstehung von PD-MCI ist, wobei anhand des spezifischen kognitiven Profils eine zukünftige kognitive Verschlechterung vorhergesagt werden kann. Sie

argumentierten, dass objektive Gedächtnisstörungen stärkere Prädiktoren für das Vorhandensein von SCD im Frühstadium von PD sind als exekutive oder visuell-räumliche Störungen und dass ein besseres Verständnis der Beziehungen zwischen subjektivem und objektivem kognitiven Abbau bei PD demnach helfen könne, die Bewertung kognitiver Funktionen zu optimieren und geeignete Therapiemöglichkeiten zu erforschen und auszuwählen¹⁸⁵. Das vielseitige und komplexe Zusammenspiel zwischen den objektiv messbaren kognitiven Domänen und den SCD-Domänen zeigt, wie sensibel SCD auf kognitive Veränderungen reagiert und die kognitive Verfassung der Patient*innen mit PD widerspiegeln kann.

Klinische Variablen:

Die bivariate Korrelationsanalyse zeigte, dass eine ausgeprägte motorische Symptomatik mit vermehrt wahrgenommenem SCD in den Domänen Aufmerksamkeit und visuell-räumliche Funktionen zusammenhing, welche, wie schon zuvor besprochen, zwei der anfälligsten SCD-Domänen bei PD sind. Verstärkt ausgeprägte motorische Beeinträchtigungen konnten bereits als signifikanter Prädiktor für den objektiven kognitiven Abbau identifiziert werden^{97,187}, jedoch konnten in den multiplen Regressionsanalysen der vorliegenden Studie keine Hinweise darauf gefunden werden, dass bei Kontrolle für andere demografische, neuropsychologische und klinische Variablen motorische Beeinträchtigungen ebenso eine Determinante für SCD bei PD ohne objektiv messbare kognitive Einschränkungen waren. Gleichermaßen unterstützen die Ergebnisse von Baschi, Nicoletti et al.⁹⁴ diese Beobachtung: Sie konnten motorische Beeinträchtigungen lediglich als Prädiktor für SCD in der Gedächtnisdomäne bei Patient*innen mit PD-MCI identifizieren, allerdings nicht als Prädiktor für SCD bei PD ohne objektive kognitive Einschränkungen.

Weiterhin ließ sich in den bivariaten Korrelationsanalysen beobachten, dass eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik mit mehr SCD bei PD in verschiedenen Bereichen zusammenhing und dieser Zusammenhang auch teilweise bei Kontrolle für andere demografische, neuropsychologische und klinische Variablen in den multiplen Regressionsanalysen bestehen blieb. Generell handelte es sich in dieser Studie dabei eher um eine unterschwellige depressive Symptomatik, da Patient*innen mit PD und einer klinisch diagnostizierten Depression oder einer auffälligen Symptomatik, ermittelt über ein Screeninginstrument für depressive Symptomatik bei geriatrischen Personen (GDS-Punktezahl ≥ 11), von der Studienteilnahme bereits ausgeschlossen wurden. Trotz der recht homogenen Stichprobe zeigte eine stärkere depressive Symptomatik bei Patient*innen mit PD Zusammenhänge sowohl mit einer vermehrten eigenen Wahrnehmung von SCD als auch mit einer vermehrten Wahrnehmung durch Außenstehende. Zudem wurde eine starke Korrelation zwischen den Sorgen bei SCD und einer depressiven Symptomatik beobachtet. Auch in den multiplen Regressionsanalysen zeigten sich stärkere depressive Symptome als Determinante

für vermehrte Sorgen bezogen auf SCD bei PD. Außerdem ließ sich in den bivariaten Korrelationsanalysen ein Zusammenhang zwischen einer depressiven Symptomatik und einer allgemein gesteigerten Wahrnehmung von SCD bezogen auf die spezifischen SCD-Domänen (SCI-Q spezifisch), insbesondere auf die SCD-Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache und exekutive Funktionen, feststellen. Die multiple Regressionsanalyse konnte zudem den Einfluss einer stärkeren depressiven Symptomatik auf eine höhere Bewertung von SCD in den Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen sowie in der Summe der spezifischen SCD-Domänen (SCI-Q spezifisch) aufzeigen. Während einige Studien keinen Zusammenhang zwischen SCD bei PD und einer depressiven Symptomatik beobachten konnten^{97,100,102}, fanden viele andere Studien passend zu den oben genannten Ergebnissen deutliche Hinweise für eine Assoziation von depressiver Symptomatik und SCD bei PD^{93,98,99,104,106}. Offen bleibt dabei meist die Frage, in welcher Beziehung diese Variablen zueinander stehen.

Wie schon in Kapitel 2.2.3 erläutert, wurde bereits ein stärkeres Maß an depressiven Symptomen als Determinante für SCD bei PD beobachtet¹⁰⁶. Santangelo, Vitale et al.¹⁰⁴ zeigten auf, dass Patient*innen mit PD und unterschweligen Depressionen im Vergleich zu nicht depressiven Patient*innen mehr SCD berichten, wobei sich kein Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und objektiven kognitiven Beschwerden feststellen ließ. Sie stellten die Vermutung auf, dass SCD bei PD in Verbindung mit depressiver Symptomatik ein Vorbote für die Entwicklung einer schweren Depression und eines schnellen kognitiven Abbaus sein könnte. Möglich sei auch, dass SCD hierbei eher als Folge der negativen Stimmungslage auftritt, als dass es mit einer tatsächlichen kognitiven Störung zusammenhängt¹⁰⁴. Die vorliegenden Ergebnisse könnten diese Hypothese stützen, da eine ausgeprägte depressive Symptomatik hier vor allem in starkem Zusammenhang mit Sorgen bezogen auf SCD bei PD stand und diese in den multiplen Regressionsanalysen als Determinante negativ beeinflusste. Patient*innen mit PD und depressiven Symptomen machen sich wahrscheinlich insgesamt mehr Gedanken und Sorgen über ihre allgemeine Situation, insbesondere über ihre kognitive Verfassung, und reagieren möglicherweise auch empfindlicher auf leichte kognitive Veränderungen. Dementsprechend berichten eher depressive Patient*innen über die Wahrnehmung von kognitiven Beeinträchtigungen, was folglich auch die den Patient*innen nahestehenden Personen mitbekommen. Eine negative Stimmungslage kann also zu einer übermäßig negativen Wahrnehmung des eigenen kognitiven Zustands führen. Die statistischen Analysen der vorliegenden Studie haben gezeigt, dass dadurch vermehrt Sorgen bezogen auf SCD bei PD sowie eine verstärkte Wahrnehmung von SCD insgesamt (SCI-Q spezifisch), vor allem in den Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen, berichtet wurden. Da depressive Symptome

Auswirkungen auf die Konzentration, Energie und Motivation¹⁸⁸ haben, kann dies die Wahrnehmung der kognitiven Leistung besonders in diesen Domänen beeinträchtigt haben. Ein anderer Standpunkt in der Diskussion über die Zusammenhänge von SCD und depressiver Symptomatik ist die Annahme, dass sich Patient*innen mit PD und kognitiven Beschwerden mehr Sorgen über ihre Situation im Allgemeinen sowie ihren kognitiven Status machen und sich daraus stärkere depressive Symptome entwickeln können¹⁰⁵. Auch in der systematischen Übersichtsarbeit von Hill, Mogle et al.⁸⁵ über die Zusammenhänge zwischen SCD und affektiven Symptomen bei älteren Erwachsenen wurden neben der Beobachtung eines erhöhten Depressionsrisikos bei Personen mit SCD die entgegengesetzten Standpunkte zu den Kausalitäten diskutiert: Einerseits können depressive Symptome die Wahrnehmung der kognitiven Leistung beeinflussen¹⁸⁸, andererseits kann die Wahrnehmung von SCD besonders bei älteren Menschen Einfluss auf das psychische Wohlbefinden haben¹⁸⁹. Sie vermuteten, dass die Wahrnehmung der negativen Folgen von SCD auf das alltägliche Leben Auswirkungen auf die Stimmungslage haben kann, und sahen keine Beweise dafür, dass SCD auf Depressionen zurückzuführen ist⁸⁵.

Generell zeigt sich, dass die Untersuchung der Beziehung zwischen SCD und depressiver Symptomatik äußerst komplex ist. Die Ergebnisse dieser Studie legen dar, dass eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik mit einer vermehrten Wahrnehmung von SCD einhergeht. Inwiefern jedoch das Auftreten von SCD bei PD wiederum Einfluss auf die Stimmungslage hat, bleibt mit diesen Daten unbeantwortet. Eine wechselseitige Beeinflussung ist weiterhin wahrscheinlich. Außerdem können depressive Symptome Vorbote für ein frühes Stadium des kognitiven Abbaus sein und somit zusammen mit SCD Hinweise auf stärkere Kognitionsprobleme geben.

Als weitere klinische Variable wurde die SWE untersucht. Dabei stellte sich in den bivariaten Korrelationsanalysen heraus, dass eine hohe SWE mit niedriger ausgeprägtem SCD bei PD sowohl in den Bereichen der Selbstevaluation, der Evaluation durch andere sowie den Sorgen bezogen auf SCD als auch insgesamt in den SCD-Domänen (SCI-Q spezifisch) und hierbei besonders in den Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, visuell-räumliche Funktionen und soziale Kognition einherging. Eine niedrige SWE wurde außerdem bei Kontrolle für andere demografische, neuropsychologische und klinische Variablen in den multiplen Regressionsanalysen als Determinante für stärker ausgeprägtes SCD bei PD in der Selbstwahrnehmung und der visuell-räumlichen Wahrnehmung ermittelt. Die Suche nach passenden Studien, welche ebenfalls die SWE in Bezug auf SCD untersucht haben, ergab kaum Ergebnisse. Die vorliegende Studie kann erstmals Zusammenhänge zwischen der SWE und SCD in Verbindung mit PD aufzeigen.

Hinsichtlich der Selbstwirksamkeit wurde bereits beobachtet, dass sie eine relevante subjektive Variable für die Vorhersage von SCD ist und eine Stärkung der Selbstwirksamkeit

zu einem Rückgang des SCD beitragen konnte¹⁹⁰. Auch Eikelboom, Bertens et al.¹⁹¹ sahen eine Verbesserung der Selbstwirksamkeit mittels Psychoedukation als möglichen Ansatzpunkt für die Verringerung von SCD. Metternich, Kosch et al.¹¹⁵ argumentierten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse zu nicht pharmakologischen Interventionen für SCD, dass Interventionen im Zusammenhang mit Erwartungsänderungen effektiv in der Beeinflussung von SCD sind. Eine Stärkung der SWE könnte folglich einen Einfluss auf die Wahrnehmung und Ausprägung von SCD haben und somit möglicherweise insgesamt die kognitive Leistung stärken. Außerdem könnte ein besonderer Fokus auf die SWE Rückschlüsse auf das Vorliegen von SCD bei Patient*innen mit PD zulassen. Auch Slavin, Brodaty et al.¹⁷² beobachteten in ihrer Studie zu Prävalenzen und Prädiktoren von SCD, dass psychologische Faktoren wie die Stimmung und die Persönlichkeit einen komplexen Einfluss auf SCD haben. Dies zeigt zusammen mit den vorliegenden Ergebnissen, dass weiterer Untersuchungsbedarf zu Persönlichkeitsfaktoren, insbesondere zur SWE, im Zusammenhang mit SCD und PD besteht. Außerdem sollte in diesem Zusammenhang auch der Einfluss der SWE auf die objektiv messbare kognitive Leistung weiter erforscht werden.

5.2 Fragestellung 2: Einfluss von Arbeitsgedächtnistraining auf die subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson

5.2.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Untersuchung der Effekte von WMT auf SCD bei PD mittels 2×2-Mixed-ANOVAs zeigte wenige, dafür aber interessante Ergebnisse auf, vor allem für den Zeitraum von der Prä-Testung bis zur Follow-up-Testung. Unmittelbare Effekte nach dem fünfwöchigem Training konnten für den Zeitraum von der Prä- bis zur Post-Testung nicht beobachtet werden.

Während die EG in der Selbstevaluation von SCD bei PD rückläufige Tendenzen berichtete, konnte für die KG keine Veränderung festgestellt werden. Allerdings zeigte sich bei der EG wie auch bei der KG eine Zunahme von SCD bei der Summierung der einzelnen SCD-Domänen (SCI-Q spezifisch), wobei sich bei der KG im Vergleich zu der EG ein signifikant höherer Anstieg beobachten ließ.

5.2.2. Diskussion der Ergebnisse

Dass sich signifikante Ergebnisse erst im Zeitraum von der Prä- bis zur Follow-up-Testung zeigten, könnte möglicherweise ein Hinweis darauf sein, dass die Trainingseffekte von WMT auf SCD bei PD nicht auf einen Erwartungseffekt zurückzuführen sind. Erwartungseffekt beschreibt in diesem Zusammenhang, dass sich allein durch die Zuteilung in die EG eine subjektive Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten einstellt und somit die EG gerade bei der Selbstevaluation von SCD ein signifikantes Ergebnis im Sinne eines positiven Effektes von WMT auf SCD bei PD zeigen könnte. Jedoch waren unmittelbar nach dem WMT bei der Post-Testung keine signifikanten Unterschiede zwischen der EG und der KG feststellbar.

