

Eine testpsychologische Untersuchung zum Problem der Bradyphrenie des Parkinsonsyndroms

Th. BENKE,¹ L. SCHELOSKY,² E. KARAMAT,¹ W. POEWE² und F. GERSTENBRAND¹

¹Neurologische Universitätsklinik Innsbruck,

²Abteilung für Neurologie, Freie Universität Berlin

Eine testpsychologische Untersuchung zum Problem der Bradyphrenie des Parkinsonsyndroms. Das Symptom der Bradyphrenie wurde bei 50 Parkinsonpatienten mithilfe des Zahlen-Symboltests (ZST) in einer Versuchsanordnung mit Reaktionszeitmessung untersucht. Patienten mit psychometrisch nachweisbarem kognitivem Abbau wiesen im ZST vor allem bei komplexen Teilleistungen mit mehreren kognitiven Komponenten eine deutliche Verlangsamung der Reaktionszeiten auf, Krankheitsdauer und motorische Behinderung hatten jedoch keinen signifikanten Einfluß auf den Leistungsverlust im ZST. Klinisch-phänomenologische Untergruppen (Rigor/Akinese-, Tremor- und Äquivalenztyp) unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer ZST-Resultate. Nach diesen Ergebnissen ist Bradyphrenie als ein von der Bewegungsverlangsamung des Parkinsonsyndroms unabhängiges kognitives Abbausymptom zu interpretieren. Bradyphrenie wird vor allem bei jenen Aufgabenstellungen deutlich, für deren Lösung zerebrale Verarbeitungsprozesse unter zeitlichem Streß in rasch wechselnder Folge eingesetzt werden.

Schlüsselwörter: Bradyphrenie – Parkinsonsyndrom – kognitives Defizit.

Bradyphrenia in Parkinson's disease: a neuropsychological investigation. Bradyphrenia was investigated in 50 patients with Parkinson's disease (PD) by use of the Digit-Symbol test (DST) in a computerized version allowing for reaction-time measurements. Patients with general cognitive decline as documented in standard psychometric investigations performed poorest especially in the more complex subtests. Slowing on the DST was not correlated with length of disease, degree of motor impairment or any of the leading symptoms of PD (tremor, rigor, akinesia). Bradyphrenia thus is independent from motor slowing and indicates overall cognitive impairment. Bradyphrenia becomes evident on complex, time limited tasks requiring fast and repeated set-shifting.

Keywords: Bradyphrenia – Parkinson's disease – cognitive impairment.

Einleitung

Mit dem Begriff "Bradyphrenie" bezeichnete als erster Naville 1922 die Verlangsamung, die rasche Ermüdbarkeit und den Mangel an Spontaneität bei Pati-

enten nach Encephalitis lethargica [27]. Schon bald wurde diese Bezeichnung von zeitgenössischen Autoren zur Beschreibung mentaler Veränderungen des postenzephalitischen, später auch des idiopathischen Parkinsonsyndroms übernommen [29]. Neue Bedeutung erlangte die Bradyphrenie im Konzept der "subkortikalen" Demenz. Albert und Mitarbeiter [3] faßten für die progressive supranukleäre Paralyse (PSP) 4 psychische Kardinalsymptome zusammen: Eine aus erhöhter Vergeßlichkeit resultierende Gedächtnisstörung, ein Defizit in der praktischen Anwendung erworbenen Wissens, Veränderungen der Persönlichkeit (Apathie, Irritierbarkeit) und eine allgemeine Verlangsamung im Denken. Diese Symptome wurden als typisches "subkortikales" Demenzprofil bezeichnet und den Charakteristika "kortikaler" Demenzformen, etwa der Alzheimerschen Erkrankung, gegenübergestellt. Außer bei der PSP wird das subkortikale Demenzmuster häufig bei der Huntington'schen Erkrankung, bei Patienten mit degenerativen Erkrankungen der weißen Substanz (z.B. multiple Sklerose) und bei einem Teil der Patienten mit Parkinsonsyndrom diagnostiziert. In der neueren Literatur wird die Bradyphrenie oder psychische Akinese [13] von den meisten Autoren bereits zu den typischen psychopathologischen Veränderungen des idiopathischen Parkinsonsyndroms gezählt [2, 29]. Analog zur Bradykinese oder Bewegungsverlangsamung des Parkinsonkranken bedeutet Bradyphrenie im klinischen Sprachgebrauch also Langsamdenken. Als klinische Symptome bradyphrenen Verhaltens werden ein merklich reduziertes Tempo bei Denkvorgängen, eine Minderung der Konzentrationsfähigkeit, verzögerte Reaktionen bei Entscheidungsprozessen und eine Verarmung an spontan geäußelter Emotion beschrieben. Zur Untersuchung der Bradyphrenie wurden sehr unterschiedliche Verfahren angewendet, so etwa psychometrische Tests, Messungen der Vigilanz, einfache und komplexe Reaktionszeitmessungen, Untersuchungen des Kurzzeitgedächtnisses und Messungen von evozierten ereigniskorrelierten Potentialen [5, 4, 12, 14, 19, 24, 25, 26, 27, 30, 34]. Trotz der Vielzahl der vorliegenden Studien herrscht über den Charakter bradyphrenen Verhaltens jedoch keine Klarheit. Bradyphrenie wird von einigen Autoren als Verlangsa-

