

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

– Unterscheiden sich klinisch gesunde Personen mit einer
genetischen Disposition für M. Parkinson von Gesunden? –
Neurophysiologische Untersuchungen an Trägern der
PINK1-Mutation –

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– **Aus der Medizinischen Fakultät** –

vorgelegt von
Thomas Ulrich Ewers
aus Essen

Lübeck 2007

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. soc. Rolf Verleger

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ludger Karl Bahlmann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.7.2007

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 30.7.2007

**Gez. Prof.. Dr. med. Werner Solbach
-Dekan der Medizinischen Fakultät-**

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	2
1.1 M. PARKINSON	2
<i>Epidemiologie</i>	<i>2</i>
<i>Symptomatik.....</i>	<i>2</i>
<i>Ätiologie und Pathophysiologie</i>	<i>2</i>
<i>Beurteilung der Stärke der durch die Krankheit verursachten Symptome</i>	<i>6</i>
1.2 DAS ELEKTROENCEPHALOGRAMM	7
1.3 PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DES EEGS	9
1.4 LATERALIZED READINESS POTENTIAL.....	9
1.5 VERWENDETE PARADIGMEN.....	12
1.6 BISHERIGE ARBEITEN	15
1.7 THEMA DIESER ARBEIT	17
2 MATERIAL UND METHODEN.....	20
2.1 VERSUCHSPERSONEN.....	20
2.2 VERSUCHSAUFBAU	24
2.3 VERSUCHSABLAUF UND STIMULI.....	24
2.4 DATENERHEBUNG.....	27
2.5 DATENVERARBEITUNG	29
2.6 DATENANALYSE	29
3 ERGEBNISSE	32
3.1 REAKTIONSZEITEN.....	32
<i>Gruppenunabhängige Effekte</i>	<i>32</i>
<i>Vergleich Mutationsträger und altersgleiche Kontrollen</i>	<i>34</i>
<i>Vergleich Mutationsträger und Studenten (nur Gruppeneffekte).....</i>	<i>36</i>
<i>Vergleich altersgleiche Kontrollen und Studenten.....</i>	<i>37</i>
3.2 FEHLER	38
<i>Gruppenunabhängige Effekte</i>	<i>39</i>
<i>Vergleich Mutationsträger und altersgleiche Kontrollen</i>	<i>40</i>
<i>Vergleich Mutationsträger und Studenten</i>	<i>41</i>
<i>Vergleich altersgleiche Kontrollen und Studenten.....</i>	<i>42</i>
3.3 EEG: LATERALIZED READINESS POTENTIAL	42
<i>Gruppenunabhängige Effekte</i>	<i>44</i>
<i>Vergleich Mutationsträger und altersgleiche Kontrollen</i>	<i>46</i>
<i>Vergleich Mutationsträger und Studenten</i>	<i>48</i>
<i>Vergleich der altersgleichen Kontrollen und Studenten</i>	<i>49</i>
3.4 EEG: VISUELL EVOZIERTE POTENTIALE	50
3.4.1 N1-Amplitude	52
<i>Gruppenunabhängige Effekte</i>	<i>52</i>
<i>Vergleich Mutationsträger und altersgleiche Kontrollen.....</i>	<i>53</i>
<i>Vergleich Mutationsträger und Studenten.....</i>	<i>59</i>
<i>Vergleich altersgleiche Kontrollen und Studenten</i>	<i>60</i>
3.4.2 N1-Latenz.....	60
<i>Gruppenunabhängige Effekte</i>	<i>60</i>
<i>Vergleich Mutationsträger und altersgleiche Kontrollen.....</i>	<i>60</i>

Vergleich Mutationsträger und Studenten	60
Vergleich altersgleiche Kontrollen und Studenten	61
4 DISKUSSION	62
4.1 Zusammensetzung der Stichproben.....	62
4.2 Experimentelles Paradigma.....	64
4.3 Gruppenunterschiede im Verhalten	68
4.3 Gruppenunterschiede in EEG-Potentialen	70
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	73
6 LITERATURVERZEICHNIS	75
7 DANKSAGUNG	81
8 LEBENSLAUF	82

1 Einleitung

1.1 M. Parkinson

Epidemiologie

Der M. Parkinson ist eine häufige Krankheit. Die Prävalenz wird auf 200/100.000 Einwohner, die Rate der jährlichen Neuerkrankungen auf 20/100.000 Einwohner geschätzt, wobei Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind (Masuhr und Neumann, 2005). 2 % aller über 60-jährigen sind an M. Parkinson erkrankt (Gasser, 2005).

Symptomatik

Die Symptomatik der Krankheit zeigt sich charakteristischerweise in der Trias Rigor, Ruhetremor und Akinese. Hinzu kommen vegetative Symptome und eine Verminderung der Haltungs- und Stellreflexe. Abhängig vom Ausprägungsgrad der Symptome spricht man vom Äquivalenztyp (alle Symptome sind gleichmäßig ausgeprägt), Tremordominanztyp (Rigor und Akinese minimal ausgeprägt) und dem akinetisch-rigiden Typ (Tremor minimal).

Ätiologie und Pathophysiologie

Der Erkrankung können viele Ursachen zu Grunde liegen, wie z.B. genetische (Hatano et al., 2004), idiopathische, hirnarteriosklerotische, postenzephalitische, toxische (z.B.

Schwermetalle, Schädlingsvernichtungs- und Rauschmittel) und medikamentöse (v.a. Neuroleptika), seltener Schädel-Hirn-Traumata.

Besonders erwähnenswert ist hier eine im Mai 2004 von Valente et al. erstmals publizierte Mutation in einem Gen, das „PTEN induced putative kinase 1“, kurz PINK1-Gen, heißt. PTEN steht für „Phosphatase and tensin homolog“. Durch einen Frameshift kommt es zu einer Mutation in einem mitochondrialen Gen, was wiederum zu einem Protein führt, das wahrscheinlich instabil ist und schnell zerfällt. Die Funktion des PINK1-Proteins ist noch nicht ganz verstanden. Es scheint aber die Mitochondrien vor einer Fehlfunktion während Phasen hohen zellulären Stresses, wie z.B. einer ungewöhnlich hohen Energienachfrage, zu schützen. Mit einer reduzierten oder fehlenden PINK1-Protein-Aktivität kann es in den Mitochondrien zu einer Fehlfunktion kommen. Die betroffenen Zellen können sterben, wenn keine Energie für grundlegende Prozesse geliefert wird. Die Folge davon ist ein in bereits in der vierten oder fünften Lebensdekade auftretendes Parkinson-Syndrom mit Fußdystonien zu Beginn, gutem Ansprechen auf Levodopa, langsamem Fortschritt und frühen levodopainduzierten Dyskinesien (Rohe et al., 2004). Wie aber die PINK1-Mutation den selektiven Tod von bestimmten Nervenzellen induziert und damit die Parkinson-Krankheit auslöst, konnte bis jetzt noch nicht geklärt werden.

Allen Ursachen ist eine fortschreitende Degeneration dopaminergischer Neurone in der Substantia nigra gemeinsam. Die Substantia nigra (schwarze Substanz) ist eine Formation von Dopamin produzierenden Neuronen im Mittelhirn, die aufgrund eines hohen Eisen- und Melaningehaltes dunkel gefärbt sind und in das Striatum projizieren. Diese nigrostriatalen Projektionen werden im Striatum auf GABAerge Neurone umgeschaltet, die wiederum die Erregung des motorischen Kortex modulieren (siehe Abb. 1.1). Das Putamen, ein Teil des Striatums, beeinflusst die efferente Aktivität der Basalganglien durch direkte (Striatum – Globus pallidus internus) und indirekte (Striatum – Globus pallidus externus – subthalamische Kerne – Globus pallidus internus) Projektionen. Diese

Projektionen unterscheiden sich in ihrem grundsätzlich gegensätzlichen Effekt voneinander: Die indirekte Projektion wirkt exzitatorisch, die direkte inhibitorisch auf den Globus pallidus internus / Substantia nigra pars reticulata, was unterschiedliche Wirkungen auf die Zielstrukturen der Basalganglien hat. Vereinfacht lässt sich sagen, dass eine Hemmung der neuronalen Aktivität des Globus pallidus internus / Substantia nigra pars reticulata Bewegungen ermöglicht, eine Erhöhung der neuronalen Aktivität dagegen Bewegungen hemmt.

Ein für den M. Parkinson typischer Verlust der nigrostriatalen dopaminergen Neurone führt neben einer Reihe von anderen funktionellen Veränderungen zu einer Verminderung der von Dopamin vermittelten Hemmung der GABAergen Neurone, was ihre Aktivität erhöht und damit die Aktivität des Globus pallidus externus übermäßig hemmt (siehe Abb. 1.2). Daher ist die inhibitorische Wirkung des Globus pallidus externus auf die subthalamischen Kerne vermindert, was bei diesen zu einer erhöhten neuronalen Aktivität führt. Diese verstärkte Wirkung der subthalamischen Kerne führt zu einer vermehrten neuronalen Aktivität im Globus pallidus internus und der Substantia nigra pars reticulata. Daher sind bei der Parkinsonschen Erkrankung Globus pallidus internus und Substantia nigra pars reticulata durch die indirekten Projektionen übererregt und durch die fehlende Aktivität von direkten Projektionen enthemmt. Die Folge dieser Veränderung ist eine Hyperaktivität des Globus pallidus internus und der Substantia nigra pars reticulata und eine übermäßige Hemmung der motorischen Kerne im Thalamus und Hirnstamm. Daher sind der Start von Bewegung und ihre Ausführung gehemmt, was zu den Symptomen des M. Parkinson führt.

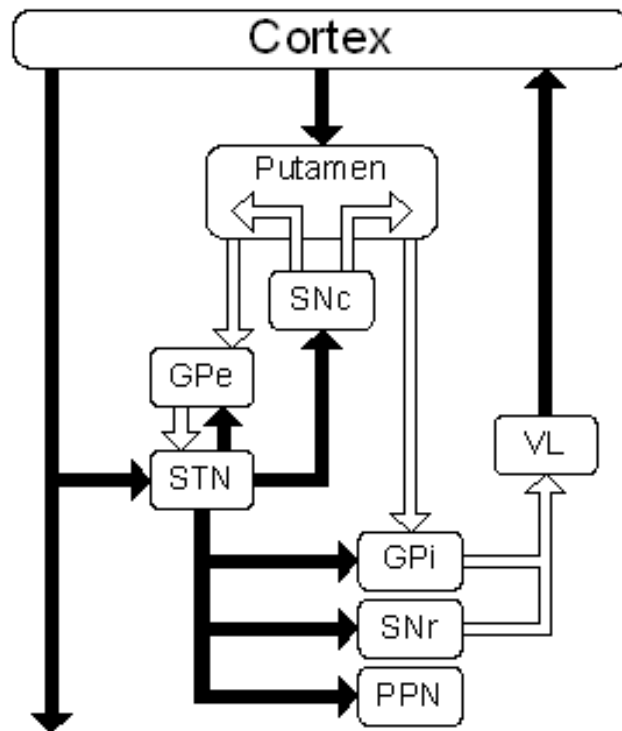


Abb.1.1 Verschaltung der Basalganglien – Zustand im Gesunden

weiß = inhibitorische Wirkung, schwarz = exzitatorische Wirkung; SNc = Substantia nigra pars compacta; GPe = Globus pallidus externes Segment; STN = Nucleus subthalamicus; GPi = Globus pallidus internes Segment; SNr = Substantia nigra pars reticulata; PPN = parapontine Kerne; VL = ventrolaterale Thalamuskern

Nigrostriatale Projektionen werden im Striatum auf GABAerge Neurone umgeschaltet, die wiederum den motorischen Kortex durch direkt inhibitorisch wirkende und durch indirekte exzitatorisch wirkende Projektionen modulieren. Eine Hemmung der neuronalen Aktivität des GPi/ SNr ermöglicht, eine Erhöhung hemmt dagegen Bewegungen.