Diskrepanzen aufgrund eines Erwartungseffekts wären jedoch am ehesten zu diesem Testzeitpunkt zu erwarten, zu dem einerseits die EG frisch das WMT beendet und andererseits die KG keinerlei Training erfahren hat. Die Abgrenzung zwischen Erwartungseffekten und tatsächlichen Trainingseffekten könnte allerdings nur durch eine aktive KG, welche z.B. ebenfalls ein kognitives Training, aber kein spezifisches WMT erhält, überprüft werden, um eine Verblindung der Proband*innen zu erreichen und eine mögliche Konfundierung durch Erwartungseffekte auszugleichen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen erstmals, dass fünfwöchiges computerisiertes WMT einen positiven Einfluss auf die Selbstevaluation von SCD bei PD haben kann und möglicherweise protektiv auf das Fortschreiten kognitiven Abbaus wirkt. Diese Beobachtungen werden durch viele andere Studien, welche bereits positive Effekte von kognitivem Training auf SCD bei verschiedenen anderen Personengruppen aufzeigen konnten, bekräftigt^{109,116-119,139,140}.

Hu, Wu et al.¹³⁹ beobachteten in ihrer Metaanalyse zu computerisiertem kognitivem Training, dass die Trainingseffekte auf die objektive kognitive Leistung bei Patient*innen mit SCD doppelt so groß wie die Effekte bei Patient*innen mit MCI sind. Sie vermuteten, dass computerisiertes kognitives Training zur Wiederherstellung bzw. Verbesserung kognitiver Funktionen bei Patient*innen mit sehr frühem kognitiven Abbau am wirksamsten sei und dass der beste Zeitpunkt für die Durchführung kognitiven Trainings bereits beim Auftreten von SCD sein könnte. Besonders spezifisches kognitives Training, welches individuell auf Stärken und Schwächen jedes Einzelnen in den kognitiven Subdomänen eingeht, das Training dynamisch anpasst und sofort Feedback gibt, sei hierbei besonders effektiv¹³⁹. Auch in der vorliegenden Studie kam ein spezifisches WMT zur Anwendung, welches zwar für alle Patient*innen unabhängig von individuellen Stärken und Schwächen in Bezug auf die eingesetzten Aufgaben und damit die adressierten kognitiven Domänen einheitlich war, aber sich bezüglich des Schwierigkeitsniveaus an die Leistung der Patient*innen anpasste. Brehmer, Westerberg et al.¹⁴⁰ beobachteten, dass ein fünfwöchiges adaptives WMT bei jüngeren sowie älteren Erwachsenen einen Rückgang von SCD bewirkte, und beschrieben dies als Fern-Transfereffekte des Trainings. Wie bereits in Kapitel 2.3.3. näher erläutert, wird die Frage, ob durch WMT Fern-Transfereffekte in anderen kognitiven Bereichen entstehen, stark in der aktuellen Forschung diskutiert. Die in der vorliegenden Studie beobachteten Auswirkungen von fünfwöchigem computerisiertem WMT auf eine geringere Wahrnehmung von SCD bei PD können das Auftreten von Fern-Transfereffekten nach WMT unterstützen.

Andere Studien beobachteten hingegen keinen Fern-Transfereffekt von kognitivem Training auf SCD^{115,120}. Ebenso zeigten Studien bei der Untersuchung der Effekte von fünfwöchigem computerisiertem WMT auf SCD keine signifikanten Ergebnisse auf^{141,142}. McAvinue, Golemme et al.¹⁴¹ konnten beim Vergleich von adaptivem und nicht adaptivem WMT bei

älteren Personen in beiden Gruppen keine Veränderungen in der Wahrnehmung von SCD durch das Training erkennen. Auch Vermeij, Claassen et al.¹⁴² stellten bei der Untersuchung der Effekte von fünfwöchigem Online-WMT bei älteren Personen und Personen mit MCI keine Auswirkungen des Trainings auf die subjektive kognitive Leistungsfähigkeit fest.

Sheng, Yang et al.¹⁹² argumentierten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse zu nicht pharmakologischen Interventionen für SCD bei AD, dass die unterschiedlichen Effekte kognitiven Trainings auf die subjektive Kognition durch die verschiedenen Arten von Messinstrumenten für die Bewertung der Trainingseffekte zustande kommen könnten. Mithilfe des breit aufgestellten SCI-Q konnten in der vorliegenden Studie die einzelnen SCD-Domänen genau untersucht und eine detaillierte Aussage über die subjektive kognitive Verfassung der Proband*innen getroffen werden. Dennoch zeigten sich neben den signifikanten Ergebnissen auch einige nicht signifikante Ergebnisse, wofür es verschiedene Erklärungsansätze gibt. Neben der Möglichkeit, dass die Trainingseffekte auf SCD bei PD durch den Einsatz von WMT beschränkt sein könnten, könnten die Ergebnisse auch ein Hinweis darauf sein, dass der SCI-Q möglicherweise nicht ausreichend änderungssensitiv ist und es diesbezüglich noch genauerer Fragebögen zur Erfassung von SCD bei PD bedarf. Allerdings könnten mögliche Verbesserungen des wahrgenommenen SCD durch das WMT auch wieder dadurch aufgewogen worden sein, dass die Beschäftigung mit der eigenen Kognition durch die Studienteilnahme zu einer aufmerksameren Wahrnehmung von Veränderungen der eigenen Kognition geführt hat und damit zu einer Erhöhung von SCD bei PD.

Weiterhin ist es möglich, dass durch das umfassende Angebot an WMT-Programmen mit unterschiedlichen Trainingsmethoden keine einheitlichen Aussagen zu den Trainingseffekten getroffen werden können. Kalbe, Bintener et al.¹¹⁸ beobachteten in ihrer Studie zu sechswöchigem computerisierten kognitiven Training bei älteren Erwachsenen, dass die Gruppe, welche ein auf ältere Personen speziell zugeschnittenes Trainingsprogramm erhielt, signifikante Verbesserungen beim SCD zeigte. Die andere Gruppe, welche lediglich unspezifische Trainingseinheiten absolvierte, konnte hingegen keine Auswirkungen des Trainings auf SCD aufzeigen. Spezifische kognitive Trainingsoptionen für unterschiedliche Personen- und Patient*innengruppen sind folglich nötig, um die bestmöglichen Trainingseffekte erzielen zu können. Da das WM eines der am frühesten und häufigsten betroffenen kognitiven Systeme bei PD ist, scheint es der genau richtige Ansatzpunkt für frühe kognitive Trainingsinterventionen zu sein, bestenfalls bereits zum Zeitpunkt von SCD. Die vorliegenden Ergebnisse lassen vermuten, dass durch adaptives WMT ein möglicher kognitiver Abbau bereits vor objektiv messbaren Einschränkungen verlangsamt werden kann.

5.3 Fragestellung 3: Prädiktoren der Auswirkungen von Arbeitsgedächtnistraining auf die subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson

5.3.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Mittels multipler Regressionsanalysen konnten Einflüsse bestimmter Variablen auf die Wirkung von WMT auf SCD bei PD identifiziert werden. Für den Zeitraum zwischen der Prä- und der Post-Testung zeigte sich bei der EG, dass die Auswirkungen von WMT auf die Selbstevaluation von SCD bei PD signifikant vom Geschlecht, der Ausprägung der motorischen Symptomatik sowie der depressiven Symptomatik beeinflusst wurden.

Personen weiblichen Geschlechts sowie Personen mit einer stärker ausgeprägten motorischen Symptomatik zur Prä-Testung wiesen demnach nach WMT eine geringere Wahrnehmung von SCD bei PD auf, während Patient*innen mit einer stärkeren depressiven Symptomatik zur Prä-Testung bei der Post-Testung höhere Werte in der Selbstevaluation von SCD verzeichneten. Sowohl für den Zeitraum Δ Post-Prä als auch für den Zeitraum Δ Follow-up-Prä wurden die Auswirkungen von WMT auf die SCD-Domäne exekutive Funktionen durch das Alter und die Motorik beeinflusst: Höheres Alter und eine stärker ausgeprägte motorische Symptomatik bedingten eine Zunahme der SCD-Symptomatik nach WMT. Für die anderen SCD-Domänen konnten keine weiteren signifikanten Prädiktoren des Ansprechens auf WMT für den Zeitraum von der Prä- bis zur Follow-up-Testung beobachtet werden.

In der KG zeigte sich lediglich für den Zeitraum zwischen der Prä- und der Post-Testung, dass ein höheres Alter, eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik und eine hohe SWE einen Einfluss auf die vermehrte Wahrnehmung von SCD bei PD im Bereich der sozialen Kognition hatten.

5.3.2. Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse ergänzen die Ergebnisse aus Kapitel 5.2, wo sich in der EG ein Einfluss von WMT vor allem auf die Selbstevaluation von SCD bei PD beobachten ließ. Nun konnten die multiplen Regressionsanalysen einige Prädiktoren für die Auswirkungen von WMT auf die Selbstevaluation von SCD bei PD aufzeigen. Während sich allerdings die Ergebnisse der 2×2 -Mixed-ANOVAs von Kapitel 5.2 erst bei zur Follow-up-Testung zeigten, waren signifikante Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen für die Selbstevaluation von SCD bei PD nur unmittelbar nach dem fünfwöchigen WMT nachweisbar. Zusätzlich konnten Prädiktoren für die Auswirkungen von WMT auf die SCD-Domäne exekutive Funktionen identifiziert werden, welche im Bereich der objektiven kognitiven Dysfunktionen eine der vulnerabelsten kognitiven Domänen bei PD darstellt¹⁹³. In Kapitel 5.2 zeigte sich allerdings kein grundsätzlicher signifikanter Einfluss von WMT auf diese Domäne von SCD bei PD.

Insgesamt ist wenig über Prädiktoren für die Veränderung der subjektiven kognitiven Leistung nach neuropsychologischen Interventionen bekannt¹¹⁶. Da es bereits einige Studien zu den Einflüssen verschiedenster Prädiktoren für das generelle Ansprechen auf kognitives Training und WMT gibt, werden diese aufgrund der sich ähnelnden Thematik in die Diskussion miteinbezogen.

Die vorliegenden Ergebnisse der eher explorativ ausgerichteten Datenanalyse können erstmals Einflüsse von demografischen, neuropsychologischen und klinischen Variablen auf die Auswirkungen von WMT auf SCD bei PD aufzeigen. Dadurch können außerdem weitere Erkenntnisse zu individuellen Einflussfaktoren auf das Ansprechen von WMT gesammelt und neue Möglichkeiten für künftige Forschungsansätze dargelegt werden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der EG, wie in Kapitel 5.1.2. aufgeteilt nach demografischen, neuropsychologischen und klinischen Variablen, diskutiert. Die Ergebnisse der KG werden in einem eigenen Unterpunkt besprochen.

Demografische Variablen:

Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass ein höheres Alter Prädiktor für eine vermehrte Wahrnehmung von SCD bei PD in den exekutiven Funktionen nach WMT war. Hierbei war der Einfluss bis zur Follow-up-Testung zunehmend. Man könnte vermuten, dass Proband*innen höheren Alters durch das WMT erst auf kognitive Probleme in den exekutiven Funktionen aufmerksam gemacht wurden, da sie im alltäglichen Leben möglicherweise nicht maßgeblich auf diesen Bereich der Kognition angewiesen sind. Ein jüngeres Alter hingegen hing mit SCD in den exekutiven Funktionen zusammen, wie die Korrelationsanalysen in Kapitel 5.1 zeigten. Dies unterstützt die Vermutung, da jüngere Proband*innen im Alltag wahrscheinlich mehr auf kognitive Fähigkeiten in den exekutiven Funktionen zurückgreifen müssen. Opey, Rehberg et al.¹⁴⁹ analysierten die Daten der vorliegenden randomisierten kontrollierten Studie bereits in Bezug auf Prädiktoren des Ansprechens auf WMT in den Domänen Arbeitsgedächtnis und exekutive Funktionen. Dabei zeigte sich ein jüngeres Alter als positiver Prädiktor für Trainingsgewinne. Auch die vorliegenden Ergebnisse deuten an, dass eher jüngere Patient*innen mit PD von WMT in Bezug auf die SCD-Symptomatik profitieren könnten.