mung mentaler Prozesse interpretiert, die in engem funktionellem Zusammenhang mit der Motorikstörung des Parkinsonkranken auftritt und durch eine Dysfunktion des mesocortico-limbischen dopaminergen Systems verursacht ist [1, 17, 29]. Einige dieser Autoren mutmaßen sogar, daß die Reduktion kognitiver Leistungen mit dem Grad der motorische Dysfunktion zunimmt [8, 10, 15, 20, 23]. Andere bezweifeln, daß Bradyphrenie ein obligates Begleitsymptom der Bewegungsverlangsamung des Parkinsonkranken ist [27] oder sehen Bradyphrenie als eigene kognitive Störung mit nur partiellem [26, 30] oder ganz fehlendem Zusammenhang zur Klinik und Pathologie des Parkinsonsyndroms [6, 7, 32, 34]. Mehrere Autoren bewerten Bradyphrenie als Ausdruck einer Störung von Vigilanz und/oder Affekt, die funktionell der Denkstörung bei der Depression gleichzusetzen ist [4, 5, 13, 18, 30, 31].

Schließlich liegt es nahe, Bradyphrenie mit dem sogenannten frontalen Defizit in Verbindung zu bringen. Leistungen des Frontalhirns sind für die Planung, Durchführung und Kontrolle mehrschrittiger, zweckgerichteter Operationen ("goal oriented behaviour") notwendig. Frontal geschädigte Patienten leiden an einer Schwäche, kognitive Strategien zu generieren und situationsangepaßt zu modellieren, das heißt, jene Wechsel des Handlungskonzepts ("shifting of mental set") effektiv einzuleiten, die zur Lösung eines anstehenden Problems nötig sind. Auch Parkinsonpatienten bewältigen Aufgaben, die ein Alternieren zwischen verschiedenen Problemlösungsstrategien erfordern (z.B. den Wisconsin Card Sorting Test) meist schlechter als altersgleiche Gesunde, was von vielen Autoren auf ein bestehendes frontales Defizit zurückgeführt wird [9, 11, 17, 33]. Das bei solchen Tests beobachtete perseverative Verhalten könnte dem klinischen Phänomen der Bradyphrenie entsprechen. Wie die bisher erhobenen Befunde zeigen, bleibt die Objektivierung der Bradyphrenie bei Parkinsonpatienten jedoch schwierig. Die Divergenz der bisher veröffentlichten Ergebnisse leitet sich aus mehreren Ursachen ab: Aus Unterschieden im Patientengut (demente oder nichtdemente Patienten), im klinischen und Behandlungszustand der Patienten ("on" oder "off") oder den verwendeten Methoden. In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob Bradyphrenie ein intrinsisch-kognitives, von der Motorikstörung unabhängiges Phänomen oder eine Funktion der Bewegungsverlangsamung ist. Daher war von Interesse, ob Bradyphrenie mit dem Ausmaß der Motorikstörung korreliert und außerdem, ob Bradyphrenie häufiger an bestimmte klinische Subtypen des Parkinsonsyndroms gekoppelt ist. Außerdem war zu überprüfen, ob Bradyphrenie ein obligates Symptom der Parkinsonkrankheit ist oder nur bei einer Untergruppe des Syndroms auftritt. Schließlich wurde versucht, aus den gewonnenen Daten ein pathophysiologisches Konzept der Bradyphrenie darzustellen.

Patientengut

Untersucht, wurden 50 Patienten (34 Männer, 19 Frauen) mit idiopathischem Parkinsonsyndrom. Patienten mit Hinweisen auf zusätzliche fokale oder diffuse zerebrale Erkrankungen sowie mit klinisch faßbarem dementiellen Abbau, die die Versuchsanleitung nicht verstehen bzw. behalten konnten, waren von der Studie ausgeschlossen. Neun Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie unbehandelte Parkinsonpatienten mit neu erstellter Diagnose. Die anderen 41 Patienten erhielten als Basismedikation L-Dopa (Tab. 1); einige Patienten waren im Verlauf ihrer Erkrankung auch mit anderen Parkinsonmedikamenten behandelt worden (Anticholinergika: n = 11, Bromocriptin: n = 5, CQA: n = 9, Apomorphin: n = 4, Deprenyl: n = 8, Amantadin: n = 2, Psychopharmaka: n = 2). Soweit dopaabhängige Schwankungen in der Beweglichkeit auftraten, wurden die Patienten jeweils im "on"-Stadium psychometrisch getestet. Nach den Ergebnissen einer Standard-Intelligenzuntersuchung mit dem HAWIE (Hamburg-Wechsler Intelligenztest), eines Gedächtnistests (logisches Gedächtnis der Wechsler Memory Scale, mißt die Erinnerungsfähigkeit für Details einer vorgetragenen Geschichte) und einer Prüfung der visuell-konstruktiven Fähigkeit (Mosaiktest) wurde das Parkinsonkollektiv in eine Gruppe mit guten (P1, n = 30) und eine Gruppe mit schlechten (P2, n = 20) psychometrischen Ergebnissen geteilt. Die wichtigsten Daten zur Charakterisierung der Parkinsongruppen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. P1 und P2 unterscheiden sich als Gruppen nur unwesentlich in ihrer Krankheitsdauer, täglichen Gesamtdopadosis und Einstufung der motorischen Behinderung (Hoehn/Yahr Skala bzw. Unified Rating Scale), jedoch deutlich in ihrem kognitiven Status (Mosaiktest, logisches Gedächtnis, siehe auch die Intelligenzquotienten in Tabelle 2).