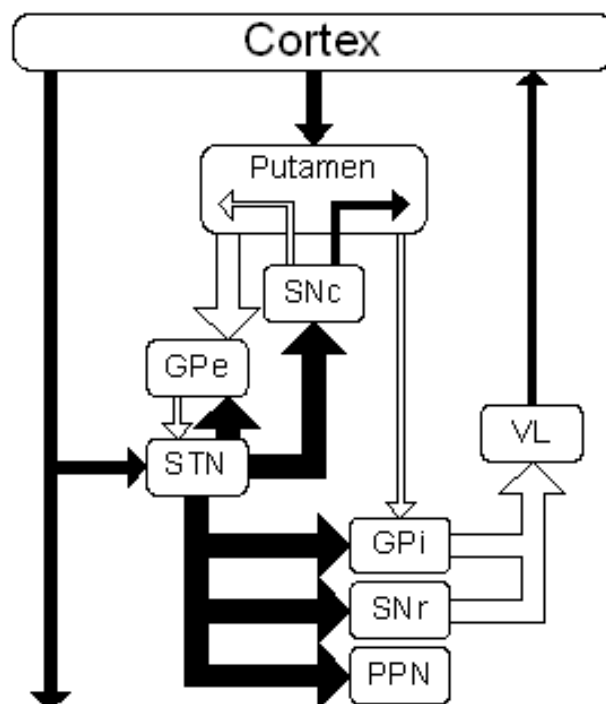


Abb. 1.2 Verschaltung der Basalganglien – Zustand bei M. Parkinson

Der Verlust der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra führt zu einer Verminderung der Hemmung von GABAergen inhibitorischen Neuronen, was ihre Aktivität erhöht und damit die Aktivität des Globus pallidus externus übermäßig hemmt.

Parkinson-assoziierte Veränderungen

Neben diesen „klassischen“ Symptomen der Parkinson-Krankheit gibt es noch weitere Veränderungen: Es ist beobachtet worden, dass sich an M. Parkinson erkrankte Personen stärker auf externe, v.a. visuelle Stimulation verlassen, um eine Bewegung zu initiieren (Praagstra, Stegeman, Cools und Horstink, 1996; Suteerawattananon, 2004). Des Weiteren gehen gehäuft Defizite im Geruchssinn mit der Krankheit einher (Hudry et al., 2003), es kommen Schlafstörungen vor (Abdelgabar et al., 2003), die Schmerzschwelle liegt niedriger (Djaldetti et al., 2004, Urakami et al., 1990), der Durchmesser des N. opticus ist geringer (Inzelberg et al., 2004), und es dauert länger, bereits initiierte Bewegungen zu stoppen. Über die Folgekrankheiten wie z.B. Demenz, Depressionen, Dysthymien, Angst- und Schlafstörungen des M. Parkinson ist relativ viel bekannt (Lauterbach, 2004), jedoch fehlt noch Wissen über die Verhaltensregulierung dieser Patienten.

Beurteilung der Stärke der durch die Krankheit verursachten Symptome

Um den Grad der Beeinträchtigung durch M. Parkinson zu quantifizieren, stehen verschiedene Tests zur Verfügung. In dieser Studie wurden zu diesem Zweck sowohl die Hoehn- und Yahr-Klassifizierung als auch die Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) verwendet.

Die Hoehn- und Yahr-Klassifizierung ist eine einfache Skala, bei der die Krankheit in fünf Stadien eingeteilt wird, wobei Stadium 5 dem schwersten Krankheitsbild entspricht. Dieses System wurde weitgehend durch die Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) ersetzt, welches wesentlich komplizierter ist.

Die UPDRS ist – wie auch die Hoehn- und Yahr-Klassifizierung – ein Mittel, mit dem der zeitliche Verlauf der Krankheit beschrieben werden kann. Sie umfasst drei Kategorien:

erstens geistige Aktivität, Verhalten und Stimmung, zweitens Tätigkeiten des Alltags und drittens die Motorik. Diese Kategorien werden durch ein Interview mit dem Patienten erfasst. Insgesamt können bis zu 199 Punkte vergeben werden, wobei 199 Punkte der schwersten, 0 Punkte keiner Behinderung entsprechen.

1.2 Das Elektroencephalogramm

Neben mit dem Computer registrierten Reaktionszeiten spielt in dieser Arbeit das EEG eine bedeutende Rolle. Daher folgt nun ein kurzer geschichtlicher Rückblick auf die Entstehung des Elektroencephalogramms (Neundörfer 2002; Vollmer-Brüggemann 2002):

Im Jahre 1875 gelang es Richard Caton in London erstmals, mit einem Spiegelgalvanometer, das der Messung von elektrischen Ladungen und Strömen dient, Hirnstromwellen von Säugetieren abzuleiten und damit ein Korrelat der cerebraler Aktivität graphisch darzustellen. Diese Befunde konnten in den folgenden Jahren von mehreren Forschern an verschiedenen Säugetierarten reproduziert werden. Da jedoch die heutigen Verstärkertechniken damals noch nicht verfügbar waren und man mit einfachen Galvanometern arbeitete, waren die registrierten Hirnstromwellen nur sehr klein und inkonstant. Daher fanden die Ergebnisse nur wenig Beachtung. Es dauerte fast 50 Jahre, bis sich Hans Berger, einem deutschen Neurologen und Psychiater, 1924 die Möglichkeit bot, bei einem Patienten durch eine Trepanationsstelle von der unversehrten Großhirnrinde elektrische Aktivität abzuleiten. Erst 1929 publizierte er in „Über das Elektro-Encephalogramm des Menschen“ seine Entdeckung. Damit legte er den Grundstein für ein Verfahren, mit dem man zusätzliche Informationen über das normal arbeitende Gehirn gewinnen, aber auch pathologische Zustände wie z.B. Epilepsie erkennen kann. Allerdings stieß die Arbeit auf nur wenig Gehör.

Erst fünf Jahre später, im Jahre 1934, stieß der englische Neurophysiologe Edgar Adrian auf die Arbeiten Bergers und reproduzierte und bestätigte sie zusammen mit Matthews. Daraufhin folgte ein weltweites Echo, das zur weiteren intensiven Erforschung des EEGs führte.

Die folgenden Jahre und Jahrzehnte brachten eine Fülle von Entdeckungen, Beobachtungen und technischen Neuerungen wie z.B. den Tintenschreiber von Tönnies, der Direktaufzeichnungen von EEG-Kurven und damit die Einführung des EEGs in den klinischen Alltag ermöglichte. Das Prinzip der elektrischen Ableitung ist bis heute unverändert, jedoch konnte die Qualität der Verstärkertechnik deutlich verbessert werden. Mit den heute üblichen Geräten ist es möglich, die Signalintensität zu erhöhen und Störsignale durch die Anwendung von elektronischen Filtern und die Festlegung von Frequenzgrenzen zu reduzieren. Zusätzlich eröffnete die weitere Entwicklung der elektronischen Datenverarbeitung der EEG-Diagnostik neue Möglichkeiten. Seitdem ist es nicht mehr notwendig, die Ableitungen auf Papier aufzuzeichnen und dort auszuwerten; die Signale des EEG-Verstärkers werden durch einen Analog-Digital-Wandler in einen für einen Computer lesbaren Datensatz umgewandelt und ermöglichen so die elektronische Speicherung, beliebiges Aufrufen und weitere Bearbeitung und Analyse der Daten.

Diese technischen Neuerungen ermöglichten weitere Einblicke in Prozesse, die durch Umweltreize (evozierte Potentiale) ausgelöst wurden. Mit Hilfe von evozierten Potentialen lässt sich feststellen, ob die Netzhaut des Auges und die Sehbahn (visuelle EP), Gehör und Hörbahn (akustische EP), die Hautempfindung und die Bahnen für die Gefühlsempfindung (sensible EP) sowie Bahnen für die willkürliche Ansteuerung der Muskulatur (magnetisch induzierte motorische EP) normal funktionieren – oder ob und wo eine Schädigung vorliegt. Schon früher wurde von Spannungsänderungen berichtet, die mit motorischer Aktivität, akustischen und optischen Reizen einhergingen, jedoch aufgrund ihrer kleinen Amplitude vom spontanen EEG-Rhythmus überlagert wurden. Daher muss der Mittelwert

für reizsynchrone EEG-Epochen über viele Versuche gebildet werden, um Störsignale zu eliminieren. Um kleine, konstant auftretende Spannungsänderungen sichtbar zu machen, nutzte man früher das graphische Superpositionsverfahren, bei dem eine Photoplatte anstelle von Tintenpapier benutzt wurde. Bei diesem Verfahren schwärzt ein Lichtstrahl die Photoplatte, so dass an häufig passiertten Stellen eine gemittelte EEG-Kurve entsteht. Durch die Entwicklung der EDV ist es möglich, aus den Daten evozierte Potentiale digital herauszurechnen.

1.3 Physiologische Grundlagen des EEGs

Die Änderungen der elektrischen Spannung, die an der Kopfhaut abgeleitet wird, sind die Summe von erregenden und hemmenden postsynaptischen Potentialen von Nervenzellen, die in Schichten angeordnet sind und deren Dendriten senkrecht zur Oberfläche stehen, wie es z.B. bei Pyramidenzellen der Fall ist. Das abgeleitete Potential ist die Spannung zwischen dem basalen und dem apikalen Teil der aktiven Nervenzellen. Werden Neurotransmitter ausgeschüttet, so kommt es durch den Einstrom von negativen Ladungsträgern zur Aktivierung der Nervenzellen; es fließt ein elektrischer Strom entlang der Zellen. Dieser Strom erzeugt ein elektrisches Feld, welches durch die EEG-Elektroden registriert wird. Ähnlich dem Elektrokardiogramm können die sich ändernden Spannungen durch Vektoren im EEG dargestellt werden.

1.4 Lateralized Readiness Potential

Obwohl die neuroanatomische Grundlage der Parkinson-Krankheit bekannt ist, gibt es immer noch viele Fragen zur Auswirkung auf die Verhaltensregulierung. Es wird vermutet, dass die Betroffenen eine Übererregbarkeit des lateralen motorischen Pfads, d.h. eine

übermäßige Abhängigkeit der Motorik von externer Stimulation, besitzen. Wichtige Parameter hier sind Reaktionszeiten und die Aktivierungs-Balance der beiden motorischen und prämotorischen Cortices, die mit dem EEG gemessen werden können. So wurden z.B. bereits einige Untersuchungen an Patienten mit Parkinson-Erkrankung mit Hilfe von bewegungsbezogenen EEG-Potentialen vorgenommen, bei denen die Bewegungsvorbereitung nach einem imperativen Signal näher beobachtet wurde. Da es bei den Versuchen zu einer Überlagerung von reizbezogenen Komponenten und bewegungsbezogener Hirnaktivität kommt, wird die Bewegungsvorbereitung zwischen imperativem Signal und der Bewegung am besten durch das LRP (Lateralized Readiness Potential) untersucht.

Grundlage dieser Untersuchungen ist die Kenntnis, dass die Extremitätenmuskulatur von dem kontralateral gelegenen motorischen Kortex gesteuert wird; bewegt man z.B. die rechte Hand, so kann man eine stärkere Negativierung auf der linken Hemisphäre im Vergleich zur rechten als Ausdruck für eine gesteigerte Aktivierung finden.

Kornhuber und Deecke entdeckten 1965 bei ihren Arbeiten am Bereitschaftspotential, dass eine veränderte Hirnaktivität vor einer Bewegung stattfindet, die von der bevorstehenden Bewegung abhängig ist. Daran anknüpfend untersuchten Kutas und Donchin 1980 das Bereitschaftspotential näher: Sie beobachteten in einer Situation, in der die Probanden wussten, welche von zwei möglichen Antworten sie als nächstes geben mussten, die Hirnaktivität, die einer Bewegung vorangeht. Das Ergebnis war, dass der Zeitpunkt, an dem die Hirnaktivität asymmetrisch wurde, nahe dem Punkt lag, zu dem die Probanden erfuhren, ob eine Antwort mit der rechten oder linken Hand gefordert wurde. Sie schlossen daraus, dass die Asymmetrie in der Hirnaktivität die Vorbereitung bestimmter Bewegungen widerspiegelt.