Hinsichtlich der aktuellen Studienlage zeigen sich widersprüchliche Ergebnisse, inwiefern das Alter als Prädiktor den Effekt kognitiver Interventionen beeinflusst. Einerseits profitierten Patient*innen höheren Alters mehr von kognitiven Training bezogen auf die objektive kognitive Leistungsfähigkeit^{194,195}, andererseits wurde ein jüngeres Alter als Prädiktor für bessere Trainingserfolge aufgezeigt^{118,196-199}. Andere Studien konnten hingegen das Alter nicht als signifikanten Prädiktor identifizieren^{198,200}. Speziell für WMT zeigten sich ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse in der Forschung. Während Fellman, Salmi et al.¹⁴³ in ihrer randomisierten kontrollierten Studie zu WMT bei PD das Alter nicht als Prädiktor für Trainingseffekte identifizieren konnten, beobachteten Opey, Roheger et al.²⁰¹ in einer

systematischen Übersichtsarbeit zu Prädiktoren für das Ansprechen auf WMT bei gesunden älteren Erwachsenen ein höheres Alter als negativen Prädiktor sowohl für direkte als auch für Nah- und Fern-Transfereffekte. Sie diskutierten, dass im jüngeren Alter eine höheres Potenzial für neuronale und kognitive Plastizität besteht, während im höheren Alter die Fähigkeit für plastische Veränderung nach WMT reduziert ist²⁰¹. Schon früher wurde eine Abnahme der Gedächtnisplastizität im höheren Alter als Ursache für schlechtere Ergebnisse im Gedächtnistraining nahegelegt¹⁹⁷. Opey, Roheger et al.²⁰¹ vermuteten daher, dass jüngere Personen mehr von WMT profitieren. Borella, Carbone et al.²⁰² sahen ebenfalls den Rückgang der Hirnplastizität als Ursache für einen altersbedingten Effekt auf den Trainingserfolg, merkten allerdings an, dass je nach Trainingsaufgabe auch ältere Personen eher von WMT profitieren könnten. Die vorliegenden Ergebnisse bieten einen ersten Hinweis darauf, dass das Alter die Trainingseffekte von WMT auf SCD bei PD beeinflusst. In zukünftigen Studien muss weiter eruiert werden, welche Altersgruppe mit SCD am ehesten von WMT profitiert.

Weiterhin zeigte die Auswertung der Daten, dass Frauen insofern mehr von WMT als Männer profitierten, als sie einen Rückgang in der Selbstevaluation von SCD berichteten. Wie schon in Kapitel 5.1.2. erwähnt, wird eine bessere Wahrnehmung von subtilen pathologischen Veränderungen bei Frauen vermutet, mit einer stärkeren Bereitschaft, über kognitive Veränderungen zu berichten¹⁷⁹. Daher könnte WMT bei Frauen als Erstes vor allem die Selbstevaluation von SCD im positiven Maße beeinflussen.

Die gegenwärtige Forschung ist sich uneinig, ob und inwiefern das Geschlecht Einfluss auf kognitive Trainingseffekte nimmt. In einer Studie zu Prädiktoren für kurz- und langfristige Erfolge nach kognitivem Training beobachteten Roheger, Meyer et al.²⁰⁰, dass das männliche Geschlecht Trainingsgewinne im figurativen Gedächtnis vorhersagt. Bei Frauen vermuteten sie einen Trainingseffekt auf das verbale Gedächtnis, allerdings erst bei bereits auftretendem kognitiven Abbau. Opey, Roheger et al.²⁰¹ konnten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit keinen Einfluss des Geschlechts auf direkte Trainingseffekte von WMT nachweisen. Weiterhin konnten sie keine Studien finden, welche den Einfluss des Geschlechts auf Nah- oder Ferntransfereffekte von WMT untersuchten. Demgegenüber konnten andere Studien das weibliche Geschlecht als Prädiktor für Trainingsgewinne in verschiedenen kognitiven Domänen, unter anderem dem nonverbalen Langzeitgedächtnis, der Aufmerksamkeit oder dem grammatikalischen Denken, identifizieren^{118,203}. Auch Rahe, Liesk et al.²⁰⁴ stellten bei der Untersuchung geschlechtsspezifischer Unterschiede kognitiver Trainingseffekte bei Patient*innen mit mnestischem MCI fest, dass das Geschlecht den Trainingserfolg beeinflusst. Dabei profitieren Frauen im verbalen episodischen Gedächtnis und Arbeitsgedächtnis stärker von kognitiven Training als Männer. Generell wird im Zusammenhang mit AD und MCI das Vorliegen einer geschlechtsspezifischen Plastizität diskutiert, wobei Frauen Vorteile im verbalen episodischen Gedächtnis und Männer in den visuell-räumlichen Fähigkeiten

aufweisen. Es besteht die Vermutung, dass aufgrund dieser geschlechtsspezifischen Unterschiede verschiedene Trainingsreaktionen in den kognitiven Domänen nachweisbar sind^{200,204,205}. Zwar zeigten die Korrelationsanalysen in Kapitel 5.1 vermehrt SCD bei Frauen in den visuell-räumlichen Fähigkeiten, was mit der Vermutung einer geschlechtsspezifischen Plastizität übereinstimmen würde, jedoch konnte weder bei Männern in der visuell-räumlichen noch bei Frauen in der verbalen Domäne ein Einfluss des Geschlechts auf Trainingsgewinne beobachtet werden. Der Bedarf an weiteren Studien zum Einfluss des Geschlechts auf kognitive Trainingseffekte und zu geschlechtsspezifischen Trainingsmethoden wird mit den vorliegenden Ergebnissen bekräftigt²⁰⁴.

Neuropsychologische und klinische Variablen:

Bezüglich der neuropsychologischen Variablen wurde lediglich der DS Aufmerksamkeit als vielversprechendster Prädiktor in die multiplen Regressionsanalysen miteinbezogen, wie es auch schon bei den Regressionsanalysen in Kapitel 5.1 der Fall war. In den multiplen Regressionsanalysen konnte kein signifikanter Einfluss der Aufmerksamkeitsleistung auf die Trainingseffekte von WMT auf SCD bei PD festgestellt werden. Es bleibt weiterhin unklar, ob und inwiefern neuropsychologische Variablen die Auswirkungen kognitiven Trainings auf SCD beeinflussen und vorhersagen können.

Bezogen auf die klinischen Variablen zeigte sich ein heterogenes Bild hinsichtlich des prädiktiven Wertes zur Vorhersage der Veränderungen von SCD bei PD durch WMT. So konnte einerseits eine stärker ausgeprägte motorische Symptomatik als Prädiktor für eine Abnahme von SCD in der allgemeinen Selbstevaluation nach WMT für den Zeitraum Δ Post-Prä identifiziert werden, andererseits zeigte sie sich als Prädiktor für eine Zunahme der SCD-Symptomatik in den exekutiven Funktionen für die Zeiträume Δ Post-Prä und Δ Follow-up-Prä. In Kapitel 5.1 wurde bereits aufgezeigt, dass eine ausgeprägte motorische Symptomatik mit vermehrt wahrgenommenem SCD in den Domänen Aufmerksamkeit und visuell-räumliche Funktionen zusammenhängt, hierbei jedoch kein unabhängiger Prädiktor für eine vermehrte Wahrnehmung ist. Möglicherweise fokussierten sich Patient*innen mit stärkeren motorischen Symptomen eher auf die körperliche Symptomatik und nahmen dadurch Frühzeichen eines kognitiven Abbaus weniger wahr, wodurch sich im Trainingsverlauf ein Interaktionseffekt ergab: Unmittelbar nach dem Training zeigte sich eine Verbesserung in der eigenen Wahrnehmung von SCD bei PD, welche bis zum Zeitpunkt der Follow-up-Testung bereits wieder hätte abgeklungen sein können. Demgegenüber wurde SCD in den exekutiven Funktionen zunehmend mehr empfunden. Durch die Teilnahme am WMT könnten die Patient*innen mit stärkeren motorischen Beeinträchtigungen erstmals auf kognitive Beeinträchtigungen in dieser Domäne aufmerksam gemacht worden sein und sie dementsprechend auch vermehrt wahrgenommen haben.

In einer randomisierten kontrollierten Studie zu kognitivem Training in multiplen Domänen bei Patient*innen mit PD-MCI wurde bereits beobachtet, dass eine bessere motorischen Funktion bedingt durch eine stärkere L-Dopa-Wirkung mehr kognitive Fortschritte in der objektiven kognitiven Domäne exekutive Funktionen vorhersagte²⁰⁶. Zusammen mit den vorliegenden Ergebnissen lässt sich die Vermutung aufstellen, dass eine Abschwächung der motorischen Symptomatik den Effekt von WMT auf die Prävention und Verbesserung von SCD bei PD begünstigen könnte. Weitere Studien sind nötig, um diese Vermutung zu elaborieren. Möglicherweise trägt außerdem die geringe Variabilität hinsichtlich der motorischen Symptomatik in unserer Proband*innenkohorte, die sich vorwiegend in frühen Krankheitsstadien befand (93 % der Patient*innen befanden sich in H&Y-Stufe 2), dazu bei, dass die Zusammenhänge nicht eindeutig interpretierbar sind.

Weiterhin zeigten die Ergebnisse, dass eine unterschwellige depressive Stimmungslage die Effekte des WMT auf die Selbstevaluation von SCD bei PD beeinflusst hat. Bereits in Kapitel 5.1 konnte in den bivariaten Korrelationsanalysen eine Korrelation zwischen einer depressiven Symptomatik und vielen SCD-Domänen – auch der Selbstevaluation – festgestellt werden. Anhand der multiplen Regressionsanalysen in Kapitel 5.1.2. ließ sich beobachten, dass nach Kontrolle für andere demografische, neuropsychologische und klinische Variablen eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik SCD bei PD als Prädiktor in verschiedenen Bereichen beeinflusst hat, allerdings nicht in der Selbstevaluation von SCD bei PD. In diesem Zusammenhang wurden in Kapitel 5.1.2. die Möglichkeiten diskutiert, ob SCD bei PD entweder Ursache oder Folge der depressiven Symptomatik ist, wobei mit den Ergebnissen dieser Studie nur die letztere Option untersucht wurde. Auch die vorliegenden Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen implizieren eine Beeinflussung der Kognition durch ein depressives Stimmungsbild, jedoch konnte lediglich in der Selbstevaluation von SCD bei PD eine Beeinflussung der Trainingseffekte durch die depressive Symptomatik aufgezeigt werden. Eine mit der depressiven Stimmungslage einhergehende niedrige Motivation und Energie¹⁸⁸ könnten die Effektivität eines WMT verringern und eine Verbesserung der Kognition verhindern. Auch könnte, wie schon in Kapitel 5.1.2. vermutet, eine depressive Stimmung nicht nur zu einer Einschränkung der kognitiven Leistung führen und Vorbote kognitiven Verfalls sein, sondern auch eine fälschlicherweise eher negative Bewertung der eigenen Kognition nach WMT verantworten¹⁰⁴.

Andere Studien konnten hingegen eher einen positiven Effekt einer depressiven Stimmungslage auf das kognitive Training aufzeigen. Kalbe, Bintener et al.¹¹⁸ stellten entgegen ihren Erwartungen fest, dass höhere Depressionswerte Prädiktoren für eine Verbesserung im verbalen Gedächtnis und der Verarbeitungsgeschwindigkeit waren. Auch Engvig, Fjell et al.²⁰⁷ beobachteten in ihrer Studie zu Gedächtnistraining bei älteren Personen mit SCD, dass Proband*innen mit einer stärkeren depressiven Symptomatik mehr vom

kognitiven Training profitierten und eine Verbesserung des Erinnerungsvermögens verzeichnen konnten. Da vorherige Studien bereits beobachten konnten, dass durch die Linderung affektiver Symptome ein Teil der Effekte kognitiver Interventionen erklärt werden kann^{208,209}, argumentierten sie, dass kognitive Interventionen gerade bei Patient*innen mit depressiven Symptomen und Gedächtnisproblemen sinnvoll sein könnten und weiter untersucht werden müssten²⁰⁷.

Kontrollgruppe:

Die Ergebnisse der KG können nicht auf die Auswirkungen von WMT auf SCD bei PD bezogen werden, da die Proband*innen dieser Gruppe kein WMT erhalten haben. Sie stellen folglich eine Abbildung des generellen Progresses von SCD bei PD über einen Zeitraum von ca. 5 Monaten, sowie den Einfluss auf den Effekt wiederholter Testung und der grundsätzlichen Studienteilnahme dar. Hierbei zeigten sich ausschließlich für den Zeitraum Δ Post-Prä signifikante Ergebnisse im Sinne einer vermehrten Wahrnehmung von SCD in der sozialen Kognition.

Ein höheres Alter, eine stärkere depressive Symptomatik und eine hohe SWE sagten eine Zunahme der SCD-Symptomatik vorher. Diese Effekte waren jedoch zum Zeitpunkt der Follow-up-Testung nichtmehr feststellbar. Daher liegt es nahe, dass womöglich die Zuteilung zur KG bei Proband*innen mit den oben genannten Merkmalen diese Zunahme von SCD verursacht hat. Ein höheres Alter und eine stärkere depressive Symptomatik zeigten sich schon bei der EG als signifikante Prädiktoren. Dadurch wird die Vermutung unterstützt, dass diese beiden Variablen SCD bei PD in vielerlei Hinsicht beeinflussen.