Als Kontrollgruppe (KO) dienten 25 neurologisch gesunde Personen (12 Männer, 13 Frauen) mit annähernd gleichem Alter und Schulgang, die mit denselben Tests wie die Parkinsonkranken untersucht wurden. Die demographischen Daten und die Hawie-Intelligenzquotienten von P1, P2 und KO sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Die 3 Gruppen unterscheiden sich signifikant in ihrer Intelligenz, wogegen Alter und Schulbildung nur minimal differieren.

Methodik

Reaktionszeituntersuchungen

Als Untersuchung der kognitiven und psychomotorischen Reaktionszeit wurde eine abgeänderte Form des *Zahlensymboltests* (ZST) der HAWIE-Intelligenzuntersuchung verwendet, die mittels eines Mikrocom-

Tab. 1 Klinische Angaben zu den Parkinsongruppen.

	KD (Jahre)	DOPA Dosis (mg/die)	Hoehn/ Yahr Skala	mot. Teil URS	Mosaik- Test	GQ log. Ge- dächtnis
P1 n = 30	6,17 (4,9)	518 (436)	2,1 (0,74)	13,1 (8,8)	24,4 (7,7)	96,6 (9,7)
P2 n = 20	5,96 (4,2)	552 (551)	1,89 (0,74)	12,9 (7,9)	8,8 (2,6)	91,3 (2,4)
	t = 0,16 p = n.s.	t = 0,24 n.s.	Z = 0,95 n.s.	Z = 0,05 n.s.	Z = 4,37 0,0000	Z = 2,14 0,032

Zahlen sind Mittelwerte, Standardabweichung in Klammer

KD: Krankheitsdauer

P1: Parkinsongruppe mit subnormalem psychometrischem Befund

P2: Parkinsongruppe mit kognitivem Abbau

t: Student's t-Test

p: Wahrscheinlichkeit

z: Z-Wert (Wilcoxon-Test)

URS: Unified Rating Scale (Motorikteil), Werte im "on"

H/Y: Hoehn/Yahr Skalenwert, Werte im "on"

GQ: Gedächtnisquotient für logisches Gedächtnis (Wechsler Memory Scale)

puters dargeboten wurde [30]. Dieser Test unterscheidet gut zwischen Parkinsonpatienten und Gesunden [23] und erlaubt eine Aufschlüsselung der Gesamtreaktionszeit in eine motorische und eine kognitive Arbeitszeit, wodurch die Behinderung des Parkinsonpatienten bei Blickbewegungen oder bei der Feinmotorik gesondert berücksichtigt werden kann. Beim ZST besteht die Aufgabe darin, vorgegebenen Symbolen die ihnen regelhaft zugehörigen Ziffern zuzuordnen. In der vorliegenden Untersuchung wurde gegenüber der von Rogers und Mitarbeitern durchgeführten Studie die Itemanzahl auf 4 Ziffer-Symbolpaare verringert. Dadurch kann das Ausmaß visueller Suchbewegungen am Bildschirm reduziert, die kognitive Arbeit verringert und die Distanz für die Handbewegungen zu den Antworttasten kürzer gehalten werden. Die Testanordnung bestand aus dem Rechner, einem Bildschirm, einer Home-Taste und 4 Antworttasten mit der Aufschrift 1, 2, 3 und 4. Alle Tasten waren 5 x 5 cm groß und wurden in leicht erreichbarer Position am Tisch fixiert. Um eine arithmetische Trennung der Reaktionszeit in überwiegend motorische und überwiegend kognitive Anteile durchführen zu können, wurde die Untersuchung in 3 Abschnitten durchgeführt. Alle Probanden wurden angewiesen, die dominante Hand für die Tastenzielbewegungen einzusetzen.

Experiment 1 war ein einfaches motorisches Reaktionszeitparadigma. Der Proband mußte die festgehaltene Home-Taste loslassen, so schnell als möglich die