Um das LRP zu gewinnen, benutzt man einen Reaktionszeitversuch, bei dem eine rechts- oder linkshändige Antwort auf einen imperativen Stimulus gefordert wird. Parallel zu dem

Versuch wird ein EEG aufgezeichnet. Da die Spannungsänderungen im EEG jedoch so gering sind, werden sie von der allgemeinen Hintergrundaktivität des Gehirns überlagert; ein einzelner Durchgang hat daher keine Aussagekraft. Aus diesem Grund wird der Versuch viele Male – bei dieser Untersuchung 80 Mal – wiederholt. Anschließend wird der Versuch in zwei Gruppen aufgeteilt: In der einen Gruppe musste die richtige Antwort mit der rechten Hand, in der anderen mit der linken Hand gegeben werden. Die für das LRP wichtigen Informationen sind in dem Intervall, welches mit dem Auftreten des imperativen Stimulus beginnt und 600 ms später endet, enthalten. Danach werden aus den beiden Gruppen Mittelwerte gebildet, und zwar aus dem eben genannten Intervall für die Elektrodenpositionen C3 bzw. C4, die sich über dem motorischen Kortex befinden. Hintergrund dafür ist, dass auf diese Weise das durch den Reiz ausgelöste EEG-Signal verstärkt und der störende Einfluss des spontanen, nicht reizbezogenen EEGs reduziert wird. Danach zeigt sich, dass bei Antworten mit der linken Hand eine negativere Spannung an Elektrode C4 (rechte Kopfseite) als an Elektrode C3 (linke Kopfseite) liegt. Umgekehrt verhält es sich bei Antworten mit der rechten Hand: Hier ist die Spannung an C3 verglichen mit C4 negativer. Dies spiegelt die Tatsache wider, dass die Extremitäten vom kontralateralen Kortex gesteuert werden.

Um das LRP zu erhalten, subtrahiert man zunächst die über der rechten und linken Kopfhälfte gemessenen Potentiale einzeln für rechte und linke Handantworten: Das Potential ipsilateral der antwortenden Hand wird von dem Potential der kontralateralen Seite abgezogen. Danach wird der Mittelwert der beiden Werte gebildet, um eine gemittelte lateralisierte Aktivität zu erhalten, wenn eine Bewegung vorbereitet wird. Daraus ergibt sich folgende Formel:

$$\text{LRP} = [(C_4 - C_3)_{\text{Bewegung mit der linken Hand}} + (C_3 - C_4)_{\text{Bewegung mit der rechten Hand}}] / 2$$

Dieser Mittelwert ist das lateralisierte Bereitschaftspotential (Coles, 1989).

Sind die lateralisierten Negativitäten über dem motorischen Kortex kontralateral der richtigen Antwort größer, so wird die Kurve einen negativen Ausschlag zeigen. Sind die lateralisierten Negativitäten über dem Kortex ipsilateral der richtigen Antwort, so wird die Kurve positiv. Daher spiegeln negative Ausschläge die richtige Antwort, positive Werte die inkorrekte Antwort wider.

1.5 Verwendete Paradigmen

In dieser Arbeit wurden zwei verschiedene Phänomene – aus dem Eimer-Paradigma und dem Eriksen-Paradigma - miteinander kombiniert:

Das Eriksen-Paradigma (Eriksen und Eriksen, 1974) ist eine Reaktionszeit-Flankierreizaufgabe, bei der nebeneinander angeordnete Einzelreize dargeboten werden. Die Versuchsperson muss auf den in der Mitte präsentierten Reiz (sog. „target“) antworten und gleichzeitig die auf den Seiten gezeigten Distraktorstimuli (sog. „flanker“ oder Flankierreize) ignorieren. In einer üblichen Versuchsanordnung (z.B. bei Coles, 1989; Coles et al., 1985) wurden der Buchstabe S, auf welchen hin mit der einen Hand zu antworten war, und der Buchstabe H präsentiert, der eine Antwort mit der anderen Hand forderte. Um diese Stimuli wurden weitere Buchstabenreize als Flanker gezeigt.

Bei kompatiblen Durchgängen wird der Target wiederholt als Flankierreiz gezeigt (z.B. HHHHH); bei inkompatiblen Durchgängen wird der Target von Buchstaben umgeben, die die andere Antwort erfordern (z.B. HHS HH).

Der Effekt der Flankierreize kann durch bestimmte Stimuli und durch einen bestimmten Zeitabstand zwischen dem Auftreten der Flankierreize und dem Auftreten des Targets (der sog. Stimulus Onset Asynchrony, kurz SOA) erhöht werden. In Bezug auf die Stimuli ist der Effekt stärker, wenn Pfeile anstelle von Buchstaben gebraucht werden (Wascher et al., 1999; Mattler, 2003); in Bezug auf die SOA ist der Effekt am größten, wenn die

Flankierreize dem Target um 100 ms vorangehen (Flowers, 1990; Wascher et al., 1999; Mattler, 2003; Willemssen et al., 2004).

Es gibt Belege dafür, dass Versuchspersonen Reize bereits identifizieren können, bevor sie wissen, in welcher Anordnung die Reize zu einander stehen (Treisman und Gelade, 1980). Ungerleider und Mishkin publizierten 1982 einen Artikel, in dem sie von zwei verschiedenen neuronalen Bahnen berichten, die visuelle Informationen in unterschiedliche Areale übertragen: Über den dorsalen Pfad werden v.a. Positionsinformationen in den parietalen Kortex übertragen; über den ventralen Pfad wird Objektidentität in den temporalen Kortex übertragen.

Daher kann man annehmen, dass die hier gezeigten Anordnungen zwei Informationen enthalten: zum einen die Identität der Buchstaben und zum anderen die Positionsinformation des Buchstaben in der zentralen Lokalisation. Bei inkompatiblen Anordnungen ergibt die Auswertung der Identitäten der Buchstaben eine Dominanz des Buchstabens, der mit der inkorrekten Antwort assoziiert ist. Wenn z.B. der Target-Buchstabe H von S-Flankierreizen umgeben ist, ist der erste Eindruck eine Dominanz des Buchstaben S. Eine komplette Evaluierung der inkompatiblen Anordnung würde zu einer korrekten Identifizierung des zentralen Buchstaben H, welcher mit der korrekten Antwort verbunden ist, führen. Dagegen führt bei kompatiblen Anordnungen sowohl die vorgelagerte als auch die komplette Beurteilung zu einer Aktivierung der korrekten Antwort.

Wenn bei inkompatiblen Anordnungen die vorgelagerte Beurteilung abgeschlossen ist und die Ergebnisse in das Antwortsystem übertragen worden sind, zeigt sich im LRP eine initiale Aktivierung der falschen Antwort. Zusätzlich kommt es zu einer Verzögerung der Antwort.

Dies verdeutlicht, dass für eine Aufgabenbearbeitung irrelevante Reize dennoch verarbeitet werden, die die Reaktion auf das Target beeinflussen. Ein irrelevanter Reiz kann nicht ignoriert werden.

Das Eimer-Phänomen wurde erstmals von Eimer und Schlaghecken 1998 beschrieben. Sie untersuchten ebenfalls in einem Reaktionszeitversuch den Einfluss von unbemerkten Ereignissen auf Antwortaktivierung und Reaktionszeit. Sie zeigten auf einer von der Versuchsperson zu fixierenden Stelle sehr kurz (für 17 ms) einen „Bahnungsreiz“ („prime“) – einen Doppelpfeil, der nach links oder nach rechts zeigt – gefolgt von einer „Maske“, die den Bahnungsreiz „unsichtbar“ macht, und im Anschluss den Target. Dieser war ebenfalls ein Doppelpfeil nach links oder nach rechts, auf den reagiert werden musste. Wie auch im Eriksen-Experiment gibt es auch hier kompatible Durchgänge – Primes und Targets sind identisch – und inkompatible Durchgänge, bei welchen eine dem Prime entgegengesetzte Antwort verlangt wird. Sie erwarteten ähnlich dem Eriksen-Paradigma einen Vorteil für Antwortgeschwindigkeit und -richtigkeit bei kompatiblen Anordnungen und eine Verzögerung bei inkompatiblen Konstellationen. Zu ihrer großen Überraschung zeigte sich genau das Gegenteil: Es fanden sich verzögerte Antworten und höhere Fehlerquoten bei kompatiblen und die schnellsten Antworten und geringsten Fehlerquoten bei inkompatiblen Durchgängen. Offensichtlich entsteht diese paradoxe Wirkung durch die Maskierung. Ein gleichzeitig aufgenommenes LRP zeigte, dass die Primestimuli initial die ihnen entsprechende Antwort auslösten: Bei kompatiblen Anordnungen wurde also die richtige Antwort und bei inkompatiblen Durchgängen die inkorrekte Antwort aktiviert. Diese initiale Aktivierung durch die Primes kehrte sich jedoch später um. Bei kompatiblen Durchgängen zeigte sich dadurch im LRP eine Aktivierung der falschen Antwort und bei inkompatiblen Durchgängen eine Aktivierung der richtigen Antwort. Eimer und Schlaghecken interpretieren diese erste Phase im LRP als eine direkte Verbindung zwischen visueller Information und Antwort-Parametern, wie von Neumann und Klotz

1994 beschrieben. Danach wird durch die Maske die Prime-Aktivierung entweder selektiv gehemmt (Eimer und Schlaghecken bevorzugten diese Interpretation) oder/und die alternative Antwort aktiviert (Verleger et al., 2004).

Schlaghecken und Eimer (2002) modifizierten ihren Versuchsaufbau, indem sie maskierte Primes nicht an gleicher Stelle wie den Target, sondern seitlich davon zeigten. Dadurch ist es nun möglich, Flanker und Targets zeitgleich oder zeitversetzt und in verschiedenen Konstellationen – also kongruent, inkongruent, maskiert, unmaskiert – zu zeigen.

1.6 Bisherige Arbeiten

Die Parkinsonsche Krankheit geht mit den Symptomen Rigor, Akinese und Ruhetremor einher. Wie bereits oben erwähnt, gibt es aber auch Belege, dass die Motorik bei Parkinson-Patienten stärker abhängig von externer Stimulation ist, d.h., es fällt den Erkrankten leichter, sich auf einen von außen gegebenen Reiz – v.a. einen visuellen – zu bewegen, als sich aus innerem Antrieb zu bewegen.

Verschiedene Forschergruppen, v.a. Peter Praamstra, haben sich mit diesem Thema befasst. Praamstra et al. (1998) berichten von einer Studie, in der sie die Abhängigkeit von externen Stimuli von Parkinson-Patienten anhand des LRPs näher untersuchten. Die Studie beinhaltete einen Reaktionszeitversuch mit dem Eriksen-Paradigma, in dem mit der rechten oder linken Hand entsprechend auf einen nach rechts oder links zeigenden Pfeil geantwortet werden musste, der von anderen ablenkenden Pfeilen umgeben war. Wie erwartet, wurde bei den Patienten – wenn die ablenkenden Pfeile in eine andere Richtung zeigten als der Zielreiz – initial derjenige motorische Kortex, der die falsche Hand kontrolliert, stärker aktiviert als bei Kontrollgruppen. Dies führte zu einer relativen Verzögerung der Antwort. Praamstra et al. stellten daher die Hypothese auf, dass die im Stimulus enthaltenen Informationen, die für die Generierung einer Antwort von Bedeutung

sind, bei Parkinson-Patienten einen schnellen Zugang zum motorischen Kortex haben und damit die Bewegungsinitiierung erleichtern. Dies kann als Kompensationsverhalten gedeutet werden oder als Veränderungen im motorischen Kortex, die mit pathophysiologischen Veränderungen bei der Parkinson-Krankheit einhergehen.