Interessanterweise war in den multiplen Regressionsanalysen zur Beantwortung der dritten Fragestellung eine hohe SWE für mehr SCD bei PD in dem Zeitraum Δ Post-Prä verantwortlich, während in den multiplen Regressionsanalysen bei Kontrolle für andere demografische, neuropsychologische und klinische Variablen in Kapitel 5.1 eine höhere SWE Prädiktor für weniger SCD in der Selbstevaluation und der visuell-räumlichen Wahrnehmung war. Außerdem konnte in den bivariaten Korrelationsanalysen eine Korrelation zwischen einer hohen SWE und niedriger ausgeprägtem SCD unter anderem in der sozialen Kognition beobachtet werden. Da bei Personen mit einer hohen SWE eine höhere Lernmotivation vermutet wird²¹⁰, waren Proband*innen mit einer hohen SWE möglicherweise enttäuscht über die Zuteilung in die KG und bewerteten dementsprechend ihre subjektive kognitive Leistung zur Post-Testung schlechter. Opey, Rehberg et al.¹⁴⁹ stellten bei der Untersuchung derselben Daten fest, dass eine hohe SWE ein positiver Prädiktor für das Ansprechen auf WMT in der objektiven kognitiven Fern-Transferdomäne exekutive Funktionen ist. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass sich dieser positive Einfluss nicht auf SCD bei PD überträgt.

5.4 Methodische Stärken und Limitationen

Dies ist eine der ersten randomisierten kontrollierten Studien zu WMT bei PD und nach aktuellem Kenntnisstand die erste mit einer Follow-up-Testung. Erstmals wird SCD bei PD im Zusammenhang mit WMT untersucht. Die Studie weist viele methodische Stärken auf, jedoch sollte die Beurteilung der gewonnenen Erkenntnisse unter Berücksichtigung einiger Limitationen erfolgen.

Die Primärergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie wurden gemäß den CONSORT-Richtlinien berichtet und publiziert¹⁵². Eine Stärke ist die Anwendung einer umfangreichen neuropsychologischen und klinischen Testbatterie, wodurch die Detektion von Veränderungen in diversen kognitiven Domänen gewährleistet wurde. Als limitierender Faktor muss allerdings angemerkt werden, dass manche neuropsychologischen Tests möglicherweise keine ausreichende (Änderungs-)Sensitivität zur Detektion von Veränderungen der Kognition aufwiesen¹⁴⁸. Patient*innen ohne kognitive Einschränkungen weisen generell weniger Raum für Verbesserungen durch kognitives Training auf, wodurch es außerdem in einigen Tests zu Deckeneffekten gekommen sein könnte¹⁴⁸. Bei einer Zielgruppe mit bereits bestehendem kognitiven Abbau könnten wahrscheinlich deutlichere Ergebnisse erzielt und mit der vorliegenden Testbatterie detektiert werden.

Eine weitere Stärke des Studiendesigns ist die Verblindung der Testleiter*innen zu den drei Testzeitpunkten. Während zum Zeitpunkt der Prä-Testung sowohl die Patient*innen als auch die Testleiter*innen verblindet waren, war ab dem Zeitpunkt der Gruppeneinteilung eine Verblindung der Proband*innen nicht mehr möglich. Eine Verblindung der Testleiter*innen wurde gewährleistet, indem zu jedem der drei Zeitpunkte immer andere Testleiter*innen die Testsitzung durchführten. In seltenen Fällen konnte die Verblindung nicht gänzlich aufrechterhalten werden, da manche Proband*innen trotz Aufforderung, die Testleiter*innen im Unklaren zu lassen, ihre Gruppenzugehörigkeit preisgaben¹⁴⁸. Der Einsatz einer aktiven KG könnte dieser Problematik entgegenwirken. Eine aktive KG böte zudem die Möglichkeit, die spezifischen Effekte durch WMT von denen durch generelles kognitives Training abzugrenzen¹³⁴. Darüber hinaus könnten unspezifische Effekte, die beispielsweise allein durch die Studienteilnahme entstehen (sogenannter Hawthorne-Effekt), von echten Trainingseffekten abgegrenzt werden.

Als weitere Stärke der Studie ist die a priori auf der Basis einer Poweranalyse geplante und festgelegte Stichprobengröße mit im Studienverlauf nur wenigen Drop-outs zu nennen. Durch die hohe Zahl an Proband*innen bieten die Analysen verlässliche Ergebnisse mit einer geringen Chance von zufällig signifikanten Werten. Weiterhin können durch die gründlich ausgewählte, homogene Gruppe von Proband*innen ohne objektiv messbare kognitive Einschränkungen besonders spezifische Aussagen zu den Auswirkungen von WMT auf diese Gruppe von Patient*innen mit PD getroffen werden. Dadurch wird allerdings auch die

Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt. Ob Patient*innen mit PD-MCI oder PDD von WMT profitieren, kann mit den Daten dieser Studie nicht ausreichend beurteilt werden. Es benötigt viele weitere Studien, in denen Auswirkungen von WMT auf Patient*innen mit PD in unterschiedlichen kognitiven Stadien und mit den verschiedensten individuellen Merkmalen untersucht und verglichen werden. Ziel ist es, anhand dieser Erkenntnisse wirksame kognitive Interventionen in die klinische Routine zu integrieren²¹¹.

Eine weitere Stärke ist die Durchführung des WMT am eigenen Computer im häuslichen Rahmen. Dadurch ist das WMT nicht nur besonders kostengünstig und gut durchführbar, sondern auch außerhalb einer Studienteilnahme, sprich im alltäglichen Leben, einfach umzusetzen¹⁴⁸. Die Compliance der Patient*innen war stets gut, jedoch könnten die wöchentlichen Kontrollanrufe zu einer Motivationssteigerung mit einer möglichen Ergebnisverzerrung geführt haben. Außerdem wird vermutet, dass freiwillige Proband*innen sich bezüglich der Motivation, der Ergebniserwartung, der soziodemografischen Variablen und der Lebensweise von der Gesamtpopulation unterscheiden²¹². Darüber hinaus ist anzumerken, dass in beiden Gruppen ein hohes Bildungsniveau bestand, wobei gebildete Personen scheinbar eher von WMT profitieren¹⁴⁹. Daher sind die Studienergebnisse möglicherweise nicht gänzlich auf die Gesamtheit der Patient*innen mit PD projizierbar. Als Limitation des Studiendesigns ist außerdem der Nachbeobachtungszeitraum von nur 3 Monaten anzuführen. Eine Follow-up-Testung nach 3 Monaten ist eventuell zu kurz bemessen, um langfristige Veränderungen in der Kognition beurteilen zu können. Längsschnittstudien mit Follow-up Zeiträumen über mehrere Jahre sind erforderlich, um zu eruieren, ob WMT als effektive Interventions- und vor allem Präventionsmethode gegen kognitive Beeinträchtigungen bei PD eingesetzt werden sollte.

Weiterhin ist eine große Stärke dieser Studie die gründliche Charakterisierung des kognitiven Status der eingeschlossenen Patient*innen. Anhand der Level-II-Diagnosekriterien der MDS Task Force⁵⁹ konnten objektive kognitive Einschränkungen bei den Proband*innen ausgeschlossen werden. Bei der Untersuchung von SCD wurde sich an den Kriterien und Definitionen der SCD-I orientiert⁸³. Mittels des SCI-Q konnte SCD bei PD in vielen kognitiven Bereichen und Lebenssituationen detailliert beschrieben werden, wobei selbst dieser umfangreiche Fragebogen eventuell nicht genügt, um alle Facetten des SCD zu erfassen. Dennoch ist dies eine der wenigen Studien, welche SCD nicht nur in Bezug auf die Gedächtnisdomäne untersucht. Die Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext wurde durch die Heterogenität der Operationalisierungsansätze des Konstrukts SCD erschwert. Daher wurden auch Studien zur Diskussion herangezogen, die sich nur auf subjektive Veränderungen des Gedächtnisses fokussierten oder SCD in einem anderen Kontext untersuchten.

Da dies die erste Untersuchung zu WMT bei SCD bei PD ist, wurde die Datenanalyse im explorativen Sinne durchgeführt und das Signifikanzniveau von $p < .05$ auf $p < .10$ hochgesetzt. Daher waren manche Ergebnisse dieser Studie nur marginal signifikant und müssen dementsprechend mit Vorsicht interpretiert werden. Außerdem basierte die Datenanalyse des SCI-Q nur auf Rohwerten. Wie aber schon in Kapitel 5.1.2. erwähnt, könnte beispielsweise die Verwendung geschlechtsskorrigierter SCD-Daten wie auch bei Tests der objektiven Kognition zu anderen Ergebnissen führen¹⁸². Eine weitere Limitation für die Datenanalyse ist der Domänenscore, da die Testbatterie zu den Domänen verbales Gedächtnis und Sprache nur wenige Tests beinhaltete. Dementsprechend war der Domänenscore möglicherweise nicht ausreichend aussagekräftig, um eine Beziehung zwischen SCD bei PD und diesen kognitiven Domänen festzustellen. Darüber hinaus wurden die Einflussfaktoren auf SCD bei PD und die Veränderung der subjektiven kognitiven Leistung nur separat in den bivariaten Korrelations- und multiplen Regressionsanalysen betrachtet, aber es wurden keine Interaktionen dahingehend berücksichtigt, dass auch eine gegenseitige Beeinflussung der Prädiktoren potenziell möglich ist.

Weiterhin ist es möglich, dass die Auswahl der untersuchten Prädiktoren für SCD bei PD und die Auswirkungen von WMT auf SCD bei PD unzureichend war. Beispielsweise profitieren, wie schon zuvor erwähnt, bezogen auf die objektive kognitive Leistungsfähigkeit Personen mit einem höheren Bildungsniveau wahrscheinlich eher von WMT¹⁴⁹. Ob eine bessere Bildung auch Prädiktor für Trainingseffekte auf SCD bei PD ist, wurde in der multiplen Datenanalyse nicht ermittelt, da keine signifikanten Zusammenhänge zwischen SCD und Bildung in den bivariaten Korrelationsanalysen bestanden, womit diese Frage ungeklärt bleibt.

Dass das Baselineniveau der SCD-Symptomatik nicht als Prädiktor in die multiplen Regressionsanalysen miteinbezogen wurde, ist eine zusätzliche Limitation der Prädiktionsanalysen. Gegebenenfalls profitieren eher solche Patient*innen mit PD von WMT, welche zu Beginn eine stärkere Wahrnehmung von SCD berichten, da diese Personen einen größeren Raum für Verbesserung aufweisen und zusätzlich statistische Artefakte wie die Regression zur Mitte (engl. regression to the mean) stattfinden könnten. Allerdings bräuchte es standardisierte Werte für den SCD-Schweregrad, um aus der Analyse eindeutige Schlüsse ziehen zu können. Generell steht zur Diskussion, ob selbst fortgeschrittene statistische Analyseverfahren wie die multiple Regressionsanalyse für eine korrekte Identifikation der Prädiktoren der jeweiligen Ergebnisse geeignet sind²¹³. Eine Stärke der vorliegenden Datenanalyse ist jedoch, dass mehrere Prädiktoren gleichzeitig untersucht und die Analysen nicht nur in der EG sondern auch in der KG durchgeführt wurden, um spezifische Trainingseffekte herauszufiltern.

Schließlich sei angemerkt, dass die klinische Bedeutung der vorliegenden Ergebnisse noch ungeklärt ist. Es bleibt dahingestellt, inwiefern die beobachteten Veränderungen in der

subjektiven Kognition auch Auswirkung auf die objektive kognitive Leistung haben und langfristig das Auftreten von PD-MCI oder PDD verhindern oder hinauszögern können.

5.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Dissertation einen entscheidenden Beitrag zum Forschungsbereich SCD bei PD leisten kann. Erstmals wurden vielversprechende Hinweise hinsichtlich positiver Auswirkungen von WMT auf SCD bei PD dargelegt und es konnten Prädiktoren für den SCD-Schweregrad bei PD identifiziert werden. Außerdem zeigten sich erste Anzeichen dafür, welche Patient*innengruppen mit SCD bei PD am ehesten von WMT profitieren könnten.