Zieltaste mit Nummer 1 drücken, dann zur Home-Taste zurückkehren, diese drücken, wieder loslassen und die Taste 2 berühren, usf. bis alle 4 Tasten mit maximaler Geschwindigkeit erreicht und berührt waren. Aus den 24 Einzelaktionen des sechs Mal durchlaufenen Zyklus wurde die Motorikzeit (MOT) gemittelt. In *Experiment 2* erschien am Bildschirm in randomisierter Reihenfolge jeweils eine Ziffer (1–4). Der Proband war angewiesen, die niedergedrückte Home-Taste loszulassen und jene Zifferntaste zu drücken, die der projizierten Ziffer entsprach. Die Sequenz bestand aus 60 Ziffern. Die für das Erkennen der Ziffer, die kognitive Entscheidung und die motorische Antwort nötige Zeit wurde als Zahl-Zahl-Zuordnungszeit (ZZZ) bezeichnet. Der eigentliche Zahlen-Symboltest wurde in *Experiment 3* angewandt. Dabei waren in horizontaler Reihe 4 Symbole, darunter die 4 korrespondierenden Ziffern aufgelistet. Symbole und Ziffern blieben während des ganzen Experiments eingeblendet. Bei Experimentbeginn erschien eines der 4 Symbole unterhalb der Ziffern-Symbolmatrix. Der Proband hatte darauf die Home-Taste loszulassen und die zugehörige Ziffer mittels Tastendruck anzuzeigen. Alle Probanden waren angewiesen, die Home-Taste erst dann loszulassen, wenn sie herausgefunden hatten, welche Ziffern dem projizierten Symbol entsprach. Jene Zeit, die notwendig war, um das Symbol zu erkennen und zu entscheiden, welches die ihm korrespondierende Ziffer sei, wurde als Zahl-Symbol-Reaktionszeit (ZSR) bezeichnet. Die ZSR ist eine Summenzeit, die aus der Bewältigung einiger kognitiver und eines optomotorischen Prozesses resultiert: Aus der Wahrnehmung und dem

Tab. 2 Demographische Daten und HAWIE-Intelligenzquotienten aller untersuchten Gruppen.

	Alter	Schul- Jahre	Gesamt- IQ	Verbal- IQ	Handlungs- IQ
KO (n = 25)	57,6 (10,5)	9,8 (2,5)	111,9 (11,7)	107,9 (9,8)	105,4 (10,5)
P1 (n = 30)	59,9 (9,5)	11,5 (4,0)	107,6 (8,1)	105,5 (8,9)	108,5 (7,8)
P2 (n = 20)	62,3 (8,6)	9,4 (2,9)	93,3 (5,8)	87,6 (3,9)	99,3 (9,3)
	F = 1,4 p = n.s.	3,0 n.s.	24,9 0,000	7,6 0,001	23,3 0,0000

Zahlen sind Mittelwerte, Standardabweichung in Klammer

F: F-Wert (einfache Varianzanalyse)

p: Wahrscheinlichkeit

IQ: Intelligenzquotient (Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene)

Erkennen des Symbols am Schirm, aus der Entscheidung für die korrespondierende Ziffer, aus der Planung und Initiation der Reaktionsbewegung, sowie aus den visuellen Such- und Orientierungsvorgängen an der Ziffern-Symbolmatrix und den Antworttasten. Als Zahlen-Symbol-Gesamtzeit (ZSG) wurde die Zeit vom Loslassen der Home-Taste bis zum Drücken der entsprechenden Zifferntaste bestimmt. Aus der Subtraktion der Zahl-Zahlzuordnungszeit von der Zahlensymbolgesamtzeit ergab sich die Zeitspanne (DIF), ein Maß für die kognitive und optomotorische Mehrarbeit beim Symbol-Zahlzuordnen. Der ZST wurde in einer Sequenz von 60 Symbolen präsentiert. Vor Beginn aller 3 Experimente erhielten die Probanden jeweils einige Übungsbeispiele.

Korrelate der Bradyphrenie

Um zu klären, ob die in den Reaktionszeituntersuchungen aufgetretene Verlangsamung regelhaft mit Variablen wie dem Patientenalter, der Krankheitsdauer oder motorischen Parametern assoziiert war, wurden die aus Klinik und neuropsychologischer Untersuchung gewonnenen Daten einer Korrelationsanalyse unterzogen; um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten, wurden die Daten beider Patientengruppen (P1 und P2) vereint und in einer Analyse gemeinsam untersucht. Für die Fragestellung, ob Bradyphrenie bei bestimmten Parkinsonpatienten gehäuft zu beobachten ist, wurde das Gesamtkollektiv nach klinisch-phänomenologischen Gesichtspunkten in eine Akinese/Rigorgruppe (n = 14), eine Tremordominanzgruppe (n = 7) und eine Äquivalenztypgruppe (n = 29) aufgeteilt. Diese Gruppen wurden hinsichtlich ihrer ZST-Ergebnisse mit einer einfachen Varianzanalyse verglichen.

Resultate

Zahlensymboltest

Eine Analyse der ZST-Ergebnisse zeigte, daß die Anzahl der Fehlreaktionen (falsch gedrückten Tasten in Experiment 2 und 3) unter 3 % lag und somit vernachlässigbar gering war. Die Reaktionszeiten der 3 Gruppen KO, P1 und P2 wurden in einer einfachen Varianzanalyse verglichen (Abb. 1). KO, P1 und P2 unterschieden sich bei MOT (p < 0,05), besonders aber bei ZZZ, ZSZ und ZSG (p < 0,005) deutlich voneinander. Lediglich bei DIF fand sich kein signifikanter Gruppenunterschied. In den einzelnen post-hoc-Vergleichen der beiden Parkinsongruppen (t-Test, untere Bildhälfte von Abb. 1) zeigten sich bei MOT, ZZZ, ZSR, ZSG, DIF signifikante Unterschiede zwischen P1 und P2, jeweils zuungunsten von P2.