Praamstra und Plat (2001) untersuchten das LRP näher. Sie fanden in einem weiteren Reaktionszeitversuch, bei dem auf einen imperativen Stimulus mit der rechten oder linken Hand geantwortet werden musste, heraus, dass es bei Erkrankten ebenfalls zu einer stärkeren Aktivierung desjenigen motorischen Kortex, der die falsche Hand kontrolliert, kommt als bei Kontrollpersonen, wenn der Reiz auf der Bildschirmseite präsentiert wurde, auf der die Taste lag, die bei der entgegengesetzten Antwort zu drücken war. Sie gehen davon aus, dass bei Nichterkrankten eine hemmende Modulation der stimulusgesteuerten visuomotorischen Aktivierung nach der initialen sensorischen Aktivierung des motorischen Kortex auftritt. Bei Erkrankten scheint die fehlgeschlagene Hemmung mit Störungen in Prozessen zusammenzuhängen, die eine frühe aufmerksamkeitsbezogene visuomotorische Aktivierung im motorischen Kortex daran hindern, tatsächlich eine Antwort hervorzurufen. In der Arbeit von Seiss und Praamstra (2004) schließlich wurden mit dem Paradigma von Schlaghecken und Eimer (2002) maskierte unerkennbare Bahnungsreize benutzt, um die hemmenden Prozesse, die für die Antwort von Bedeutung sind, bei an Parkinson erkrankten Personen näher zu untersuchen. Hier wurde durch Maskierung der Reize eine Aktivierung von Antworten mit der rechten bzw. linken Hand ausgelöst, ohne dass die jeweilige Person die Stimuli (Primes) bewusst wahrnahm (unterschwellige Bahnung). Anschließend wurde ein sichtbarer Pfeilstimulus (Target) mit einer Verzögerung von 0 ms oder 100 ms dargeboten, der eine Antwort mit der rechten oder linken Hand forderte. Währenddessen wurde ein EEG aufgezeichnet, um ein LRP zu gewinnen. An den Versuchen nahmen drei verschiedene Personengruppen teil: An Parkinson erkrankte Personen wurden mit altersgleichen Kontrollpersonen verglichen; zusätzlich wurde noch

eine Gruppe jüngerer Probanden untersucht. Bei der jungen Kontrollgruppe rief die Aufgabe, in der der Zielstimulus mit 100 ms Verzögerung präsentiert wurde, eine Hemmung der durch die unbewusst dargebotenen Reize ausgelöste Bahnung hervor, was – verglichen mit der Aufgabe, in der der Prime-Target-Abstand 0 ms betrug – durch eine Umkehrung des Prime-Target-Kompatibilitätseffekts demonstriert wurde. Dieser negative Kompatibilitätseffekt verwandelte sich bei der Parkinson-Gruppe in einen positiven Kompatibilitätseffekt, während altersgleiche Personen durchschnittliche Werte erzielten. Insgesamt stützen die Ergebnisse die These, dass in die Wahl der Antwort konkurrierende, sich gegenseitig behindernde Interaktionen zwischen den Antwortmöglichkeiten involviert sind, die von basalganglial-thalamocorticalen Vorgängen beeinflusst werden. Die Effizienz dieser inhibitorischen Interaktionen wird, wie durch die reduzierte Hemmung von teilweise aktivierten Antworten, von der Parkinsonschen Krankheit und etwas schwächer durch einen normalen Alterseffekt beeinflusst.

1.7 Thema dieser Arbeit

Alle oben genannten Arbeiten berichten von Untersuchungen, in denen gesunde Probanden mit symptomatisch erkrankten Personen verglichen wurden. Die Frage, die diese Arbeiten jedoch nicht beantworten können, ist, ob bei klinisch gesunden Personen, die aber eine genetische Disposition zur Parkinsonschen Krankheit haben und mit hoher Wahrscheinlichkeit an ihr erkranken werden, ebenfalls bereits neurophysiologische Veränderungen nachweisbar sind.

Wie bereits eingangs erwähnt, wurde 2004 das PINK1-Gen entdeckt, welches zur Parkinson-Krankheit prädisponiert. Durch Zufall bot sich uns nun die Möglichkeit, eine Familie zu untersuchen, die dieses Gen trägt.

Als Vergleichsarbeit dient die Arbeit von Seiss und Praamstra (2004): Wie dort sind auch in dieser Arbeit die wichtigsten Parameter die Reaktionsgeschwindigkeit, die Richtigkeit der Antworten und das LRP. Zusätzlich benutzten wir für unsere Untersuchung die visuell evozierten Potentiale über dem visuellen Kortex.

Angeichts der Tatsache, dass ab einem ca. 70 %-igen Verlust der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra die ersten Symptome der Parkinsonschen Krankheit auftreten, ist anzunehmen, dass das Gehirn in der präklinischen Periode auf Kompensationsmechanismen zugreift und somit Symptome unterdrückt. Zwei alternative Hypothesen erschienen uns denkbar.

Erstens könnte man annehmen, dass sich Erkrankte als Kompensation für die Akinese verstärkt auf externe Reizung verlassen. Daher stellten wir die Hypothese auf, dass im Bezug auf LRPs ein Intermediärtyp bei den Mutationsträgern zu finden ist. Das bedeutet: Wenn z.B. eine inkompatible Reizkonstellation präsentiert wird, bei der der Flanker eine dem Target entgegengesetzte Antwort fordert, spiegelt sich dies im LRP in einer etwas stärkeren Aktivierung der falschen Antwort wider, als dies bei Gesunden der Fall wäre, und wiederum schwächer, als es bei Erkrankten zu finden wäre. Es könnte aber auch möglich sein, dass das EEG-Muster dem eines bereits symptomatisch Erkrankten entspricht, wenn die Kompensation schon maximal ist, aber dadurch noch Symptome unterdrückt werden können. Auch bei den Reaktionszeiten wird Ähnliches vermutet: Aufgrund der initialen Aktivierung der falschen Antwort müssten sich auch hier intermediäre Zeiten ergeben. Ein weiterer Punkt ist die Richtigkeit der Antworten. Da es Erkrankten schwer fällt, Bewegungen zu initiieren und auch wieder zu beenden, wäre anzunehmen, dass die Fehlerquote bei Mutationsträgern sich ähnlich der der symptomatisch Erkrankten verhält.

Alternativ könnte man aber aufgrund der Befunde von Praamstra et al. annehmen, dass die Übersensitivität auf externe Stimuli ein pathologisches Zeichen aufgrund reduzierter

corticocorticale inhibitorische Aktivität ist. Mutationsträger könnten dies z.B. durch eine Dämpfung des visuellen Inputs bzw. seine Weiterleitung zur Motorik kompensieren. Dies müsste sich im EEG-Potential, z.B. als eine geringere Amplitude im visuell evozierten Potential, zeigen.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchspersonen

An den Versuchen nahmen sechs verschiedene Gruppen teil: 1) subjektiv asymptomatische Personen mit einer genetischen Disposition für M. Parkinson (im Verlauf Gruppe der asymptomatischen Mutationsträger genannt), 2) altersgleiche, klinisch gesunde Personen (Gruppe der altersgleichen Kontrollen), 3) Studenten, 4) symptomatische Personen mit einer genetischen Disposition für M. Parkinson, 5) eine alte Kontrollgruppe und 6) Personen, die idiopathisch an M. Parkinson erkrankt waren. Die Gruppe der asymptomatischen Mutationsträger, die Gruppe der altersgleichen Kontrollen und die Gruppe der symptomatischen Personen mit einer genetischen Disposition für M. Parkinson rekrutierten sich aus einer Familie. In dieser Familie war in vergangenen Untersuchungen das PINK1-Gen nachgewiesen worden.

Zur Einteilung des klinischen Status wurden alle Probanden mit Ausnahme der Gruppe der Studenten von zwei Experten für Bewegungsstörungen – ohne das Wissen über Mutationsstatus und verwandtschaftliches Verhältnis – neurologisch untersucht und nach dem UPDRS III Protokoll gefilmt. Diese Filme wurden von einem weiteren Spezialisten in verblindeter Reihenfolge bewertet. Letzterer sollte nach Zeichen von M. Parkinson suchen und sie beschreiben. Da Rigor nicht genau auf der Grundlage eines Videofilms bewertet werden kann, wurde eine Konsensusdiagnose zwischen den Untersuchern gestellt, nachdem der Grad des Rigors dem Untersucher mitgeteilt wurde (Hedrich et al., 2006).

Die Diagnose *definitiv an Parkinson erkrankt* wurde aufgrund der Kriterien der United Kingdom Brain Bank Diagnostic Criteria getroffen – mit der Ausnahme, dass eine positive Familienanamnese nicht als Ausschlusskriterium galt. Zeichen eines *wahrscheinlichen Parkinson* wurden als die Kombination von Bradykinesie mit einem zusätzlichen

Kardinalsymptom von M. Parkinson und einer unbekannten Antwort auf Levo-Dopa definiert. Dabei musste Bradykinesie oder das zusätzliche Kardinalsymptom mindestens leicht vorhanden sein, entsprechend einem Score von zwei beim UPDRS Teil III. Zeichen eines *möglichen Parkinson* schlossen eine leichte Bradykinesie (entsprechend einem Score von eins im UPDRS Teil III) und geringe Steife ein.

Alle Personen mit Zeichen eines Parkinson in der neurologischen Untersuchung wurden als betroffen, alle Familienangehörigen ohne Zeichen wurden als nicht betroffen betrachtet. Probanden, die sich der Symptome von M. Parkinson bewusst waren, wurden als symptomatisch, Probanden, die sich der Symptome nicht bewusst waren, wurden als asymptomatisch klassifiziert. Stärkere kognitive Defizite wurden mit Hilfe des Mini Mental State Test ausgeschlossen (cut-off bei 27 Punkten). Die Stärke der Erkrankung wurde mit Hilfe des UPDRS Teil III und der Hoehn-und-Yahr-Skala ermittelt.

Alle Probanden nahmen freiwillig an den Versuchen teil; die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Lübeck genehmigt.

Die Tabellen 2.1 und 2.2 zeigen eine Auflistung der Personen, die an den Versuchen teilnahmen.

Die *Gruppe der asymptomatischen Mutationsträger* bestand aus elf Personen aus einer Familie – davon neun männliche und zwei weibliche – mit einem durchschnittlichen Alter von $42,5 \pm 6,0$ Jahren; alle waren Rechtshänder. Eine bei vier Personen bestehende Fehlsichtigkeit wurde korrigiert. Bezüglich des klinischen Status waren zwei Personen wahrscheinlich, fünf Personen möglicherweise und vier Personen nicht von der Krankheit betroffen. Keine der Personen nahm Medikamente zur Behandlung eines M. Parkinson ein.