Für eine vermehrte Wahrnehmung von SCD bei PD in den verschiedenen durch den SCI-Q erfassten Domänen konnten folgende Determinanten herausgefiltert werden: das weibliche Geschlecht, eine schlechtere allgemeine kognitive Funktion, eine stärkere depressive Symptomatik, eine niedrigere SWE und eine schlechtere Aufmerksamkeitsleistung. WMT-Effekte auf SCD bei PD waren unmittelbar nach dem fünfwöchigen Training nicht nachweisbar, dafür aber für den Zeitraum von der Prä- bis zur Follow-up Testung. In diesem Zusammenhang lässt sich die vorsichtige Vermutung aufstellen, dass WMT eine Verlangsamung des SCD-Progresses bewirkt haben könnte. Die Untersuchung der Determinanten für die Auswirkungen von WMT auf SCD bei PD ergab für den Zeitraum von der Prä- bis zur Post-Testung, dass das weibliche Geschlecht, eine stärker ausgeprägte motorische Symptomatik und eine geringere depressive Symptomatik Determinanten für eine Abnahme der SCD-Symptomatik in der Selbstevaluation durch WMT waren. Weiterhin waren ein jüngeres Alter und eine geringer ausgeprägte motorische Symptomatik Determinanten für eine Abnahme der SCD Symptomatik in den exekutiven Funktionen durch WMT, wobei der Einfluss von der Prä- bis zur Follow-up-Testung zunahm.

Es bedarf weiterer klinischer Studien, um diese Beobachtungen zu validieren und zuverlässige Empfehlungen hinsichtlich des frühzeitigen Einsatzes von kognitiven Interventionen wie WMT für SCD bei PD geben zu können. Dabei sollten zukünftige Forschungen längere Follow-up Zeiträume einplanen, um somit die Bedeutung von WMT sowohl für die langfristige Verbesserung von SCD bei PD als auch für die Prävention eines Progresses der SCD-Symptomatik zu später auftretenden objektiven kognitiven Beeinträchtigungen weiter zu verstehen. Möglicherweise ist ein noch genauerer Fragebogen als der SCI-Q zur Erfassung von SCD bei PD erforderlich, da – wie sich auch in dieser Studie gezeigt hat – SCD bei PD ein komplexes, heterogenes Konstrukt darstellt, welches viele unterschiedliche kognitive Domänen betrifft. Außerdem gilt es weiter zu untersuchen, ob und inwiefern andere Patient*innengruppen mit SCD und beispielsweise zusätzlich bereits bestehenden objektiven kognitiven Beeinträchtigungen, einer diagnostizierten Depression oder anderen affektiven Störungen von WMT profitieren können.

6. Literaturverzeichnis

1. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *The Lancet* 2021; **397**(10291): 2284-303.
2. Karbach J, Verhaeghen P. Making working memory work: a meta-analysis of executive-control and working memory training in older adults. *Psychological Science* 2014; **25**(11): 2027-37.
3. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. Duale Reihe Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
4. 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 & Psychiatry* 1992; **55**(3): 181.
5. Deuschl G, Oertel W, Reichmann H. DGN S3-Leitlinie "Idiopathisches Parkinson-Syndrom.". *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* 2016.
6. Heinzl S, Berg D, Binder S, et al. Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany? *Frontiers in Neurology* 2018; **9**(500): 1-9.
7. Dorsey E, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *Journal of Parkinson's Disease* 2018; **8**(s1): 3-8.
8. Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 2018; **17**(11): 939-53.
9. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology* 2016; **15**(12): 1257-72.
10. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology* 2005; **15**(4): 473-90.
11. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences* 1989; **12**(10): 366-75.
12. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences* 1990; **13**(7): 281-5.
13. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet* 2015; **386**(9996): 896-912.
14. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2001; **124**(11): 2131-46.
15. Berlit P. Basiswissen Neurologie. Berlin: Springer-Verlag; 2013.
16. Schapira AH, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience* 2017; **18**(7): 435.
17. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 2003; **24**(2): 197-211.
18. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2007; **33**(6): 599-614.
19. Klingelhöfer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease—the gut–brain axis and environmental factors. *Nature Reviews Neurology* 2015; **11**(11): 625-36.
20. Braak H, Del Tredici K. Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. *Journal of Parkinson's Disease* 2017; **7**: 71-85.
21. Jellinger KA. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *Journal of Neural Transmission* 2015; **122**(10): 1429-40.
22. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology* 2009; **8**(5): 464-74.
23. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *The Lancet Neurology* 2011; **10**(8): 734-44.

24. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2009; **24**(11): 1641-9.
25. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2013; **80**(3): 276-81.
26. Aarsland D, Pålhagen S, Ballard CG, Ehrs U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews Neurology* 2012; **8**(1): 35-47.
27. Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: The impact of nonmotor symptoms. *Movement Disorders* 2014; **29**(2): 195-202.
28. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology* 2006; **5**(3): 235-45.
29. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2015; **30**(12): 1591-601.
30. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2015; **30**(12): 1600-11.
31. Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease. *Frontiers in Neurology* 2018; **9**(156): 1-10.
32. Heinzl S, Berg D, Gasser T, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2019; **34**(10): 1464-70.
33. Fahn S. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. *Movement Disorders* 2015; **30**(1): 4-18.
34. Witt K, Kalbe E, Erasmi R, Ebersbach G. Nichtmedikamentöse Therapieverfahren beim Morbus Parkinson. *Der Nervenarzt* 2017; **88**(4): 383-90.
35. Schuepbach W, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *New England Journal of Medicine* 2013; **368**(7): 610-22.
36. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Weintraub D, Ballard C. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology* 2017; **13**(4): 217-31.
37. de Lau LM, Verbaan D, Marinus J, van Hilten JJ. Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features. *Parkinsonism & Related Disorders* 2014; **20**(6): 613-6.
38. Williams-Gray C, Foltynie T, Brayne C, Robbins T, Barker R. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain : a journal of neurology* 2007; **130**(7): 1787-98.
39. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2010; **9**(12): 1200-13.
40. Muslimović D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005; **65**(8): 1239-45.
41. Fengler S, Liepelt-Scarfone I, Brockmann K, Schäffer E, Berg D, Kalbe E. Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: A review. *Movement Disorders* 2017; **32**(12): 1655-66.
42. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers* 2021; **7**(1): 1-21.
43. Gigerenzer G. Kognition im Dorsch Lexikon der Psychologie. Bern: Hogrefe. <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/kognition> (Zuletzt abgerufen am 20.05.2021).
44. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2019; **21**(3): 227.
45. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013.
46. Chai WJ, Abd Hamid AI, Abdullah JM. Working Memory From the Psychological and Neurosciences Perspectives: A Review. *Frontiers in Psychology* 2018; **9**(401): 1-16.
47. Baddeley A. Working memory. *Science* 1992; **255**(5044): 556-9.

48. Weicker J, Villringer A, Thöne-Otto A. Can impaired working memory functioning be improved by training? A meta-analysis with a special focus on brain injured patients. *Neuropsychology* 2016; **30**(2): 190-212.
49. Baddeley AD, Hitch G. Working memory. *Psychology of Learning and Motivation: Elsevier*; 1974: 47-89.
50. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: The Dual Syndrome Hypothesis. *Neurodegenerative Diseases* 2013; **11**(2): 79-92.
51. Klingberg T. Training and plasticity of working memory. *Trends in Cognitive Sciences* 2010; **14**(7): 317-24.
52. Constantinidis C, Klingberg T. The neuroscience of working memory capacity and training. *Nature Reviews Neuroscience* 2016; **17**(7): 438-49.
53. McNab F, Klingberg T. Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. *Nature Neuroscience* 2008; **11**(1): 103-7.
54. Edin F, Klingberg T, Johansson P, McNab F, Tegnér J, Compte A. Mechanism for top-down control of working memory capacity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009; **106**(16): 6802-7.
55. Dahlin E, Neely AS, Larsson A, Bäckman L, Nyberg L. Transfer of learning after updating training mediated by the striatum. *Science* 2008; **320**(5882): 1510-2.
56. Trujillo JP, Gerrits NJHM, Veltman DJ, Berendse HW, Werf YDvd, Heuvel OAvd. Reduced neural connectivity but increased task-related activity during working memory in de novo Parkinson patients. *Human Brain Mapping* 2015; **36**(4): 1554-66.
57. Lee E-Y, Cowan N, Vogel EK, Rolan T, Valle-Inclán F, Hackley SA. Visual working memory deficits in patients with Parkinson's disease are due to both reduced storage capacity and impaired ability to filter out irrelevant information. *Brain : a journal of neurology* 2010; **133**(9): 2677-89.
58. Marklund P, Larsson A, Elgh E, et al. Temporal dynamics of basal ganglia under-recruitment in Parkinson's disease: transient caudate abnormalities during updating of working memory. *Brain : a journal of neurology* 2009; **132**(Pt 2): 336-46.
59. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders* 2012; **27**(3): 349-56.
60. Poletti M, Frosini D, Pagni C, et al. Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2012; **83**(6): 601-6.
61. Santangelo G, Vitale C, Picillo M, et al. Mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: a longitudinal prospective study. *Parkinsonism & Related Disorders* 2015; **21**(10): 1219-26.
62. Weintraub D, Simuni T, Caspell-Garcia C, et al. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2015; **30**(7): 919-27.
63. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement Disorders* 2011; **26**(10): 1814-24.
64. Baiano C, Barone P, Trojano L, Santangelo G. Prevalence and Clinical Aspects of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Movement Disorders* 2020; **35**(1): 45-54.
65. Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *Journal of Neuroscience* 2003; **23**(15): 6351-6.
66. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Movement Disorders* 2011; **26**(6): 1022-31.
67. Goldman JG, Vernaleo BA, Camicioli R, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health. *NPJ Parkinson's Disease* 2018; **4**(1): 1-11.

68. Saredakis D, Collins-Praino LE, Gutteridge DS, Stephan BC, Keage HA. Conversion to MCI and dementia in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders* 2019; **65**: 20-31.
69. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1988; **51**(6): 745-52.
70. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2007; **22**(12): 1689-707.
71. Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism & Related Disorders* 2014; **20**(10): 1071-5.
72. Goldman JG, Weintraub D. Advances in the treatment of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2015; **30**(11): 1471-89.
73. Hindle JV, Petrelli A, Clare L, Kalbe E. Nonpharmacological enhancement of cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review. *Movement Disorders* 2013; **28**(8): 1034-49.
74. Lawrence BJ, Gasson N, Bucks RS, Troeung L, Loftus AM. Cognitive training and noninvasive brain stimulation for cognition in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2017; **31**(7): 597-608.
75. Leung IHK, Walton CC, Hallock H, Lewis SJG, Valenzuela M, Lampit A. Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2015; **85**(21): 1843-51.
76. Orgeta V, McDonald KR, Poliakoff E, Hindle JV, Clare L, Leroi I. Cognitive training interventions for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; (2).
77. Couture M, Giguère-Rancourt A, Simard M. The impact of cognitive interventions on cognitive symptoms in idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 2019; **26**(5): 637-59.
78. Pupíková M, Rektorová I. Non-pharmacological management of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 2020; **127**(5): 799-820.
79. Lauzé M, Daneault J-F, Duval C. The Effects of Physical Activity in Parkinson's Disease: A Review. *Journal of Parkinson's Disease* 2016; **6**: 685-98.
80. Nousia A, Martzoukou M, Tsouris Z, et al. The beneficial effects of computer-based cognitive training in Parkinson's Disease: A systematic review. *Arch Clin Neuropsychol* 2020; **35**(4): 434-47.
81. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders* 2008; **23**(6): 837-44.
82. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010; **75**(12): 1062-9.
83. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2014; **10**(6): 844-52.
84. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology* 2020; **19**(3): 271-8.
85. Hill NL, Mogle J, Wion R, et al. Subjective cognitive impairment and affective symptoms: a systematic review. *The Gerontologist* 2016; **56**(6): e109-e27.
86. Jessen F, Wiese B, Bachmann C, et al. Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry* 2010; **67**(4): 414-22.
87. Mitchell A, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2014; **130**(6): 439-51.
88. Treves T, Verchovsky R, Klimovitzky S, Korczyn AD. Incidence of dementia in patients with subjective memory complaints. *International Psychogeriatrics* 2005; **17**(2): 265.