Korrelationsuntersuchungen

In Tabelle 3 sind die Korrelationskoeffizienten (Spearman's r) für die Variablen Alter, Krankheitsdauer, Motorik (URS bzw. Hoehn/Yahr) und ZST-Reaktionszeiten in Matrixform dargestellt. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden nur signifikant hohe Koeffizienten dargestellt. Der Grad der motorischen Behinderung (gemessen an URS- bzw. Hoehn/Yahr-Einteilung) ist mit den Reaktionszeiten in keiner Weise korreliert. Ebenso ist zwischen Krankheitsdauer und ZST-Werten keine signifikante Korrelation feststellbar. Signifikant hohe, positive Korrelationen finden sich nur zwischen den einzelnen Reaktionszeiten des ZST, sowie zwischen den ZST-Zeiten und dem Patientenalter. Längere Krankheitsdauer oder schlechtere Motorik-

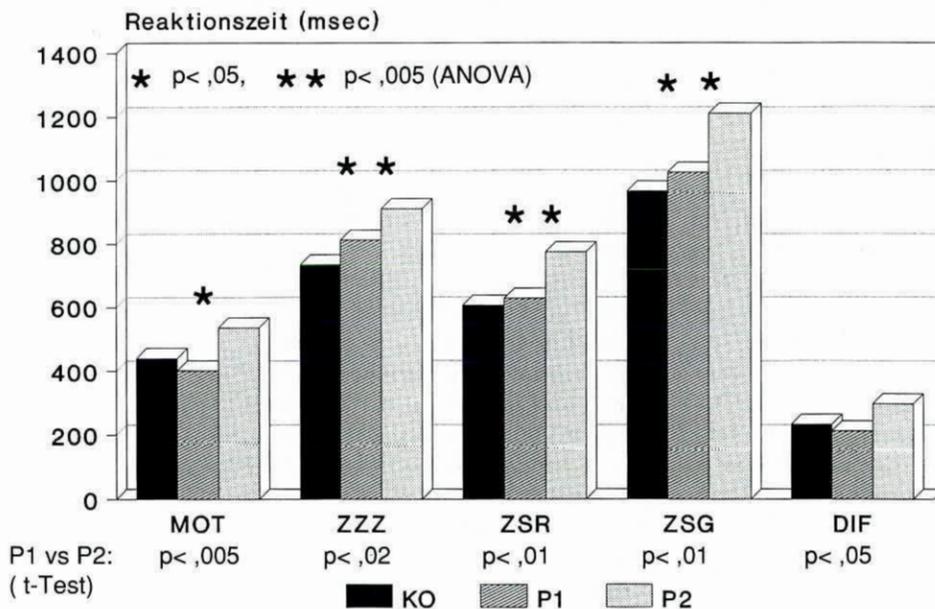


Abb. 1

Tab. 3 Korrelationsmatrix für das ganze Parkinsonkollektiv.

	Alter	KD	URS	H/Y	MOT	ZZZ	ZSR	ZSG	DIF
Alter	-	-	-	-	*	*	*	**	-
KD		-	-	-	-	-	-	-	-
URS			-	**	-	-	-	-	-
H/Y				-	-	-	-	-	-
MOT					-	*	*	-	-
ZZZ						-	**	**	-
ZSR							-	**	**
ZSG								-	**
DIF									-
p < 0,05									
** p < 0,001									

KD: Krankheitsdauer, URS: Unified Rating Scale (Motorikteil), H/Y: Hoeh/Yahr Skala; MOT, ZZZ, ZSR, ZSG, DIF: Motorik-, Zahl- Zahl-Zuordnungs-, Zahl-Symbol-Reaktions-, Zahl-Symbol-Gesamtzeit und Differenzzeit des ZST.

scores sind nach diesen Ergebnissen nicht mit längeren Reaktionszeiten assoziiert.

Die klinischen Untergruppen Rigor/Akinese, Tremor bzw. Äquivalenztyp unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Schuljahren, Gesamtintelligenzquotienten, Krankheitsdauer und Motorikrating. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Motorikzeit (MOT) des ZST (p < 0,03, Kruskal-Wallis-Test), nicht jedoch bei anderen ZST-Reaktionszeiten (Tab. 4).

Tab. 4 Bradyphrenie bei klinischen Untergruppen des Parkinsonsyndroms.

	Rigor/Akinese-Typ	Äquivalenz-Typ	Tremor-Typ	F	p
MOT	437 (144)	405 (182)	631 (152)	3,26	0,03
ZZZ	524 (101)	492 (93)	541 (94)	0,81	n.s.
ZSR	690 (140)	627 (143)	781 (264)	1,12	n.s.
ZSG	1099 (234)	1010 (161)	1275 (427)	1,84	n.s.
DIF	219 (81)	246 (156)	399 (212)	1,88	n.s.

Zahlen sind Mittelwerte (Reaktionszeit in Millisekunden), Standardabweichung in Klammern.