Die *Gruppe der altersgleichen Kontrollen* bestand aus acht Frauen und vier Männern (durchschnittliches Alter $42,1 \pm 5,2$ Jahre). Lediglich eine Person war Linkshänderin, bei sechs Personen wurde eine Fehlsichtigkeit korrigiert. Leider bestand bei vier Personen eine

Gruppe der asymptomatischen Mutationsträger

Geschlecht	Alter	Mutations-status	Händigkeit	Alter bei Beginn	Klinischer Status	UPDRS III	H/Y	MMSE	Medikamente	Sonstige Erkrankungen/ Behinderungen
m	50	het	re		2	8	2	29		Brille, Bipolare Störung, Zwangsstörung
m	30	het	re		3	0	0	30		Depression, Angststörung
m	42	het	re		2	7	1,5	30		
m	47	het	re		3	0	0	29		Brille
m	39	het	re		2	3	1	29		Zwangsstörung
m	34	het	re		4	0	0	30		
w	47	het	re		3	5	1	30		
w	45	het	re		4	0	0	29		Brille
m	47	het	re		3	9	1,5	30		Brille
m	44	het	re		4	0	0	29		
m	43	het	re		4	0	0	30		

durchschnittliches Alter 42,5±6,0 Jahre

Gruppe der altersgleichen Kontrollen zur Gruppe der asymptomatischen Mutationsträger

Geschlecht	Alter	Mutations-status	Händigkeit	Alter bei Beginn	Klinischer Status	UPDRS III	H/Y	MMSE	Medikamente	Sonstige Erkrankungen/ Behinderungen
w	35		li		4	0	0	30		Brille
w	42		re		4	2	0	30	L-Thyrox, Valletta	Brille
w	31		re		4	3	0	30	lodthyrox	
m	38		re		4	1	0	29		
w	43		re		4	0	0	30	L-Thyrox	Brille
w	45		re		4	2	0	30		
m	41		re		4	7	0	30		
m	44		re		4	0	0	30		Brille
w	46		re		4	4	0	30		Brille
w	44		re		4	0	0	30	L-thyrox	
m	46		re		4	0	0	30		Brille
w	50		re		4	0	0	30		Brille

durchschnittliches Alter 42,1±5,2 Jahre

Studenten

Geschlecht	Alter	Mutations-status	Händigkeit	Alter bei Beginn	Klinischer Status	UPDRS III	H/Y	MMSE	Medikamente	Sonstige Erkrankungen/ Behinderungen
m	23		re							Brille
m	28		re							
m	24		re							Brille
f	23		re							Brille
f	23		re							Brille
m	29		re							
m	23		re							
m	23		re							
m	22		re							Brille
m	22		re							Brille
f	23		re							Brille
m	25		re							Brille

durchschnittliches Alter 24,0±2,3 Jahre

Tab. 2.1: An den Versuchen teilnehmende Gruppen; UPDRS = Unified Parkinson Disease Rating Scale, H/Y = Hoehn-und-Yahr-Skala, MMSE = Mini Mental State Examination, het = heterozygot, hom = homozygot, Klinischer Status: 1 = definitiv, 2 = wahrscheinlich, 3 = möglich, 4 = unbeeinträchtigt

Schilddrüsenunterfunktion (Ätiologie unbekannt). Diese war jedoch, soweit erkennbar, durch die Medikation gut kompensiert. Die *Gruppe der Studenten* beinhaltete 16 Personen, wovon vier aufgrund von technischen Problemen ausgeschlossen werden mussten. Letztendlich bestand die Gruppe aus drei weiblichen und neun männlichen, rechtshändigen Teilnehmern (durchschnittliches Alter $24 \pm 2,3$ Jahre), die alle gesund waren. Acht Personen waren Brillenträger.

Die *Gruppe der symptomatisch an M. Parkinson Erkrankten* bestand aus vier rechtshändigen Personen (durchschnittliches Alter $66,8 \pm 4,8$ Jahre) mit korrigierter Fehlsichtigkeit und medikamentöser Behandlung ihrer Erkrankung.

Gruppe der symptomatischen Mutationsträger

Geschlecht	Alter	Mutations-status	Händigkeit	Alter bei Beginn	Klinischer Status	UPDRS III	H/Y	MMSE	Medikamente	Sonstige Erkrankungen/ Behinderungen
f	67	hom	re	61	1	20	2	29	300 mg L-Dopa	Brille, Depression, Zwangsstörung
m	69	hom	re	52	1	18	3	27	500 mg L-Dopa + 2 mg Cabergolid	Brille, Tics, Myalgien
f	60	hom	re	53	1	21	2,5	27	150 mg L-Dopa + 10 mg Selegelin	Brille, Restless-Legs-Syndrom, Angststörung
f	71	hom	re	47	1	24	3	28	500 mg L-Dopa + 10 mg Selegelin	Brille, Depression, Myalgien

durchschnittliches Alter 66,8±4,8 Jahre

Kontrollgruppe zur Gruppe der symptomatischen Mutationsträger

Geschlecht	Alter	Mutations-status	Händigkeit	Alter bei Beginn	Klinischer Status	UPDRS III	H/Y	MMSE	Medikamente	Sonstige Erkrankungen/ Behinderungen
w	65		re		4	3	0	30		Brille
w	64		re		4	0	0	30	Viani, Presomen 0,3, Zyrtec	Brille
m	65		re		4	0	0	30	Asthma	Herzinsuffizienz

durchschnittliches Alter 64,7±0,6 Jahre

Gruppe der idiopathisch an M. Parkinson erkrankten Personen

Geschlecht	Alter	Mutations-status	Händigkeit	Alter bei Beginn	Klinischer Status	UPDRS III	H/Y	MMSE	Medikamente	Sonstige Erkrankungen/ Behinderungen
m	69		re	60	1	28	3	30	Reqp, Madopar, Novagan, ASS	Brille, Parkinson
w	68		re	63	1	40	3	29	Stalevo, Madopar, Sevrol 0,7, Amantadin, Motilium, Serpuol, Zolof, Belok	Brille
m	70		re	60	1	27	2	27		

durchschnittliches Alter 69±1 Jahre

Tab. 2.2: Weitere untersuchte Gruppen (wegen zu kleiner Fallzahl hier nicht ausgewertet)

Die *altersgleiche Kontrollgruppe zur Gruppe der symptomatisch an M. Parkinson Erkrankten* setzte sich aus drei Personen (durchschnittliches Alter 64,7 ± 0,6 Jahre) zusammen, zwei davon waren Brillenträger, alle waren Rechtshänder.

Die letzte an den Versuchen teilnehmende Gruppe bestand aus fünf Personen, die *idiopathisch an M. Parkinson erkrankt* waren, wovon zwei ausgeschlossen werden mussten – zum einen aufgrund von Einschlafen während des Versuchs und zum anderen aufgrund von Reaktionszeiten >10 s. Die drei in die Auswertung eingehenden Personen (durchschnittliches Alter 66,6 ± 4,4 Jahre) waren Rechtshänder mit einer korrigierten Fehlsichtigkeit und einem medikamentös behandelten M. Parkinson.

Aufgrund der geringen Personenzahl werden die Gruppe der symptomatisch an M. Parkinson Erkrankten, die altersgleiche Kontrollgruppe zur Gruppe der symptomatisch an M. Parkinson Erkrankten und die Gruppe der idiopathisch an M. Parkinson erkrankten Personen nicht weiterdiskutiert.

2.2 Versuchsaufbau

Die Probanden saßen alleine in einer abgedunkelten Kammer in einem gepolsterten Sessel vor einem Bildschirm, der sich in 120 cm Distanz zu den Augen befand. Dieser 17“-Röhrenmonitor (Sony Multiscan 17sfII) diente der Präsentation der Stimuli. Er wurde mit 75 Hz betrieben, d.h., der Kathodenstrahl generierte alle 13,3 ms ein neues Bild. Als Eingabeinstrument wurde eine Computer-Tastatur benutzt: Die Num-Block-Enter-Taste und die linke Strg-Taste waren mit dem rechten bzw. linken Zeigefinger zu drücken. Die Tastatur ruhte auf dem Schoß der Probanden. Keyboard und Monitor waren an einen Computer im Nebenraum angeschlossen.

2.3 Versuchsablauf und Stimuli

Der Versuch bestand aus zwei Abschnitten: Der erste Abschnitt enthielt insgesamt 640 Durchgänge, in denen der Proband so schnell wie möglich adäquat auf einen Reiz antworten sollte. Zu Beginn wurde ein kleines rotes Fixierkreuz (Höhe $0,1^\circ$ x Breite $0,1^\circ$) mittig auf weißem Hintergrund präsentiert, welches beim Erscheinen der Stimuli verschwand. Target-Stimuli wurden in der Mitte des Bildschirms 107 ms lang und Flankierreize links und rechts von der Mitte 13 ms lang präsentiert.

Die Flankierreize bestanden jeweils aus zwei sich nicht überlappenden, in die gleiche Richtung – also nach rechts oder links – zeigenden Doppelpfeilen (Höhe $0,91^\circ$ x Breite $0,45^\circ$), die mit schwarzen Balken in einer Dicke von $0,05^\circ$ gezeichnet waren. Die beiden Pfeile hatten einen Abstand von $0,1^\circ$ zueinander, so dass die absolute Breite eines Stimulus $1,0^\circ$ betrug ($2^\circ \times 0,45^\circ + 0,1^\circ$). Ein Doppelpfeilpaar wurde links von der Mitte gezeigt, eines rechts der Mitte, jeweils mit $0,7^\circ$ Abstand zur Mitte (von der Innenkante gemessen).

Die beiden Paare von Pfeilen zeigten alle in die gleiche Richtung, also in einem Durchgang alle entweder nach links oder alle nach rechts.

In der Hälfte der Fälle waren die Flankierreize maskiert. Die maskierenden Stimuli folgten sofort den Flankierreizen an der gleichen Position mit einem Abstand (SOA) von 13 ms und wurden 107 ms lang gezeigt. Die Maske bestand aus den beiden möglichen,

T = 0 ms / Darbietungsdauer 13 ms	T = 13 ms / Darbietungsdauer 100 ms	T = 113 ms / Darbietungsdauer 100 ms
Bedingung 1–8: Zielreizpfeile nach links		
<< <<	XX<<XX	
<< <<	XX XX	<<
<< <<	<<	
<< <<		<<
>> >>	XX<<XX	
>> >>	XX XX	<<
>> >>	<<	
>> >>		<<
Bedingung 8–16: Zielreizpfeile nach rechts		
>> >>	XX>>XX	
>> >>	XX XX	>>
>> >>	>>	
>> >>		>>
<< <<	XX>>XX	
<< <<	XX XX	>>
<< <<	>>	
<< <<		>>

Tabelle 2.3: Versuch 1: Zeitlicher Ablauf der dargebotenen Stimuli. Jede Stimmfolge wurde 40-mal präsentiert; insgesamt 640 Durchgänge.

übereinander gelegten Flankierreizen.

Der Target-Stimulus wurde in der Mitte präsentiert. Dieser Stimulus bestand aus einem Doppelpfeil, wie er auch auf der rechten und linken Seite als Flankierreiz gezeigt wurde, mit einem Abstand der inneren Kanten von $0,7^\circ$ von der Mitte und $0,2^\circ$ von den äußeren Kanten des Targets. In der Hälfte der Fälle erschien er sofort nach den Flankierreizen, in der anderen Hälfte 107 ms nach Verschwinden der Flankierreize. Die sog. „Stimulus Onset Asynchrony“, kurz SOA, betrug also 13 ms oder 120 ms (im Folgenden der Einfachheit halber SOA 0 oder SOA 100 genannt).

T = 0 ms / Darbietungsdauer 13 ms	T = 13 ms / Darbietungsdauer 100 ms
	
	

Tabelle 2.4: Versuch 2: Überprüfung der Effektivität der Maskierung. Zeitlicher Ablauf der dargebotenen Stimuli. Jede Stimulusfolge wurde 30-mal präsentiert; insgesamt 60 Durchgänge.

Die Probanden sollten dem nach rechts oder links zeigenden Target-Stimulus entsprechend so schnell wie möglich mit der rechten bzw. mit der linken Hand antworten.

Der erste Abschnitt bestand aus insgesamt 640 Einzelaufgaben, bestehend aus 80 Wiederholungen von acht möglichen Bedingungen in zufälliger Reihenfolge (siehe Tab. 2.3). Diese acht verschiedenen Bedingungen resultieren aus der Kombination der drei verschiedenen Faktoren: Flankierreiz (Flankierreiz und Target zeigen in die gleiche oder in entgegengesetzte Richtungen), Stimulus Onset Asynchrony (SOA 0 oder SOA 100) und Maskierung (auf die Flankierreize folgte eine Maske oder nicht). In der Hälfte der 80 Wiederholungen forderten die Target-Reize eine Antwort mit der linken Hand und in der anderen Hälfte eine Antwort mit der rechten Hand. Der folgende Durchgang begann 1,5 s nach der Tastendruckreaktion auf den vorherigen Target.

fixiert und mit der Elektrode Cz über der Mitte aufgesetzt. Nun wurden Ag/AgCl-Elektroden in den benötigten Positionen angebracht (siehe Abb. 2.1) und mit dem Verstärker (BrainVision BrainAmp professional) verbunden. Zur Widerstandssenkung wurde die Kopfhaut an den jeweiligen Orten gründlich mit 70 %-igem Isopropylalkohol entfettet. Zusätzlich wurde ein NaCl-haltiges abrasives Elektrodengel verwendet, um eine stabile Verbindung mit geringem Widerstand zwischen Kopfhaut und Elektrode herzustellen.