89. Slot RE, Sikkes SA, Berkhof J, et al. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's & Dementia* 2019; **15**(3): 465-76.
90. Dufouil C, Fuhrer R, Alperovitch A. Subjective cognitive complaints and cognitive decline: consequence or predictor? The epidemiology of vascular aging study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005; **53**(4): 616-21.
91. Chary E, Amieva H, Pérès K, Orgogozo J-M, Dartigues J-F, Jacqmin-Gadda H. Short-versus long-term prediction of dementia among subjects with low and high educational levels. *Alzheimer's & Dementia* 2013; **9**(5): 562-71.
92. Rabin LA, Smart CM, Crane PK, et al. Subjective cognitive decline in older adults: an overview of self-report measures used across 19 international research studies. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015; **48**(s1): 63-86.
93. Lehrner J, Moser D, Klug S, et al. Subjective memory complaints, depressive symptoms and cognition in Parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology* 2014; **21**(10): 1276-e77.
94. Baschi R, Nicoletti A, Restivo V, Recca D, Zappia M, Monastero R. Frequency and Correlates of Subjective Memory Complaints in Parkinson's Disease with and without Mild Cognitive Impairment: Data from the Parkinson's Disease Cognitive Impairment Study. *Journal of Alzheimer's Disease* 2018; **63**: 1015-24.
95. AIDakheel A, Gasca-Salas C, Armstrong MJ, Duff-Canning S, Marras C. Cognitive complaints in nondemented Parkinson's disease patients and their close contacts do not predict worse cognitive outcome. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2019; **33**(2): 147-53.
96. Erro R, Santangelo G, Barone P, et al. Do subjective memory complaints herald the onset of mild cognitive impairment in Parkinson disease? *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2014; **27**(4): 276-81.
97. Hong JY, Sunwoo MK, Chung SJ, et al. Subjective cognitive decline predicts future deterioration in cognitively normal patients with Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 2014; **35**(7): 1739-43.
98. Hong JY, Lee Y, Sunwoo MK, Sohn YH, Lee PH. Subjective Cognitive Complaints and Objective Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Journal of Clinical Neurology* 2018; **14**(1): 16-21.
99. Purri R, Brennan L, Rick J, et al. Subjective Cognitive Complaint in Parkinson's Disease Patients With Normal Cognition: Canary in the Coal Mine? *Movement Disorders* 2020; **35**(9): 1618-25.
100. Galtier I, Nieto A, Lorenzo JN, Barroso J. Subjective cognitive decline and progression to dementia in Parkinson's disease: a long-term follow-up study. *Journal of Neurology* 2019; **266**(3): 745-54.
101. Hong JY, Lee JE, Sohn YH, Lee PH. Neurocognitive and atrophic patterns in Parkinson's disease based on subjective memory complaints. *Journal of Neurology* 2012; **259**(8): 1706-12.
102. Hong JY, Yun HJ, Sunwoo MK, et al. Cognitive and cortical thinning patterns of subjective cognitive decline in patients with and without Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2014; **20**(9): 999-1003.
103. Barbosa RP, Mendonça MD, Caetano AP, Lampreia TM, Miguel R, Bugalho PM. Cognitive complaints in Parkinson's disease patients: from subjective cognitive complaints to dementia and affective disorders. *Journal of Neural Transmission* 2019; **126**(10): 1329-35.
104. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, et al. Subthreshold depression and subjective cognitive complaints in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2014; **21**(3): 541-4.
105. Dujardin K, Duhamel A, Delliaux M, Thomas-Antérion C, Destée A, Defebvre L. Cognitive complaints in Parkinson's disease: its relationship with objective cognitive decline. *Journal of Neurology* 2009; **257**(1): 79.
106. Opehy A, Krohm F, Kalbe E, et al. Neural correlates and predictors of subjective cognitive decline in patients with Parkinson's disease. *Neurological Sciences* 2021.

107. Koster DP, Higginson CI, MacDougall EE, Wheelock VL, Sigvardt KA. Subjective Cognitive Complaints in Parkinson Disease Without Dementia: A Preliminary Study. *Applied Neuropsychology: Adult* 2015; **22**(4): 287-92.
108. Dupouy J, Ory-Magne F, Mekies C, et al. Cognitive complaint in early Parkinson's disease: A pilot study. *Acta Neurologica Scandinavica* 2018; **137**(1): 59-66.
109. Gavelin HM, Lampit A, Hallock H, Sabatés J, Bahar-Fuchs A. Cognition-Oriented Treatments for Older Adults: a Systematic Overview of Systematic Reviews. *Neuropsychology Review* 2020; **30**(2): 167-93.
110. Kalbe E, Folkerts A-K. Kognitives Training bei Parkinson-Patienten—eine neue Therapieoption? *Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie* 2016; **84**(S 01): 24-35.
111. Clare L, Woods RT. Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychological Rehabilitation* 2004; **14**(4): 385-401.
112. Glizer D, MacDonald PA. Cognitive Training in Parkinson's Disease: A Review of Studies from 2000 to 2014. *Parkinson's Disease* 2016; **2016**: 9291713.
113. Petrelli A, Kaesberg S, Barbe MT, et al. Effects of cognitive training in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinsonism & Related Disorders* 2014; **20**(11): 1196-202.
114. Canevelli M, Adali N, Tainturier C, Bruno G, Cesari M, Vellas B. Cognitive Interventions Targeting Subjective Cognitive Complaints. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 2013; **28**(6): 560-7.
115. Metternich B, Kosch D, Kriston L, Härter M, Hüll M. The Effects of Nonpharmacological Interventions on Subjective Memory Complaints: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2010; **79**(1): 6-19.
116. Smart CM, Karr JE, Areshenkoff CN, et al. Non-Pharmacologic Interventions for Older Adults with Subjective Cognitive Decline: Systematic Review, Meta-Analysis, and Preliminary Recommendations. *Neuropsychology Review* 2017; **27**(3): 245-57.
117. Hong YJ, Lee JH, Choi EJ, et al. Efficacies of Cognitive Interventions in the Elderly with Subjective Cognitive Decline: A Prospective, Three-Arm, Controlled Trial. *Journal of Clinical Neurology* 2020; **16**(2): 304-13.
118. Kalbe E, Bintener C, Ophey A, et al. Computerized cognitive training in healthy older adults: Baseline cognitive level and subjective cognitive concerns predict training outcome. *Health* 2018; **10**(1): 20-55.
119. Pereira-Morales AJ, Cruz-Salinas AF, Aponte J, Pereira-Manrique F. Efficacy of a computer-based cognitive training program in older people with subjective memory complaints: a randomized study. *International Journal of Neuroscience* 2018; **128**(1): 1-9.
120. Bhome R, Berry AJ, Huntley JD, Howard RJ. Interventions for subjective cognitive decline: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018; **8**(7): e021610.
121. Hudes R, Rich JB, Troyer AK, Yusupov I, Vandermorris S. The impact of memory-strategy training interventions on participant-reported outcomes in healthy older adults: A systematic review and meta-analysis. *Psychology and aging* 2019; **34**(4): 587.
122. Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, Robertson IH, Walsh C, Brennan S. The impact of cognitive training and mental stimulation on cognitive and everyday functioning of healthy older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 2014; **15**: 28-43.
123. Chandler MJ, Parks A, Marsiske M, Rotblatt L, Smith G. Everyday impact of cognitive interventions in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review* 2016; **26**(3): 225-51.
124. Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh AM, Sabates J, Clare L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; (3).
125. Takeuchi H, Taki Y, Kawashima R. Effects of working memory training on cognitive functions and neural systems. *Reviews in the neurosciences* 2010; **21**(6): 427-49.
126. Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, et al. Computerized training of working memory in children with ADHD—a randomized, controlled trial. *Journal of the American Academy of child & adolescent psychiatry* 2005; **44**(2): 177-86.

127. McNab F, Varrone A, Farde L, et al. Changes in Cortical Dopamine D1 Receptor Binding Associated with Cognitive Training. *Science* 2009; **323**(5915): 800-2.
128. Olesen PJ, Westerberg H, Klingberg T. Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. *Nature Neuroscience* 2004; **7**(1): 75-9.
129. Brehmer Y, Rieckmann A, Bellander M, Westerberg H, Fischer H, Bäckman L. Neural correlates of training-related working-memory gains in old age. *NeuroImage* 2011; **58**(4): 1110-20.
130. Bäckman L, Nyberg L, Soveri A, et al. Effects of working-memory training on striatal dopamine release. *Science* 2011; **333**(6043): 718.
131. Bäckman L, Nyberg L. Dopamine and training-related working-memory improvement. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2013; **37**(9, Part B): 2209-19.
132. Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, et al. Working memory training impacts the mean diffusivity in the dopaminergic system. *Brain Structure and Function* 2015; **220**(6): 3101-11.
133. Au J, Sheehan E, Tsai N, Duncan GJ, Buschkuhl M, Jaeggi SM. Improving fluid intelligence with training on working memory: a meta-analysis. *Psychonomic Bulletin & Review* 2015; **22**(2): 366-77.
134. Melby-Lervåg M, Redick TS, Hulme C. Working Memory Training Does Not Improve Performance on Measures of Intelligence or Other Measures of "Far Transfer": Evidence From a Meta-Analytic Review. *Perspectives on Psychological Science* 2016; **11**(4): 512-34.
135. Au J, Buschkuhl M, Duncan GJ, Jaeggi SM. There is no convincing evidence that working memory training is NOT effective: A reply to Melby-Lervåg and Hulme (2015). *Psychonomic Bulletin & Review* 2016; **23**(1): 331-7.
136. Sala G, Aksayli ND, Tatlidil KS, Gondo Y, Gobet F. Working memory training does not enhance older adults' cognitive skills: A comprehensive meta-analysis. *Intelligence* 2019; **77**: 101386.
137. Teixeira-Santos AC, Moreira CS, Magalhães R, et al. Reviewing working memory training gains in healthy older adults: A meta-analytic review of transfer for cognitive outcomes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2019; **103**: 163-77.
138. Hou J, Jiang T, Fu J, et al. The Long-Term Efficacy of Working Memory Training in Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of 22 Randomized Controlled Trials. *The Journals of Gerontology: Series B* 2020; **75**(8): e174-e88.
139. Hu M, Wu X, Shu X, et al. Effects of computerised cognitive training on cognitive impairment: a meta-analysis. *Journal of Neurology* 2021; **268**(5): 1680-8.
140. Brehmer Y, Westerberg H, Bäckman L. Working-memory training in younger and older adults: training gains, transfer, and maintenance. *Frontiers in Human Neuroscience* 2012; **6**(63): 1-7.
141. McAvinue L, Golemme M, Castorina M, et al. An Evaluation of a Working Memory Training Scheme in Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2013; **5**(20): 1-11.
142. Vermeij A, Claassen JAHR, Dautzenberg PLJ, Kessels RPC. Transfer and maintenance effects of online working-memory training in normal ageing and mild cognitive impairment. *Neuropsychological Rehabilitation* 2016; **26**(5-6): 783-809.
143. Fellman D, Salmi J, Ritakallio L, Ellfolk U, Rinne JO, Laine M. Training working memory updating in Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Neuropsychological Rehabilitation* 2018.
144. Walton L, Domellöf ME, Boraxbekk C-J, et al. The Effects of Working Memory Updating Training in Parkinson's Disease: A Feasibility and Single-Subject Study on Cognition, Movement and Functional Brain Response. *Frontiers in Psychology* 2021; **11**(587925): 1-12.
145. Walton CC, Shine JM, Mowszowski L, Naismith SL, Lewis SJG. Freezing of gait in Parkinson's disease: Current treatments and the potential role for cognitive training. *Restorative Neurology and Neuroscience* 2014; **32**: 411-22.
146. Giehl K, Ophay A, Hammes J, et al. Working memory training increases neural efficiency in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Brain Communications* 2020; **2**(2): 1-16.

147. Giehl K, Ophey A, Reker P, et al. Effects of home-based working memory training on visuo-spatial working memory in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Journal of Central Nervous System Disease* 2020; **12**: 1-9.
148. Ophey A, Giehl K, Rehberg S, et al. Effects of working memory training in patients with Parkinson's disease without cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Parkinsonism & Related Disorders* 2020; **72**: 13-22.
149. Ophey A, Rehberg S, Giehl K, et al. Predicting Working Memory Training Responsiveness in Parkinson's Disease: Both "System Hardware" and Room for Improvement Are Needed. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2021; **35**(2): 117-30.
150. Emre M. Dementia associated with Parkinson's Disease. *The Lancet Neurology* 2003; **2**(4): 229-37.
151. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health* 1986; **5**(1-2): 165-73.
152. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials* 2010; **11**(1): 1-8.
153. Fahn S, Elton R. UPDRS program members. Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent Developments in Parkinson's disease* 1987; **2**: 153-63.
154. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005; **53**(4): 695-9.
155. Aebi C. Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: eine Multi-Center Studie: University of Basel; 2002.
156. Bäumler G, Stroop J. Farbe-Wort-Interferenztest nach JR Stroop (FWIT): Hogrefe, Verlag für Psychologie; 1985.
157. Horn W. Leistungsprüfsystem: LPS. Göttingen: Verlag für Psychologie, Hogrefe; 1983.
158. Sturm W, Horn W, Willmes K. Leistungsprüfsystem für 50-90jährige:(LPS 50+); Handanweisung. Göttingen: Hogrefe, Verlag für Psychologie; 1993.
159. Kalbe E. Aphasie-Check-Liste (ACL): Protokollheft, Testheft, Lösungsfolien, Vorlagen, Manual. Köln: ProLog, Therapie-und Lernmittel; 2002.
160. Morris JC, Heyman A, Mohs R, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD): I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; **39**(9): 1159-65.
161. Schretlen D, Bobholz JH, Brandt J. Development and psychometric properties of the brief test of attention. *The Clinical Neuropsychologist* 1996; **10**(1): 80-9.
162. Schuhfried G. Wiener Testsystem. *Vienna Reaction Unit, Basic Program Development and production of scientific equipment Molding, Austria* 1992.
163. Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J. Wechsler Gedächtnis Test-Revidierte Fassung (WMS-R). *Bern: Huber* 2000.
164. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; **17**(5): 427-42.
165. Giladi N, Shabtai H, Simon E, Biran S, Tal J, Korczyn A. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism & Related Disorders* 2000; **6**(3): 165-70.
166. Schwarzer R, Jerusalem M. Skalen zur erfassung von Lehrer-und schülermerkmalen. *Dokumentation der psychometrischen Verfahren im Rahmen der Wissenschaftlichen Begleitung des Modellversuchs Selbstwirksame Schulen Berlin* 1999.
167. Kalbe E, Bintener C, Ophey A, et al. Computerized cognitive Training in Healthy Older Adults: Baseline Cognitive Level and Subjective Cognitive Concerns Predict Training Outcome. *Health* 2018; **10**(1): 20-55.
168. Farias ST, Mungas D, Harvey DJ, Simmons A, Reed BR, DeCarli C. The measurement of everyday cognition: Development and validation of a short form of the Everyday Cognition scales. *Alzheimer's & Dementia* 2011; **7**(6): 593-601.
169. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* 1989; **28**(2): 193-213.