*: Kruskal-Wallis-Test

Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte das Symptom Bradyphrenie bei 50 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, die nach ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit in 2 Gruppen (P1 und P2) getrennt wurden. P1 und P2 waren hinsichtlich Alter und Schulbildung, Krankheitsdauer, täglicher Dopa-Dosis und motorischer Behinderung vergleichbar (Tab. 1). Eine psychometrische Standarduntersuchung, die ohne zeitliche Beschränkung durchgeführt wurde, zeigte, daß P1 und P2 sich jedoch deutlich in Intelligenz, Lern- und visuell-räumlicher Koordinationsfähigkeit unterschieden (Tab. 1 u. 2), wobei P2 bei allen untersuchten Parametern schlechter abschnitt; P2 kann jedoch nicht als Demenzgruppe klassifiziert werden, weil die typischen Merkmale eines fortgeschrittenen kognitiven Abbaus zu gering ausgeprägt waren. Beide Parkinsongruppen wurden mit alters- und bildungsgleichen Gesunden (KO) verglichen. Zentrale Fragestellung der Studie war das bradyphrene Verhalten der Parkinsonpatienten. Dazu wurde der Zahlen-Symboltest in Form einer Reaktionszeitmessung angewendet und in eine Reihe von Untertests mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad gegliedert (Experiment 1, 2 und 3). Eine derartige Gliederung ermöglicht es, das Verhältnis zwischen motorischen und kognitiven Teilleistungen abzuschätzen. Für den Gruppenvergleich zeigte eine einfache Varianzanalyse folgende Resultate: Für die alternierende, weitgehend automatisierte Tastenzielbewegung (motorische Komponente, MOT), benötigte P2 im Durchschnitt etwa 100 ms länger als P1 und KO (p < 0,05). ZSR, eine Reaktionszeit mit mehrheitlich kognitiven und einer einzigen optomotorischen Komponente, sowie ZZZ und ZSG ("gemischte", kognitiv-motorische Komponenten) waren bei P2 deutlich am längsten (p < 0,005). Bei ZSR und ZSG, den Zeitspannen für die komplexesten ZST-Leistungen, war P2 bis zu 200 ms langsamer als P1. Sogar für jene geringe Mehrarbeit, die das Zahl-Symbolzuordnen (ZSG) gegenüber dem Zahl-Zahlzuordnen (ZZZ) erfordert (DIF), benötigte P2 im Schnitt eine Zehntelsekunde länger als intellektuell unbeeinträchtigte Parkinsonpatienten. Im direkten post-hoc-Vergleich zwischen den Parkinsongruppen war P2 in allen Fraktionen des ZST signifikant langsamer als P1 (Tabelle im unteren Abschnitt von Abbildung 1). P1 unterschied sich in ihren Leistungen hingegen nur unwesentlich von der Kontrollgruppe. Bradyphrenie fand sich also nur in der Untergruppe jener Patienten, bei denen auch Defizite im Lernverhalten und/oder in den HAWIE-Untertests nachweisbar waren.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse ist Bradyphrenie als Funktion des kognitiven Substrats und der kognitiven Leistungsfähigkeit zu diskutieren. Trotz der Einfachheit der Aufgabe werden für den ZST mehrere sehr unterschiedliche Verarbeitungsmechanismen

benötigt, so etwa Leistungen des visuellen Systems (Wahrnehmung, Suchen und fokussierte Aufmerksamkeit), des Arbeitsgedächtnisses, des abstrakten Denkens (Entscheidung), sowie prämotorische und motorische Funktionen. Diese Funktionen müssen ausgewählt, geplant, initiiert, kontrolliert, sowie in der richtigen Abfolge und, erforderlichenfalls, simultan angewendet werden. Ein Vergleich der Reaktionszeiten bei den einzelnen Untertests macht ersichtlich, daß die ZST-Reaktionszeiten mit der Komplexität der gestellten Aufgabe bzw. mit der Zahl der notwendigen Operationen zunehmen. Eine Analyse der einzelnen Teilleistungen läßt annehmen, daß ein wesentlicher Teil des Zeitwachses auf eine verlängerte kognitive Arbeitszeit zurückgeht. Diese Zunahme der Arbeitszeit ist bei P2 signifikant höher. Daß die kognitiv schlechten Patienten unserer Studie imstande waren, das Problem des ZST zu bewältigen, weist auf die Unversehrtheit ihrer Konzeptformation hin. Planung und Durchführung nahmen aber bei der Gruppe P2 deutlich mehr Zeit in Anspruch. Dies weist auf eine Störung in der Verfügbarkeit, der Anwendung und im raschen Wechsel kognitiver Strategien (shift-setting) hin, wie sie z.B. auch bei Patienten mit frontalen Hirnläsionen beobachtet wird. Auch nach den Ergebnissen dieser Studie ist Bradyphrenie somit als eine Form des "frontalen" Defizits zu charakterisieren [9, 11, 17, 33].