Bei den Elektroden im Gesicht wurde die Haut zunächst mit Alkohol entfettet. Anschließend wurde die Elektrode mit einem doppelseitig klebenden Elektrodenklebeband angebracht, ebenfalls mit Elektrodengel behandelt und mit dem Verstärker verbunden.

Die Elektroden wurden nach der Vorgabe des *10 %-Elektrodensystems der American Electroencephalographic Society* angelegt. Dieses 10 %-Elektrodensystem ist international standardisiert. Nasion, welches sich an der Nasenwurzel befindet, und Inion, welches die Protuberantia occipitalis ist, dienten dabei als Orientierungspunkte. Von hier wurden die Kopfumfänge in der Median- und Sagittalebene und die Elektrodenpositionen durch Teilung der Umfänge in 10 %-Intervalle bestimmt. In diesem Versuch wurden die Elektrodenpositionen F3, F4, FC3, FC4, C3, C4, C1, C2, Cz, Pz, P3, P4, P7, P8, PO7, PO8, O1 und O2 genutzt (siehe Abb. 2.1). Die Referenzelektrode befand sich während der Ableitung an Position Fz, die Erdungselektrode an Fp2. Offline wurden all diese Ableitungen gegen eine Ableitung von einer Elektrode an der Nase umreferenziert. Zusätzlich wurden Elektroden jeweils temporal der Augen und über und unterhalb des linken Auges angebracht, um Artefakte, die durch Bewegung des Augapfels und des Augenlids entstehen könnten, zu messen und dann aus dem EEG herausfiltern zu können.

2.5 Datenverarbeitung

Die aufgenommenen Potentialdifferenzen im Mikrovoltbereich wurden durch einen BrainAmp-plus-Verstärker im Bereich zwischen 0 Hz und 1.000 Hz verstärkt und mit 2.500 Hz pro Kanal gespeichert. Offline wurden die Daten über 30 Hz durch einen Tief-Pass-Filter herausgefiltert, auf 250 Hz reduziert, segmentiert (200 ms vor Target-Erscheinen bis 1100 ms danach), auf die Grundlinie 200–100 ms vor Target-Erscheinen bezogen (um sowohl in SOA 0 als auch in SOA 100 Bedingungen vor dem Prime-Erscheinen zu liegen); Artefakte wurden bearbeitet. Alle Durchgänge mit Nulllinien wurden ausgeschlossen, augenbedingte Artefakte wurden durch die in BrainAnalyzerSoftware integrierte Regressionsmethode korrigiert; danach folgte der Ausschluss aller Durchgänge mit Spannungsunterschieden von mehr als 200 μV oder Spannungssprüngen von mehr als 50 μV).

Um ereignisbezogene Potentiale zu erhalten, wurden die Daten über alle artefaktfreien Durchgänge, in denen die Antworten richtig waren, für jede Bedingung und jeden Teilnehmer gemittelt. Für die visuell evozierten Potentiale wurde dafür über Durchgänge mit linker und rechter Antwort gemittelt.

Um das LRP zu erhalten, wurde getrennt für Durchgänge mit linker und rechter Antwort das Potential ipsilateral der antwortenden Hand von dem Potential der kontralateralen Seite abgezogen, und der Mittelwert gebildet ($\text{LRP} = [(C_4 - C_3)_{\text{Bewegung mit der linken Hand}} + (C_3 - C_4)_{\text{Bewegung mit der rechten Hand}}]/2$).

2.6 Datenanalyse

Zur Analyse der Reaktionszeiten im ersten Versuchsabschnitt wurde der Abstand der richtigen Antwort relativ zum Target-Erscheinen gemessen (die ersten vier Durchgänge

wurden ausgelassen) und für jede einzelne Bedingung gemittelt. Ebenso wurden die Fehlerquoten in Prozent für jede Bedingung ermittelt. Die Fähigkeit der Probanden, die maskierten Primes zu erkennen (wie im zweiten Abschnitt getestet), wurde in Prozent (PC = Percentage of correct responses) gemessen und zu d' mit der Formel $d' = 0,86 \times \log_{10} (PC / (1-PC))$ umgewandelt. Ein d' -Wert von 0 zeigt an, dass genau 50 % der Stimuli richtig erkannt wurden.

Zur Analyse der visuell evozierten Potentiale wurde die N1-Amplitude als größter negativer Gipfel im Zeitraum 100–200 ms nach Ende des Flankierreizes gemessen, und zwar in den gemittelten Kurven jeder Versuchsperson von den Positionen PO8 und PO7 (über dem rechten und linken visuellen Kortex) und getrennt für jede Bedingung,.

Die Amplituden der LRPs wurden durch Bildung von Amplitudenmittelwerten von 18 aufeinander folgenden Abschnitten gemessen. Die zeitliche Referenz der LRPs war das Verschwinden der Primes: Prime-Erscheinen war stets bei –13 ms; Target-Erscheinen war bei 0 ms (SOA 0) und bei 107 ms (SOA 100). In dem Zeitraum von 150 ms bis 400 ms hatten die Abschnitte eine Länge von 25 ms, da hier die durch Primes hervorgerufenen EEG-Ablenkungen erwartet wurden und präzise gemessen werden sollten. Der Vollständigkeit halber wurden drei 50-ms-Abschnitte vor (0–150 ms) und fünf 100-ms-Abschnitte danach (400–900 ms) genauso untersucht. Die mittleren Amplituden aus dem 100-ms-Intervall vor dem Prime-Verschwinden wurden abgezogen.

Jede Variable (Reaktionszeit, Fehler und EEG) wurde einer Varianzanalyse mit vier zweistufigen Faktoren unterzogen (ANOVA); drei dieser Faktoren waren Messwiederholungsfaktoren und einer der Gruppenfaktor: flankierende Reize (kongruent vs. inkongruent), Maskierung (maskiert vs. nicht maskiert) und SOA (0 ms vs. 100 ms). Der Gruppenfaktor bestand aus jeweils einem Paar der drei Gruppen Mutationsträger, Nicht-Mutationsträger, Studenten. Bei den visuell evozierten Potentialen kam noch Hemisphäre (PO7/PO8) als zusätzlicher Faktor (mit Messwiederholung) hinzu.

Das es in der Gruppe der Mutationsträger elf, in der Gruppe der Nicht-Mutationsträger zwölf und in der Gruppe der Studenten zwölf Personen gab, und da sich Freiheitsgrade für die Fehlervarianz als $n_1 + n_2 - 2$ berechnen, waren die Freiheitsgrade beim Vergleich der Gruppe der Mutationsträger mit der Gruppe der Nicht-Mutationsträger stets 1,21, beim Vergleich der Mutationsträger mit den Studenten immer 1,21 und beim Vergleich der Nicht-Mutationsträger mit den Studenten 1,22.

Die Hauptanalyse war stets der Vergleich der Mutationsträger mit den ihnen altersgleichen Kontrollen. Die Vergleiche dieser beiden Gruppen zu der Gruppe der Studenten dienten dazu, um bei Gruppenunterschieden zwischen Mutationsträgern und Nichtaltersgleichen Kontrollen zusätzlich darüber Evidenz zu erhalten, welche dieser beiden Gruppen von der Normalität abwich. Daher werden von den Vergleichen mit der Gruppe der Studenten im Folgenden nur Effekte des Faktors Gruppe berichtet.

Zur Aufklärung der Wechselwirkungen von Faktoren wurden Varianzanalysen getrennt für jede Stufe der beteiligten Faktoren gerechnet. Ergaben sich hierbei p-Werte $< 0,05$, konnte die Wechselwirkung als Ergebnis dieses Effekts in einer Untermenge der Daten interpretiert werden.

3 Ergebnisse

3.1 Reaktionszeiten

Die mittleren Reaktionszeiten sind in Abb. 3.1 dargestellt.

Gruppenunabhängige Effekte

Die Reaktionen erfolgten mit Maske langsamer als ohne ($F = 9,5$, $p = 0,006$: 509 vs. 497 ms), bei SOA 0 langsamer als bei SOA 100 ($F = 10,7$, $p = 0,004$: 509 vs. 498 ms) und bei inkongruenten langsamer als bei kongruenten Flankierreizen ($F = 93,4$, $p < 0,001$: 522 vs. 484 ms) (siehe Abb. 3.1). Jedoch standen alle drei Faktoren miteinander in Wechselwirkung: Der Effekt der Flankierreize hing wesentlich von der SOA und von der Maskierung ab, wie im Folgenden beschrieben.

Die Reaktionen waren bei inkongruenten Flankierreizen nur dann langsamer als bei kongruenten, wenn die Flankierreize nicht maskiert waren (Maske x Flankierreiz: $F = 179,2$, $p < 0,001$; Effekt von Flankierreizen nur für Bedingungen ohne Maske: $F = 158,4$, $p < 0,001$: 540 vs. 454 ms). Mit Maske waren dagegen die Reaktionen bei inkongruenten Flankierreizen *schneller* als bei kongruenten (Effekt von Flankierreizen nur für Bedingungen mit Maske: $F = 7,8$, $p = 0,01$: 513 vs. 504 ms).

Der Effekt der Flankierreize war bei SOA 0 kleiner als bei SOA 100 (SOA x Flankierreiz: $F = 125,0$, $p < 0,001$), wenn die Flankierreize nicht maskiert waren (Maske x SOA x Flankierreiz: $F = 93,4$, $p < 0,001$; SOA x Flankierreiz nur für Bedingungen ohne Maske: $F = 130,1$, $p < 0,001$). Mit Maske unterschied sich der Effekt der Flankierreize nicht klar zwischen den beiden SOAs (SOA x Flankierreiz nur für Bedingungen mit Maske: $F = 1,3$, $p = 0,26$).