170. Montejo P, Montenegro M, Fernández MA, Maestú F. Subjective memory complaints in the elderly: Prevalence and influence of temporal orientation, depression and quality of life in a population-based study in the city of Madrid. *Aging & Mental Health* 2011; **15**(1): 85-96.
171. Cedres N, Machado A, Molina Y, et al. Subjective Cognitive Decline Below and Above the Age of 60: A Multivariate Study on Neuroimaging, Cognitive, Clinical, and Demographic Measures. *Journal of Alzheimer's Disease* 2019; **68**(1): 295-309.
172. Slavin MJ, Brodaty H, Kochan NA, et al. Prevalence and Predictors of "Subjective Cognitive Complaints" in the Sydney Memory and Ageing Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2010; **18**(8): 701-10.
173. Kielb S, Rogalski E, Weintraub S, Rademaker A. Objective features of subjective cognitive decline in a United States national database. *Alzheimer's & Dementia* 2017; **13**(12): 1337-44.
174. Tomita T, Sugawara N, Kaneda A, et al. Sex-specific effects of subjective memory complaints with respect to cognitive impairment or depressive symptoms. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2014; **68**(3): 176-81.
175. Genziani M, Stewart R, Béjot Y, Amieva H, Artero S, Ritchie K. Subjective memory impairment, objective cognitive functioning and social activity in French older people: Findings from the Three Cities study. *Geriatrics & Gerontology International* 2013; **13**(1): 139-45.
176. Müller-Gerards D, Weimar C, Abramowski J, et al. Subjective cognitive decline, APOE ε4, and incident mild cognitive impairment in men and women. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 2019; **11**: 221-30.
177. Holmen J, Langballe EM, Midthjell K, et al. Gender differences in subjective memory impairment in a general population: the HUNT study, Norway. *BMC Psychology* 2013; **1**(1): 19.
178. Huang YC, Cuevas HE, Zuñiga JA, García AA. Predictors of Subjective Cognitive Decline Among People With Diabetes: Data From the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *The Science of Diabetes Self-Management and Care* 2021; **47**(3): 207-15.
179. Hesser K, Kleineidam L, Wiese B, et al. Subjective Cognitive Decline May Be a Stronger Predictor of Incident Dementia in Women than in Men. *Journal of Alzheimer's Disease* 2019; **68**: 1469-78.
180. Weiss EM, Kemmler G, Deisenhammer EA, Fleischhacker WW, Delazer M. Sex differences in cognitive functions. *Personality and Individual Differences* 2003; **35**(4): 863-75.
181. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *Journal of Parkinson's Disease* 2019; **9**(3): 501-15.
182. Fengler S, Roeske S, Heber I, et al. Verbal memory declines more in female patients with Parkinson's disease: the importance of gender-corrected normative data. *Psychological Medicine* 2016; **46**(11): 2275-86.
183. Wang L, Tian T, AsDNI. Gender Differences in Elderly With Subjective Cognitive Decline. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2018; **10**(166): 1-6.
184. Johnson DK, Galvin JE. Longitudinal changes in cognition in Parkinson's disease with and without dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2011; **31**(2): 98-108.
185. Mills KA, Schneider RB, Saint-Hilaire M, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: Associations between subjective and objective cognitive decline in a large longitudinal study. *Parkinsonism & Related Disorders* 2020; **80**: 127-32.
186. Shokouhi S, Conley AC, Baker SL, et al. The relationship between domain-specific subjective cognitive decline and Alzheimer's pathology in normal elderly adults. *Neurobiology of Aging* 2019; **81**: 22-9.
187. Hu MTM, Szewczyk-Królikowski K, Tomlinson P, et al. Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort. *Movement Disorders* 2014; **29**(3): 351-9.

188. Weaver Cargin J, Collie A, Masters C, Maruff P. The nature of cognitive complaints in healthy older adults with and without objective memory decline. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2008; **30**(2): 245-57.
189. Quine S, Morrell S. Fear of loss of independence and nursing home admission in older Australians. *Health & Social Care in the Community* 2007; **15**(3): 212-20.
190. Facal D, Gandoy-Crego M, Taboada-Vázquez A, Rodríguez-González R. The impact of self-efficacy and subjective cognitive complaints on health care use among middle-aged adults. *Research in Gerontological Nursing* 2020; **13**(5): 228-32.
191. Eikelboom WS, Bertens D, Kessels RPC. Cognitive Rehabilitation in Normal Aging and Individuals with Subjective Cognitive Decline. In: DeLuca J, Chiaravalloti ND, Weber E, eds. *Cognitive Rehabilitation and Neuroimaging: Examining the Evidence from Brain to Behavior*. Cham: Springer International Publishing; 2020: 37-67.
192. Sheng C, Yang K, Wang X, et al. Advances in Non-Pharmacological Interventions for Subjective Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease* 2020; **77**: 903-20.
193. Kalbe E, Rehberg SP, Heber I, et al. Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2016; **87**(10): 1099-105.
194. Brooks JO, Friedman L, Pearman AM, Gray C, Yesavage JA. Mnemonic training in older adults: Effects of age, length of training, and type of cognitive pretraining. *International Psychogeriatrics* 1999; **11**(1): 75-84.
195. Roheger M, Folkerts A-K, Krohm F, Skoetz N, Kalbe E. Prognostic factors for change in memory test performance after memory training in healthy older adults: a systematic review and outline of statistical challenges. *Diagnostic and Prognostic Research* 2020; **4**: 1-23.
196. Dorfman CR, Ager CL. Memory and memory training: some treatment implications for use with the well elderly. *Physical & Occupational Therapy in Geriatrics* 1989; **7**(3): 21-42.
197. Verhaeghen P, Marcoen A, Goossens L. Improving memory performance in the aged through mnemonic training: a meta-analytic study. *Psychology and aging* 1992; **7**(2): 242.
198. Roheger M, Liebermann-Jordanidis H, Krohm F, Adams A, Kalbe E. Prognostic factors and models for changes in cognitive performance after multi-domain cognitive training in healthy older adults: a systematic review. *Frontiers in Human Neuroscience* 2021; **15**(636355): 1-20.
199. Yesavage JA, Sheikh JI, Friedman L, Tanke E. Learning mnemonics: Roles of aging and subtle cognitive impairment. *Psychology and aging* 1990; **5**(1): 133.
200. Roheger M, Meyer J, Kessler J, Kalbe E. Predicting short-and long-term cognitive training success in healthy older adults: who benefits? *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 2020; **27**(3): 351-69.
201. Ophey A, Roheger M, Folkerts A-K, Skoetz N, Kalbe E. A systematic review on predictors of working memory training responsiveness in healthy older adults: Methodological challenges and future directions. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2020; **12**(575804): 1-23.
202. Borella E, Carbone E, Pastore M, De Beni R, Carretti B. Working Memory Training for Healthy Older Adults: The Role of Individual Characteristics in Explaining Short- and Long-Term Gains. *Frontiers in Human Neuroscience* 2017; **11**(99): 1-21.
203. Roheger M, Kalbe E, Corbett A, Brooker H, Ballard C. Lower cognitive baseline scores predict cognitive training success after 6 months in healthy older adults: Results of an online RCT. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2020; **35**(9): 1000-8.
204. Rahe J, Liesk J, Rosen JB, et al. Sex differences in cognitive training effects of patients with amnesic mild cognitive impairment. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 2015; **22**(5): 620-38.
205. Beinhoff U, Tumani H, Brettschneider J, Bittner D, Riepe M. Gender-specificities in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Neurology* 2008; **255**(1): 117-22.

206. Kalbe E, Folkerts A-K, Ophey A, et al. Enhancement of Executive Functions but Not Memory by Multidomain Group Cognitive Training in Patients with Parkinson's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Parkinson's Disease* 2020; **2020**: 1-15.
207. Engvig A, Fjell AM, Westlye LT, Skaane NV, Sundseth Ø, Walhovd KB. Hippocampal subfield volumes correlate with memory training benefit in subjective memory impairment. *NeuroImage* 2012; **61**(1): 188-94.
208. Rozzini L, Costardi D, Chilovi BV, Franzoni S, Trabucchi M, Padovani A. Efficacy of cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment treated with cholinesterase inhibitors. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences* 2007; **22**(4): 356-60.
209. Talassi E, Guerreschi M, Feriani M, Fedi V, Bianchetti A, Trabucchi M. Effectiveness of a cognitive rehabilitation program in mild dementia (MD) and mild cognitive impairment (MCI): a case control study. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2007; **44**: 391-9.
210. Chiaburu DS, Lindsay DR. Can do or will do? The importance of self-efficacy and instrumentality for training transfer. *Human Resource Development International* 2008; **11**(2): 199-206.
211. Kalbe E, Aarsland D, Folkerts A-K. Cognitive Interventions in Parkinson's Disease: Where We Want to Go within 20 Years. *Journal of Parkinson's Disease* 2018; **8**: 107-13.
212. Kalbe E, Roheger M, Paluszak K, et al. Effects of a Cognitive Training With and Without Additional Physical Activity in Healthy Older Adults: A Follow-Up 1 Year After a Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2018; **10**(407): 1-14.
213. Smoleń T, Jastrzebski J, Estrada E, Chuderski A. Most evidence for the compensation account of cognitive training is unreliable. *Memory & Cognition* 2018; **46**(8): 1315-30.
214. Pertzov Y, Dong MY, Peich M-C, Husain M. Forgetting what was where: the fragility of object-location binding. *PLoS One* 2012; **7**(10): e48214.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Rückgang der kognitiven Leistung bei PD, adaptiert nach Aarsland, Batzu et al. ⁴²	19
Abbildung 2. Kognitive Domänen nach DSM-5 ⁴⁵	20
Abbildung 3. Flussdiagramm: Studienablauf, adaptiert nach Ophey, Giehl et al. ¹⁴⁸	35

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Zusammenhänge zwischen nicht-motorischen Symptomen, Hirnregionen und Neurotransmittern, adaptiert nach Schapira, Chaudhuri et al. ¹⁶	14
Tabelle 2. Überblick über die nicht-motorischen Symptome ^{25,28}	16
Tabelle 3. Überblick über die neuropsychologischen und klinischen Testungen	39
Tabelle 4. Beschreibung der aus NeuroNation (Synaptikon GmbH) und den zugrunde liegenden Arbeitsgedächtnisprozessen ausgewählten Arbeitsgedächtnistrainingsaufgaben	43
Tabelle 5. Demografische und klinische Details zum Zeitpunkt der Prä-Testung	45
Tabelle 6. Domänenscore zum Zeitpunkt der Prä-Testung	46
Tabelle 7. Korrelation zwischen SCD bei PD und festgelegten Baselinedaten	47
Tabelle 8. Korrelation zwischen SCD bei PD und dem Domänenscore	48
Tabelle 9. Vergleich von SCD bei PD zwischen den Geschlechtern	49
Tabelle 10. Vorhersage von SCD bei PD anhand festgelegter Prädiktoren	51
Tabelle 11. Trainingseffekte von WMT auf Subscores des SCI-Q	52
Tabelle 12. Beeinflussung der Trainingseffekte von WMT (Δ Post-Prä) auf SCD bei PD durch festgelegte Prädiktoren – Experimentalgruppe	54
Tabelle 13. Beeinflussung der Trainingseffekte von WMT (Δ Follow-up-Prä) auf SCD bei PD durch festgelegte Prädiktoren – Experimentalgruppe	55
Tabelle 14. Beeinflussung der Trainingseffekte von WMT (Δ Post-Prä) auf SCD bei PD durch festgelegte Prädiktoren – Kontrollgruppe	93
Tabelle 15. Beeinflussung der Trainingseffekte von WMT (Δ Follow-up-Prä) auf SCD bei PD durch festgelegte Prädiktoren – Kontrollgruppe	94

7.3 Detaillierte Darlegung neuropsychologischer Testverfahren

7.3.1. Testungen im Papier-Bleistiftformat

Montreal Cognitive Assessment-Test:

Der MoCA-Test¹⁵⁴ ist ein allgemein anerkannter Test zur Identifizierung leichter kognitiver Einschränkungen. Innerhalb von ca. 10 Minuten werden in 8 Aufgabenblöcken

unterschiedliche kognitive Bereiche geprüft. Hierzu gehören die Gedächtnisfunktionen (Kurzzeitgedächtnis, verbale Lernfähigkeit und verzögerter Abruf), die exekutiven Funktionen (mentale Flexibilität, Planungsfähigkeit, phonematische Wortflüssigkeit, Abstraktionsvermögen und Arbeitsgedächtnisleistung), die geteilte Aufmerksamkeit, die Konzentrationsfähigkeit, die visuokonstruktive Fertigkeiten (Abzeichnen und freies Zeichnen) sowie die sprachlichen Fertigkeiten (Benennensleistung und Repetition eines Satzes) und die allgemeine Orientierung (Ort und Zeit).