In einem weiteren Untersuchungsschritt wurde nach jenen Krankheitsvariablen gesucht, mit denen bradyphrene Reaktionsmuster gehäuft einhergehen. In der dazu durchgeführten Korrelationsanalyse fanden sich mit einer Ausnahme keine signifikanten Korrelate. Die beim ZST gemessenen Reaktionszeiten sind nur mit den Lebensjahren konstant und signifikant (positiv) korreliert, nehmen also mit höherem Lebensalter zu. Das Anwachsen der Reaktionszeit beim ZST kann für P1 und KO wohl mit einer physiologischen, altersbedingten Verlangsamung begründet werden, bei P2 ist hingegen eine zusätzliche pathologische Verarbeitungsstörung anzunehmen, weil alle Reaktionszeiten dieser Gruppe über jenen der altersgleichen Kontrollen liegen. Auch Krankheitsdauer und Grad der motorischen Behinderung korrelieren nicht mit den ZST-Reaktionszeiten. Nach den vorliegenden Ergebnissen ist Bradyphrenie bei keiner klinischen Untergruppe des Parkinsonsyndroms gehäuft zu beobachten. Im direkten Vergleich fand sich bei keiner der 3 Untergruppen (Rigor/Akinese-, Tremor-, Äquivalenztyp) eine signifikante Verlangsamung bei ZST-Reaktionszeiten. Auch Patienten mit im Vordergrund stehender Rigor/Akinesesyndromatik wiesen keine Zunahme der Bradyphrenieparameter auf (Tab. 4). Bradyphrenie scheint somit kein funktionelles Pendant einer bestimmten klinischen Erscheinungsform des Parkinsonsyndroms zu sein.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Studienergebnisse, die sich mit den Resultaten ähnlicher Untersuchungen [30] decken, können nun zum Bradyphrenieproblem folgende Aussagen gemacht werden.

Die Handlungsverlangsamung des Parkinsonpatienten besteht aus einer motorischen (bradykinetischen) und eine kognitiven (bradyphrenen) Komponente. Bradykinese (als Verlangsamung rein motorisch-exekutiver Funktionen, also z.B. bei Augensuchbewegungen oder Zielbewegungen der Hand) und Bradyphrenie (als Langsamdenken oder -reagieren) stellen sich in psychometrischen Untersuchungen getrennt dar. Mit dem derzeitigen Wissen kann aber nicht ausgeschlossen werden, daß beide Komponenten zueinander in einer vorerst nicht verstandenen funktionellen Beziehung stehen. Bradyphrenie scheint kein Kardinalsymptom des Parkinsonsyndroms zu sein. Eine bradyphrene Denkverlangsamung ist nur bei Patienten mit zerebraler Abbausymptomatik nachweisbar und ist somit Ausdruck einer globalen kognitiven Störung, die das Maß der physiologischen, altersbedingten Verlangsamung übersteigt. Diese Dissoziation entspricht dem Ergebnis anderer Studien zum kognitiven Status von Parkinsonkranken, die das Parkinsonsyndrom als heterogene Gruppe mit Subtypen (mit/ohne kognitiven Abbau) beschreiben [21]. Bei Parkinsonpatienten korreliert Bradyphrenie nicht mit dem Ausmaß motorischer Behinderung, sondern mit der Komplexität des gestellten Problems und mit dem Grad der reduzierten kognitiven Leistungsreserve. Bradyphrenie scheint dem Charakter nach eher eine Störung in der raschen Handhabung von Fähigkeiten als ein Verlust kognitiver Leistungen zu sein. Bradyphrenie wird vor allem dann manifest, wenn Aufgaben viele Teilleistungen erfordern und unter zeitlichem Streß oder durch gleichzeitige Inanspruchnahme mehrerer kognitiver Funktionen bewältigt werden sollen. Klinische Berichte über bradyphrenes Verhalten bei endogenen Depressiven [27], bei Patienten mit Leukoaraiose [16] und bei Patienten mit multipler Sklerose [28] lassen vermuten, daß Bradyphrenie kein parkinsonspezifisches Symptom ist und auch im Gefolge anderer pathogener Mechanismen, etwa durch Störungen nichtdopaminergere Transmittersysteme, durch zerebrale Gefäßerkrankungen oder durch Erkrankungen der weißen Substanz entstehen kann.

Danksagung

Diese Arbeit wurde durch den Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FFWF-Projektnummer P 6547M, 1987) unterstützt.