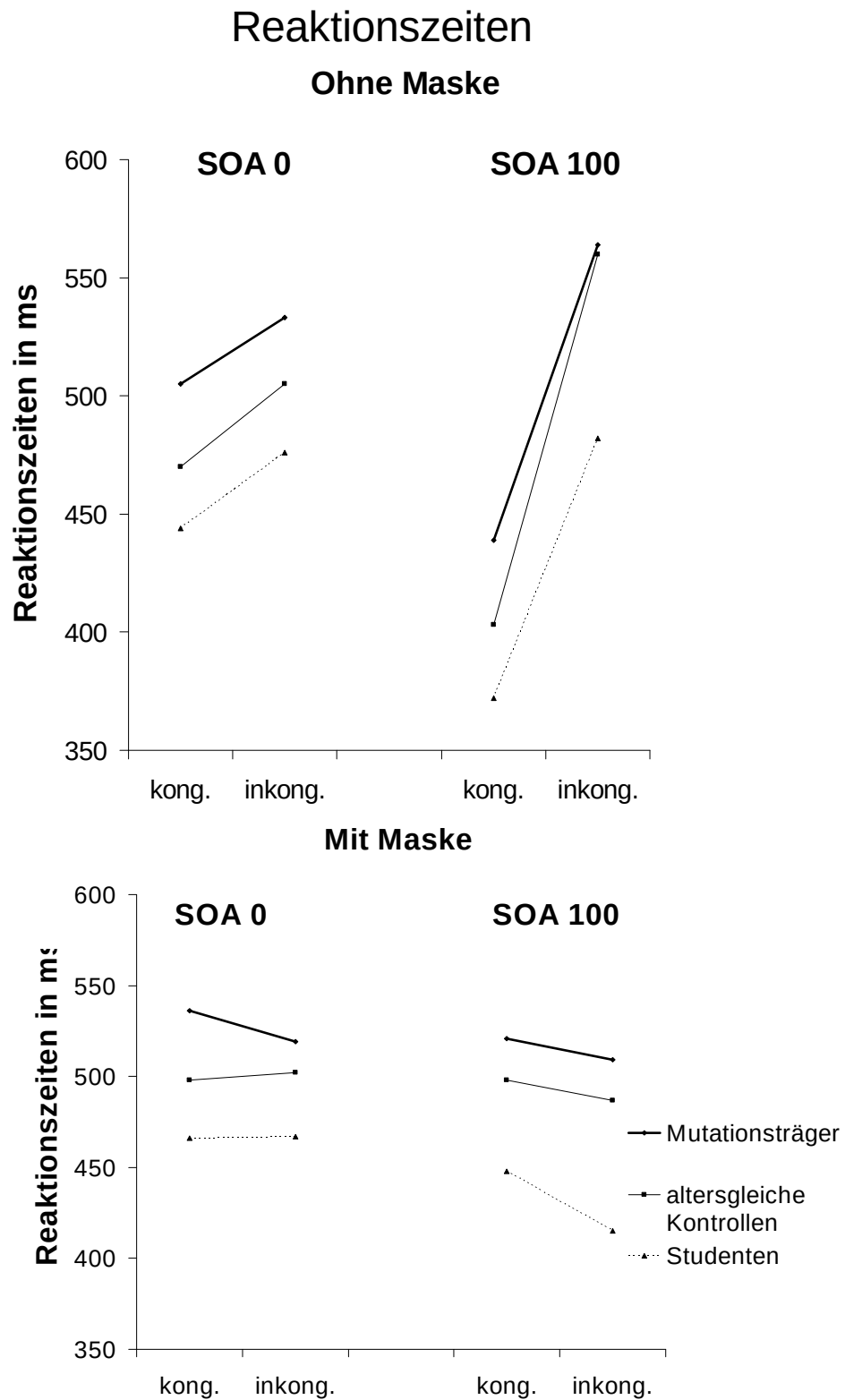


Abb. 3.1: Mittlere Reaktionszeiten, dargestellt nach Gruppe und Bedingung

Um die genannte Interaktion von Maske x SOA x Flankierreiz noch klarer zu beschreiben, wurden die Effekte der Flankierreize einzeln für jede der vier Kombinationen von Maske und Flankierreiz betrachtet (siehe Tabelle 3.1): Der inverse Effekt (kongruent langsamer als inkongruent) von 11 ms bei *SOA100 mit Maske* war deutlich signifikant, der etwas geringere Effekt von 6 ms bei *SOA0 mit Maske* war nicht signifikant, und die beiden positiven Effekte bei den beiden Bedingungen ohne Maske waren deutlich signifikant.

		kongruent	inkongruent	F	p
mit Maske	SOA 0	517	511	1,9	0,19
	SOA 100	509	498	12,6	0,002
ohne Maske	SOA 0	488	519	42,2	<0,001
	SOA 100	421	562	169,9	<0,001

Tab. 3.1: Maske x SOA x Flankierreiz F = 93,4 , p<0,001

Vergleich Mutationsträger und altersgleiche Kontrollen

Die im vorigen Abschnitt erwähnte fehlende Signifikanz des Flankierreizeffekts bei *SOA0 mit Maske* kam durch Unterschiede zwischen beiden Gruppen zustande: Die Wechselwirkung zwischen Maske x SOA x Flankierreiz x Gruppe war tendenziell signifikant ($F = 3,58$, $p = 0,07$). Um diese Interaktion aufzuklären, wurden die Effekte von Flankierreiz x Gruppe einzeln für jede der vier Kombinationen von Maske und SOA betrachtet (siehe Tabelle 3.2), und es zeigte sich ein unterschiedlicher Effekt der Flankierreize nur bei *SOA 0 mit Maske* (Flankierreiz x Gruppe: $F = 5,0$, $p = 0,037$): In der Gruppe der Mutationsträger verzögerte sich bei kongruenten Flankierreizen die Antwort um 17 ms ($F = 8,7$, $p = 0,01$: 536 ms zu 519 ms), d.h., diese Gruppe zeigte inverse Bahnung. Im Gegensatz dazu zeigte die Gruppe der altersgleichen Kontrollen keinen inversen Effekt von Flankierreizen ($F = 0,3$: 498 ms zu 502 ms).

			kongruent	inkongruent	t-Wert	p-Wert
Mutationsträger df = 10	Mit Maske	SOA 0	536	519	-3,0	0,014
		SOA 100	521	509	-2,9	0,017
	Ohne Maske	SOA 0	505	533	3,3	0,009
		SOA 100	439	564	8,6	<0,001
Altersgleiche Kontrollen df = 11	Mit Maske	SOA 0	498	502	0,6	0,591
		SOA 100	498	487	-2,3	0,044
	Ohne Maske	SOA 0	470	505	7,0	<0,001
		SOA 100	403	560	10,0	<0,001
Studenten df = 11	Mit Maske	SOA 0	466	467	0,5	0,96
		SOA 100	448	415	-8,5	<0,001
	Ohne Maske	SOA 0	444	476	6,2	<0,001
		SOA 100	372	482	16,4	<0,001
Parkinson-Patienten df = 2	Mit Maske	SOA 0	639	647	1,1	0,37
		SOA 100	598	601	0,4	0,73
	Ohne Maske	SOA 0	582	602	2,9	0,1
		SOA 100	516	672	9,1	0,01
Alte Kontrollgruppe df = 2	Mit Maske	SOA 0	570	564	-0,7	0,55
		SOA 100	555	549	-0,8	0,5
	Ohne Maske	SOA 0	544	584	17,9	0,003
		SOA 100	468	634	5,5	0,03
Symptomatisch erkrankte Mutationsträger df = 3	Mit Maske	SOA 0	610	626	2,7	0,07
		SOA 100	598	584	-1,9	0,16
	Ohne Maske	SOA 0	583	590	0,5	0,65
		SOA 100	506	638	5,1	0,02

Tab. 3.2: Reaktionszeiten – Flankierreizeffekte bei jeder Kombination von Maske und SOA

Aufgrund dieses Unterschieds war auch im Mittel über alle Bedingungen der (im Mittel positive) Flankierreizeffekt bei den Mutationsträgern kleiner als bei der Kontrollgruppe (Flankierreiz x Gruppe: $F = 3,65$, $p = 0,07$).

Um die Frage zu beantworten, ob der Unterschied bei SOA0 mit Maske wirklich eine Besonderheit der Gruppe der Mutationsträger zeigt oder vielmehr aufgrund idiosynkratischen Verhaltens der altersgleichen Kontrollgruppe zustande kam, verglichen wir jede der beiden Gruppen mit der Gruppe der Studenten – mit der Erwartung, dass sich die Mutationsträger von den Studenten unterscheiden sollten, nicht aber die Kontrollgruppe.

Vergleich Mutationsträger und Studenten (nur Gruppeneffekte)

Generell reagierten die Studenten schneller als die Mutationsträger: 446 ms vs. 516 ms ($F = 8,0$, $p = 0,01$). Die Studenten profitierten auch mehr von der Ankündigung des Zielreizes durch die Flankierreize (SOA x Gruppe: $F = 8,6$, $p = 0,008$): Sie reagierten bei SOA 100 um 34 ms schneller als bei SOA 0, die Mutationsträger lediglich um 15 ms.

Die Gruppen unterschieden sich deutlich im Flankierreizeffekt bei SOA 100 (SOA x Flankierreiz x Gruppe: $F = 11,2$, $p = 0,003$; Flankierreiz x Gruppe signifikant bei separater Analyse von SOA 100: $F = 5,1$, $p = 0,03$; dagegen nicht bei separater Analyse von SOA 0: $F = 2,6$, $p = 0,12$). Der Flankierreizeffekt war bei den Mutationsträgern größer als bei den Studenten (480 zu 536 ms = 56 ms vs. 410 zu 449 ms = 39 ms). Jedoch sind hier sinnvollerweise die Bedingungen mit und ohne Maske getrennt zu betrachten, da der Flankierreizeffekt bei SOA 100 ohne Maske positiv und mit Maske negativ ist. Tatsächlich lag der wesentliche Unterschied darin, dass der inverse Flankierreizeffekt bei SOA 100 mit Maske bei den Studenten stärker ausgeprägt war als bei den Mutationsträgern (s. Abbildung 3.1 und Tabelle 3.2).

Als wichtigster Befund des Vergleichs zwischen Mutationsträgern und Studenten sind die Flankierreiz x Gruppen-Effekte in Tabelle 3.2 separat für die vier Kombinationen von SOA und Maske aufgeführt. Zwar war die Interaktion von SOA x Flankierreiz x Maske x Gruppe nicht signifikant ($F = 1,2$, $p = 0,28$), jedoch war der Vergleich des Flankierreizeffekts speziell bei *SOA 0 mit Maske* ja die Kernfrage, um überhaupt den Vergleich zwischen diesen beiden Gruppen durchzuführen. Tatsächlich unterschied sich der Flankierreizeffekt zwischen beiden Gruppen bei SOA 0 mit Maske (Flankierreiz x Gruppe: $F = 5,3$, $p = 0,02$): Nur die Mutationsträger hatten, wie oben beschrieben den inversen Effekt von Flankierreizen bei SOA 0 mit Maske ($F = 8,7$, $p = 0,01$), die Studenten hatten diesen Effekt nicht ($F = 0,0$).

Daher unterschieden sich die Mutationsträger in diesem Effekt nicht nur von ihrer altersgleichen Kontrollgruppe, sondern auch genauso von den Studenten.

Vergleich altersgleiche Kontrollen und Studenten

Es zeigte sich, dass die Studenten schneller antworteten als die altersgleiche Kontrollgruppe: 446 vs. 490 ms ($F = 4,0$, $p = 0,058$). Zudem war der SOA-Effekt bei den Studenten stärker als bei den altersgleichen Kontrollen ausgeprägt ($F = 35,9$, $p < 0,001$), nämlich 7 ms Verschnellerung bei SOA 100 gegen SOA 0 bei altersgleichen Kontrollen und 34 ms bei den Studenten.

Umgekehrt war der Flankierreizeffekt bei den altersgleichen Kontrollen stärker als bei den Studenten ($F = 8,1$, $p = 0,009$): 46 ms Verzögerung durch Inkongruenz bei der Gruppe der altersgleichen Kontrollen und 28 ms bei den Studenten. Dabei unterschieden sich die beiden Gruppen (SOA x Flankierreiz x Gruppe: $F = 16,1$, $p = 0,001$) in ihrem Flankierreizeffekt nicht bei SOA 0 ($F(\text{se}) = 0,3$), wohl aber bei SOA 100 ($F(\text{se}) = 14,5$, $p = 0,001$), wo der Flankierreizeffekt bei der Gruppe der altersgleichen Kontrollen größer war als bei den Studenten (451 zu 524 ms = 73 ms vs. 410 zu 449 ms = 39 ms).

Aufgrund der Frage, ob sich die Studenten und altersgleichen Kontrollen in ihrem Flankierreiz x Gruppe-Effekt unterscheiden, wurde zusätzlich zu SOA aufgeschlüsselt nach Maske: Es zeigte sich kein Gruppen x Flankierreiz-Effekt bei SOA 0. (Flankierreiz x Gruppe mit Maske, SOA 0: $F(\text{se}) = 0,2$; ohne Maske, SOA 0: $F(\text{se}) = 0,2$; mit Maske, SOA 100: $F(\text{se}) = 11,2$, $p = 0,003$; ohne Maske, SOA 100: $F(\text{se}) = 7,5$, $p = 0,01$). Daher liegt der Unterschied zwischen der Gruppe der Mutationsträger und der Gruppe der altersgleichen Kontrollen bei SOA 0 mit Maske nicht an Besonderheiten der altersgleichen Kontrollen.

3.2 Fehler

Die mittleren Fehlerquoten sind in Abbildung 3.2 dargestellt.