Brief Test of Attention:

Der Brief Test of Attention¹⁶¹ ist ein kurzer auditorischer Test zur Evaluierung der geteilten Aufmerksamkeit. Den Proband*innen werden 10 Reihen zunehmender Länge bestehend aus Zahlen und Buchstaben vorgelesen, wobei im ersten Block die Zahlen und im zweiten die Buchstaben ohne Einsatz der Finger oder sonstiger Hilfsmittel gezählt werden sollen.

Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease:

Zum Ermitteln der exekutiven und visuell-räumlichen Funktionen, der Aufmerksamkeit sowie der Gedächtnis- und Sprachleistung diente die CERAD-Plus-Testbatterie nach Aebi¹⁵⁵, eine Weiterentwicklung der zur Alzheimer-Diagnostik entwickelten CERAD-Testbatterie¹⁶⁰. Die CERAD-Plus-Testbatterie beinhaltet folgende Tests:

1. Semantische Wortflüssigkeit „Tiere“
2. Boston Naming Test
3. Wortliste lernen
4. Figuren abzeichnen
5. Wortliste verzögerte Abfrage
6. Figuren verzögerte Abfrage
7. Trail Marking Test – B/A
8. Phonematische Wortflüssigkeit „S-Wörter“

Farbe-Wort-Interferenz-Test nach Stroop:

Der Farbe-Wort-Interferenz-Test nach Stroop¹⁵⁶ gliedert sich in folgende 3 Aufgabenteile: „Farbwort lesen“, „Farbe benennen“ und „Interferenzbedingung“. Er diente zur Beurteilung der selektiven Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung im optisch-verbale Bereich. Auch die Inhibition automatisierter Handlungen kann hiermit getestet werden. Um die Dauer der neuropsychologischen Testung zu verkürzen, wurden die Aufgaben nicht wie normalerweise verlangt dreimal, sondern nur ein einziges Mal durchgeführt.

Leistungsprüfsystem, Subtests 4 & 7 – räumliche Rotation:

Der Leistungsprüfsystem-Test¹⁵⁷, bestehend aus 13 Untertests, dient der Erstellung eines individuellen Intelligenz- und Begabungsprofils bei Kindern und Erwachsenen. Der für das Screening verwendete Subtest 7 spezialisiert sich auf das Vermögen zur mentalen Rotation von Zahlen oder Buchstaben. Der Subtest 4 wurde an allen 3 Erhebungszeitpunkten durchgeführt und testete das logische Schlussfolgern. Waren die Proband*innen über 50 Jahre alt, wurde bei beiden Subtests die jeweils vereinfachte Version LPS 50+ benutzt, für die bildungskorrigierte und altersgestaffelte T-Werte vorlagen¹⁵⁸.

Aphasie-Check-Liste – auditives Sprachverständnis:

Die Aphasie-Check-Liste¹⁵⁹ dient zur Abklärung des Sprachvermögens und -verstehens. Hierzu werden den Proband*innen Sätze vorgelesen, welche sie Bildern zuordnen müssen. Die Aphasie-Check-Liste wurde nur zur Prä-Testung erhoben

„Zahlenspanne“ der Wechsler Memory Scale – Revised:

Bei dem Test „Zahlenspanne“ der Wechsler Memory Scale – Revised¹⁶³ werden immer länger werdende Zahlenfolgen vorgesprochen, welche die Proband*innen wiederholen sollen. Im zweiten Testablauf sollen die Zahlenfolgen in umgekehrter Reihenfolge aufgesagt werden. Dadurch wurde in der vorliegenden Studie die Speicherkapazität des verbalen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses erfasst.

7.3.2. Computerisierte Testungen

Die computerisierten Testsysteme gewährleisteten eine besonders hohe Testobjektivität, da sie unabhängig von den Testleiter*innen gleichförmig durchgeführt wurden und somit die Interpretation der Ergebnisse und der Entwicklung erleichterten. Aus dem Wiener Testsystem (WTS) für computergestützte psychologische Diagnostik¹⁶² wurden folgende Tests durchgeführt:

N-back Verbal (NBV) und Nonverbal (NBN):

Das verbale Arbeitsgedächtnis wurde anhand des NBV/S2 getestet. Bei diesem Test werden den Proband*innen 100 Konsonanten gezeigt, wobei, sollte der aktuelle Konsonant mit dem vorletzten (2-back Paradigma) übereinstimmen, eine auf der Tastatur markierte grüne Taste gedrückt werden muss. Die Hauptvariable zur Auswertung der Tests ist die Anzahl der richtigen Reaktionen, folglich die Summe der Treffer. Nebenvariablen sind die Anzahl der falschen und fehlenden Reaktionen. Zusätzlich werden die Bearbeitungszeit und die mittlere Zeit für „Fehler“ und „Richtige“ erfasst. Mithilfe des NBN/S2 „2-back Parallellform“ wurde die figurale Arbeitsgedächtniskapazität getestet. Der Testablauf und die Auswertung sind gleich denen des NBV, jedoch werden diesmal den Proband*innen anstelle von Konsonanten abstrakte Figuren gezeigt.

CORSI-Block-Tapping-Test vorwärts & rückwärts:

Zur Erfassung von Lernprozessen des räumlichen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses und deren Speicherkapazität diente der Corsi-Block-Tapping-Test in den Formen „vorwärts“ und „rückwärts“. Hierbei werden den Proband*innen auf dem Bildschirm neun unregelmäßig verteilte Würfel angezeigt, welche nacheinander von einem Zeiger angetippt werden. Nun müssen die Proband*innen die Würfel in vorgegebener (S1) oder in umgekehrter (S5) Reihenfolge nachtippen. Nach jeweils 3 Durchläufen wird ein weiterer Würfel angetippt. Werden 3 Durchläufe hintereinander falsch reproduziert, endet der Test. Für die Auswertung wichtige Parameter sind die unmittelbare Blockspanne, d. h. die größte mindestens zweimal richtig bearbeitete Sequenzlänge, die Anzahl richtiger, falscher und ausgelassener Sequenzen, Sequenzierungsfehler, die Bearbeitungszeit und die Supra-Blockspanne, d. h. die Anzahl der Versuche, bis die Proband*innen die Zielsequenz richtig reproduzieren konnten.

„What was where“-Task:

Als letzte Aufgabe schloss sich der an einem Touchscreenmonitor durchzuführende „What was where-Task“²¹⁴ an, ein experimenteller Ansatz zur Dokumentation verschiedener Aspekte des Arbeitsgedächtnisses, wie der Objektidentifikation und der Objektposition im Raum sowie der Bildung von Objekt- und Rauminformation¹⁴⁷.

7.4 Prädiktoren der Auswirkungen von Arbeitsgedächtnistraining auf die subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson – Kontrollgruppe

Tabelle 14. Beeinflussung der Trainingseffekte von WMT (Δ Post-Prä) auf SCD bei PD durch festgelegte Prädiktoren – Kontrollgruppe

	Modellgüte		Standardisierter Koeffizient β (p)				
	R ² (R ² adj.) ANOVA	Alter	Geschlecht (0 = m; 1 = w)	UPDRS-III	GDS	SWE-Skala	Aufmerksamkeit
SCI-Q							
Selbstevaluation	0.05 (-0.17) F (6.25) = 0.25; p = .96	0.20	0.05	-0.08	0.19	0.09	-0.05
Evaluation durch andere	0.36 (0.16) F (6.19) = 1.80; p = .15	-0.06	-0.40 ⁺	0.37	-0.31	-0.18	0.12
Sorgen total (allgemein)	0.39 (0.08) F (6.12) = 1.26; p = .34	0.26	-0.33	0.35	0.30	0.54	0.45
Gedächtnis	0.29 (0.12) F (6.25) = 1.68; p = .17	0.25	-0.24	0.13	-0.34	0.02	-0.01
Aufmerksamkeit	0.12 (-0.09) F (6.25) = 0.58; p = .75	-0.10	-0.11	0.30	-0.27	0.01	-0.03
Sprache	0.21 (0.03) F (6.25) = 1.13; p = .37	0.10	-0.15	-0.24	0.41	-0.10	0.21
Exekutive Funktionen	0.20 (0.01) F (6.25) = 1.01; p = .44	-0.16	-0.16	0.36	-0.41	-0.23	-0.18
Visuell-räumliche Funktionen	0.19 (-0.01) F (6.25) = 0.96; p = .47	-0.32	-0.32	0.16	-0.02	-0.05	0.07
Soziale Kognition	0.37 (0.22) F(6.25) = 2.44; p = .05 ⁺	0.52*	0.24	-0.26	0.48*	0.42*	-0.01
SCI-Q (spezifisch)	0.18 (-0.01) F (6.25) = 0.93; p = .49	0.07	-0.25	0.24	-0.22	-0.02	-0.03

Anmerkungen: WMT = Arbeitsgedächtnistraining; SCD = subjektive kognitive Beeinträchtigungen; PD = Morbus Parkinson; SCI-Q = Subjective Cognitive Impairment-Questionnaire; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3; GDS = Geriatric Depression Scale; SWE-Skala = Selbstwirksamkeitserwartungsskala; R² adj. = adjustiertes R²; ANOVA = Analysis of Variance. ** p < .01; *p < .05; +p < .10.

Tabelle 15. Beeinflussung der Trainingseffekte von WMT (Δ Follow-up-Prä) auf SCD bei PD durch festgelegte Prädiktoren – Kontrollgruppe

	Modellgüte		Standardisierter Koeffizient β (p)				
	R ² (R ² adj.) ANOVA	Alter	Geschlecht (0 = m; 1 = w)	UPDRS-III	GDS	SWE- Skala	Aufmerk- samkeit
SCI-Q							
Selbstevaluation	0.04 (-0.17) F (6.27) = 0.20; p = .97	0.19	-0.02	-0.10	0.07	-0.01	0.16
Evaluation durch andere	0.31 (0.12) F (6.21) = 1.59 p = .20	0.07	-0.49*	-0.50*	0.05	-0.35	-0.10
Sorgen total (allgemein)	0.29 (0.02) F (6.16) = 1.08; p = .41	0.29	-0.28	-0.03	-0.18	-0.17	0.24
Gedächtnis	0.17 (-0.02) F (6.27) = 0.91; p = .50	0.34	0.04	-0.27	0.32	-0.12	0.04
Aufmerksamkeit	0.05 (-0.16) F (6.27) = 0.25; p = .96	-0.05	-0.03	0.00	0.19	-0.03	0.18
Sprache	0.22 (0.04) F (6.27) = 1.26; p = .31	-0.02	-0.10	0.14	0.28	-0.09	-0.09
Exekutive Funktionen	0.16 (-0.03) F (6.27) = 0.86; p = .54	-0.04	-0.16	-0.01	-0.13	-0.41 ⁺	-0.08
Visuell-räumliche Funktionen	0.28 (0.13) F (6.27) = 1.79; p = .14	-0.34 ⁺	-0.33 ⁺	0.22	-0.31	-0.12	-0.33
Soziale Kognition	0.15 (-0.04) F (6.27) = 0.80; p = .58	0.27	-0.15	-0.04	-0.13	-0.22	-0.13
SCI-Q (spezifisch)	0.19 (0.01) F (6.27) = 1.06; p = 0.41	0.11	-0.15	-0.07	0.12	-0.32	-0.06

Anmerkungen: WMT = Arbeitsgedächtnistraining. SCD = subjektive kognitive Beeinträchtigungen. PD = Morbus Parkinson. SCI-Q = Subjective Cognitive Impairment-Questionnaire. UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3. GDS = Geriatric Depression Scale. SWE-Skala = Selbstwirksamkeitserwartungsskala. R² adj. = adjustiertes R². ANOVA = Analysis of Variance. **p < .01; *p < .05; +p < .10.