LITERATUR

- [1] Agid Y., M. Ruberg, B. Dubois, F. Javoy-Agid: Biochemical substrates of mental disturbances in Parkinson's disease. *Advances in Neurology* 40, 211-218 (1984).
- [2] Ajuriaguerra J. de: Etude psychopathologique des Parkinsoniens. In: Ajuriaguerra J. de, G. Gauthier: Monoamines, noyaux gris centraux et syndrome de Parkinson. 1971.
- [3] Albert M.L., R.G. Feldman, A.L. Willis: The "subcortical dementia" of progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 37, 121-130 (1974).
- [4] Bloxham C.A., D.J. Dick, M. Moore: Reaction times and attention in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 50, 1178-1183 (1987).
- [5] Brown R.G., C.D. Marsden, N. Quinn, M.A. Wyke: Alterations in cognitive performance and affect-arousal state during fluctuations in motor function in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 47, 454-465 (1984).
- [6] Delis D., L. Dierenfeld, M.P. Alexander, E. Kaplan: Cognitive fluctuations associated with on-off phenomenon in Parkinson disease. *Neurology* 32, 1049-1052 (1982).
- [7] Evarts E.V., H. Teräväinen, D.B. Calne: Reaction time in Parkinson's disease. *Brain* 104, 167-186 (1981).
- [8] Garron D.C., H.L. Klawans, F. Narin: Intellectual functioning in persons with idiopathic Parkinsonism. *J. Nerv. Ment. Dis.* 154, 445-452 (1972).
- [9] Gibb W.R.G.: Dementia and Parkinson's disease. *Br. J. Psychiatry* 154, 596-614 (1984).
- [10] Girotti F., P. Soliveri, F. Carella, G. Geminiani, G. Aiello, T. Caraceni: Role of motor performance in cognitive processes of parkinsonian patients. *Neurology* 38, 537-540 (1988).
- [11] Gotham A.M., R.G. Brown, C.D. Marsden: "Frontal" cognitive function in patients with Parkinson's disease "on" and "off" Levodopa. *Brain* 111, 299-321 (1988).
- [12] Hansch E.C., K. Syndulko, S.N. Cohen, Z.I. Goldberg, R.A. Potvin, W.W. Tourtellotte: Cognition in Parkinson disease: An event-related potential perspective. *Ann. Neurol.* 11, 599-607 (1982).
- [13] Hassler R.: Extrapyramidal-motorische Systeme und Erkrankungen. *Handbuch der Inneren Medizin* 3, 616-904 (1953).
- [14] Heilman K.M., D. Bowers, R.T. Watson, M. Greer: Reaction times in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 33, 139-149 (1976).
- [15] Horn S.: Some psychological factors in Parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 37, 27-31 (1974).
- [16] Junque C., J. Pujol, P. Venderell, O. Bruna, M. Jodar, M.C. Ribas, J. Vinas, A. Capdevila, J.L. Martí-Vilalta: Leuko-Araiosis on Magnetic Resonance Imaging and speed of mental processing. *Arch. Neurology* 47, 151-156 (1990).
- [17] Lees A.J., E. Smith: Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 106, 257-270 (1983).
- [18] Mayeux R., Y. Stern, J. Rosen, J. Leventhal: Depression, intellectual impairment, and Parkinson disease. *Neurology* 31, 645-650 (1981).
- [19] Mayeux R., Y. Stern, L. Cote, J.B.W. Williams: Clinical and biochemical correlates of bradyphrenia in Parkinson's disease. *Neurology* 37, 1130-1134 (1987).
- [20] Mortimer J.A., F.J. Pirozzolo, E.C. Hansch, D.D. Webster: Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson disease. *Neurology* 32, 133-137 (1982).
- [21] Mortimer J.A., P. Jun, M.A. Kuskowski, A.S. Warrior, D.D. Webster: Cognitive and affective disorders in Parkinson's disease. The Basal Ganglia, Manchester University Press 1989.
- [22] Naville F.: Les complications et les sequelles mentales de l'encephalite epidemique. *Encephale* 17, 369-375, 423-436 (1922).
- [23] Pirozzolo F.J., E.C. Hansch, J.A. Mortimer, D.D. Webster, M.A. Kuskowski: Dementia in Parkinson disease: a neuropsychological analysis. *Brain Cogn.* 1, 71-83 (1982).
- [24] Poewe W., W. Berger, T. Benke, L. Schelosky: High speed memory scanning in Parkinson's disease: adverse effect of levodopa. In press 1990.
- [25] Prasher D.K., L.J. Findley: Dopaminergic induced changes in cognitive and motor processing in Parkinson's disease: an electrophysiological investigation. In press 1990.
- [26] Pullman S.L., R.L. Watts, J.L. Juncos, T.N. Chase, J.N. Sanes: Dopaminergic effects on simple and choice reaction time performance in Parkinson's disease. *Neurology* 38, 249-254 (1988).
- [27] Rafal R.D., M.I. Posner, J.A. Walker, F.J. Friedrich: Cognition and the basal ganglia. *Brain* 107, 1083-1094 (1984).
- [28] Rao S.M.: Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis. Oxford University Press, New York 1990.
- [29] Rogers D.: Bradyphrenia in parkinsonism: a historical review. *Psychological Medicine* 16, 257-265 (1986).
- [30] Rogers D., A.L. Lees, E. Smith, M. Trimble, G.M. Stern: Bradyphrenia in Parkinson's disease and psychomotor retardation depressive illness. *Brain* 110, 761-776 (1987).
- [31] Starkstein S.E., T.J. Preziosi, M.L. Berthier, P.L. Bolduc, H.S. Mayberg, R.G. Robinson: Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 112, 1141-1153 (1989).
- [32] Starkstein S.E., M. Esteguy, M.L. Berthier, H. Garcia, R. Leiguarda: Evoked potentials, reaction time and cognitive performance in on and off phases of Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 52, 338-340 (1989).
- [33] Taylor A.E., J.A. Saint-Cyr, A.E. Lang: Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Brain* 109, 845-883 (1986).
- [34] Wilson R.S., A.W. Kaszniak, H.L. Klawans, D.C. Garron: High speed memory scanning in Parkinsonism. *Cortex* 16, 67-72 (1980).

Dr. med. T. Benke
Anichstraße 35
A-6020 Innsbruck

Sonderdruck aus

***Neuro-
psychiatrie***

Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation

Organ der Gesellschaft

österreichischer Nervenärzte und Psychiater



Dusterl-Verlag Dr. Karl Feistle
München-Deisenhofen