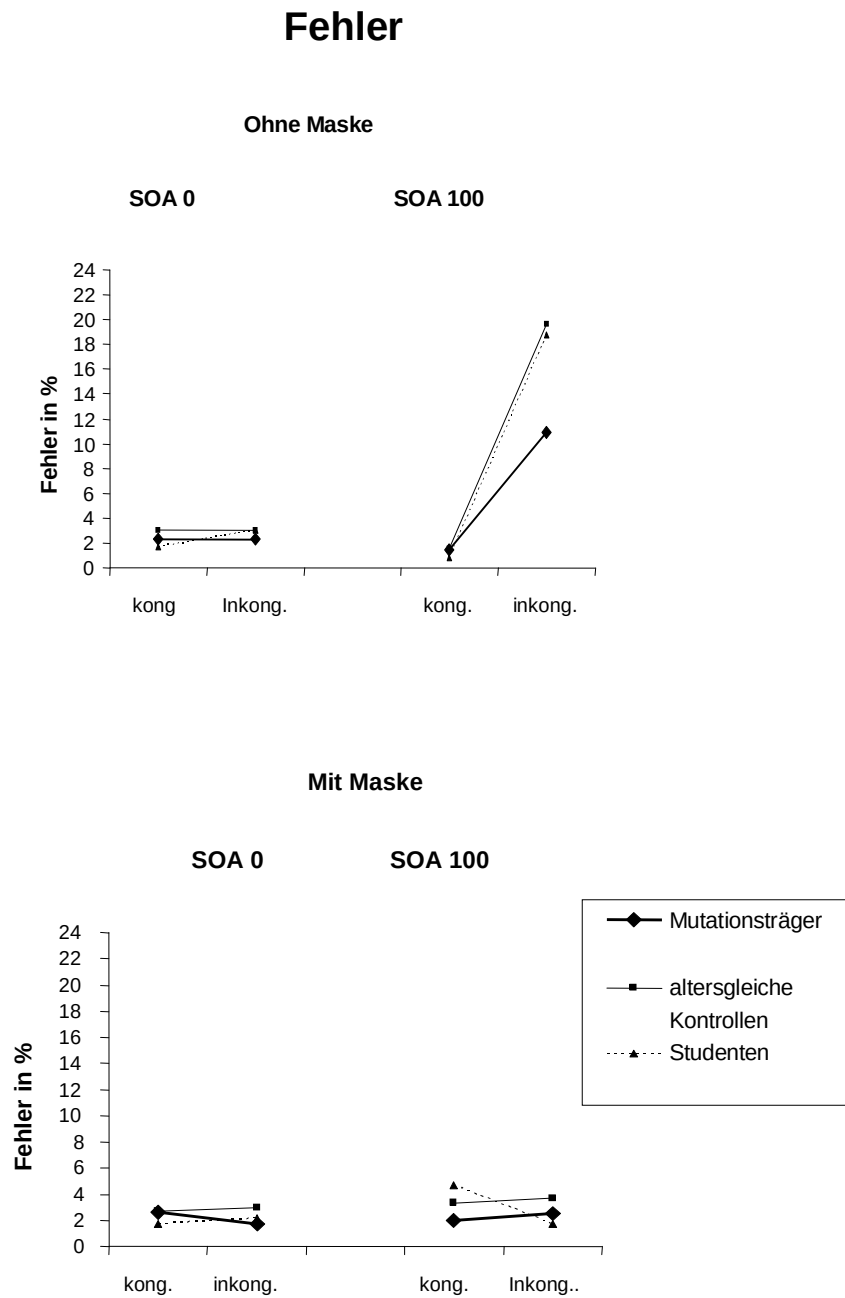


Abb. 3.2: Mittlere Fehlerquoten, dargestellt nach Gruppe und Bedingung

Gruppenunabhängige Effekte

Wie die Reaktionszeiten wurde auch die Richtigkeit der Antworten durch die verschiedenen Faktoren beeinflusst. So wurden mehr Fehler gemacht, wenn keine Maske vorhanden war ($F = 14,1$, $p = 0,001$: 5,5 vs. 2,7 %), bei SOA 100 mehr als bei SOA 0 ($F = 17,6$, $p < 0,001$: 5,6 vs. 2,4 %) und mehr Fehler bei inkongruenten als bei kongruenten Flankierreizen ($F = 26,2$, $p < 0,001$: 5,8 vs. 2,4 %) (siehe Tab. 3.3). Die Faktoren interagierten auch hier miteinander.

		Kongruent	inkongruent	F	p
mit Maske	SOA 0	2,7	2,4	0,5	0,48
	SOA 100	2,7	3,1	1,2	0,29
ohne Maske	SOA 0	2,7	2,7	0	0,98
	SOA 100	1,4	15,2	27,6	<0,001

Tab. 3.3: Gruppenunabhängige Effekte: Maske x SOA x Flankierreize $F = 25,5$, $p = 0,001$

Maske und SOA beeinflussten sich gegenseitig (Maske x SOA: $F = 21,5$, $p < 0,001$). Es wurden immer nur dann mehr Fehler gemacht, wenn die aufeinander folgenden Stimuli nicht maskiert waren und der SOA 100 ms betrug. Die Wechselwirkung von Maske und Flankierreizen ($F = 23,8$, $p < 0,001$) zeigte sich darin, dass die Fehlerquote nur bei inkongruenten Flankierreizen ohne Maske höher war (9,0 %), verglichen sowohl mit kongruenten Flankierreizen ohne Maske (2,0 %) als auch mit kongruenten und inkongruenten Flankierreizen mit Maske (2,7 und 2,7 %).

SOA x Flankierreiz interagierten miteinander ($F = 28,5$, $p < 0,001$). Inkongruente Flankierreize bewirkten nur bei SOA 100 mehr Fehler als kongruente (9,2 vs. 2,1 %), nicht bei SOA 0 (2,5 vs. 2,7 %).

Um auch hier die Wechselwirkung der drei Faktoren Maske x SOA x Flankierreiz ($F = 25,5$, $p < 0,001$) genauer zu beschreiben, wurden ebenfalls die Effekte der Flankierreize einzeln für jede der vier Kombinationen von Maske und Flankierreiz betrachtet (siehe Tabelle 3.3).

Dabei zeigte sich, dass letztendlich alle Effekte nur auf ohne Maske, SOA 100 zurückzuführen sind, da nur hier die Flankierreizeffekte signifikant waren (Flankierreizeffekte ohne Maske, SOA 100 $F(se) = 27,6$, $p < 0,001$: kongruent – inkongruent 1,4 vs. 15,2 %).

Vergleich Mutationsträger und altersgleiche Kontrollen

Es zeigte sich eine Tendenz für kleinere Effekte der Flankierreize auf die Fehlerrate bei den Mutationsträgern gegenüber den altersgleichen Kontrollen (Flankierreiz x Gruppe: $F = 3,18$, $p = 0,09$). Wie die Tendenz zur Wechselwirkung von Maske x SOA x Flankierreiz x Gruppe ($F = 3,65$, $p = 0,07$) zeigte, galt dies aber nicht gleichermaßen für alle vier Kombinationen von Maske und SOA. Effekte von Flankierreiz x Gruppe, die

			kongruent	inkongruent	t-Wert	p-Wert
Mutationsträger df = 10	Mit Maske	SOA 0	2,6	1,7	-1,6	0,145
		SOA 100	2,1	2,5	0,9	0,411
	Ohne Maske	SOA 0	2,3	2,3	0,0	0,98
		SOA 100	1,4	10,9	3,9	0,003
Altersgleiche Kontrollen df = 11	Mit Maske	SOA 0	2,7	3,0	0,1	0,623
		SOA 100	3,3	3,7	0,7	0,529
	Ohne Maske	SOA 0	3,0	3,0	0,0	0,997
		SOA 100	1,5	19,6	4,0	0,002
Studenten df = 11	Mit Maske	SOA 0	1,7	2,2	1,1	0,30
		SOA 100	4,7	1,7	-3,2	0,009
	Ohne Maske	SOA 0	1,7	3,0	1,9	0,08
		SOA 100	0,8	18,7	4,5	0,001
Parkinson-Patienten df = 2	Mit Maske	SOA 0	16,0	11,4	-1,6	0,26
		SOA 100	9,3	7,5	-0,7	0,54
	Ohne Maske	SOA 0	11,5	11,1	-0,2	0,87
		SOA 100	8,7	23,1	1,9	0,21
Alte Kontrollgruppe df = 2	Mit Maske	SOA 0	1,7	2,5	2,0	0,18
		SOA 100	1,7	2,1	0,4	0,74
	Ohne Maske	SOA 0	1,3	1,7	0,5	0,67
		SOA 100	1,3	14,6	1,0	0,41
symptomatisch Erkrankte Genträger df=3	Mit Maske	SOA 0	5,7	6,6	0,4	0,72
		SOA 100	6,4	8,4	1,5	0,22
	Ohne Maske	SOA 0	3,8	3,3	-0,7	0,54
		SOA 100	3,8	17,3	2,1	0,13

Tab. 3.4: Fehler – Flankierreizeffekte in den einzelnen Gruppen bei jeder Kombination von Maske und SOA

einzelnen für jede der vier Kombinationen von Maske und SOA betrachtet wurden (siehe Tabelle 3.4), zeigten allenfalls Tendenzen bei SOA 100 ohne Maske ($F = 2,6$, $p = 0,12$) und SOA 0 mit Maske ($F = 2,1$, $p = 0,16$). Der in Abbildung 3.2 deutliche Unterschied bei SOA 100 ohne Maske erreichte also nicht das 5 %-Signifikanzniveau.

Vergleich Mutationsträger und Studenten

Die in der Analyse im vorigen Abschnitt tendenziell signifikante Wechselwirkung von Maske x SOA x Flankierreiz x Gruppe war hier nun signifikant ($F = 4,91$, $p = 0,04$), außerdem auch die Wechselwirkung von Maske x Flankierreiz x Gruppe ($F = 4,3$, $p = 0,05$).

Um diese Interaktion aufzuklären, wurden wieder die Effekte von Flankierreiz x Gruppe einzeln für jede der vier Kombinationen von Maske und SOA betrachtet (siehe Tabelle 3.4):

Der deutlichste Effekt von Flankierreiz x Gruppe trat bei SOA 100 mit Maske auf ($F = 9,61$, $p = 0,005$): Die Studenten machten weniger Fehler bei inkongruenten als bei kongruenten Flankierreizen, die Mutationsträger nicht.

In tendenziell umgekehrter Richtung unterschieden sich die beiden Gruppen bei SOA 0 mit Maske ($F = 3,75$, $p = 0,07$): Ohne dass dies im Einzelvergleich signifikant wurde, begingen Mutationsträger bei kongruenten Flankierreizen mehr Fehler als bei inkongruenten, die Studenten eher entgegengesetzt.

Dass die Mutationsträger bei SOA 100 ohne Maske eine geringere Fehlererhöhung bei inkongruenten Flankierreizen hatten, spiegelte sich ebenfalls tendenziell wider ($F = 3,00$, $p = 0,10$).

Der schwächste Effekt – hier daher nicht weiter beschrieben – zeigte sich bei SOA 0 ohne Maske ($F = 2,44$, $p = 0,13$).

Somit unterschieden sich die Mutationsträger von den Studenten generell in ähnlicher Weise wie von ihren altersgleichen Kontrollen, jedoch eher deutlicher.

Vergleich altersgleiche Kontrollen und Studenten

Kein Effekt unter Beteiligung von Gruppe wurde signifikant (alle $F < 1,0$).

3.3 EEG: Lateralized Readiness Potential

Die Mittelwerte sind in Abbildung 3.3 für jede Kombination von SOA und Maske dargestellt. Innerhalb des Zeitraums vom Flankierreiz-Erscheinen (-13 ms) bis zur Antwort (bei ca. 500 ms) zeichnen sich die EEG-Wellen durch zwei sich überlappende, verschiedene Merkmale aus: 1) Auf die Antwort bezogene Aktivierungen lassen sich durch einen Anstieg der Kurven zu einem beständigen Niveau oberhalb der Grundlinie bei ca. 300 ms nach Target-Erscheinen erkennen, also bei SOA 0 nach ca. 300 ms und bei SOA 100 nach ca. 400 ms. 2) Flankierreizeffekte, die bei ca. 200 ms beginnen, unterscheiden sich durch ein Auseinanderweichen der Kurven zwischen kongruenten und inkongruenten Flankierreizen.

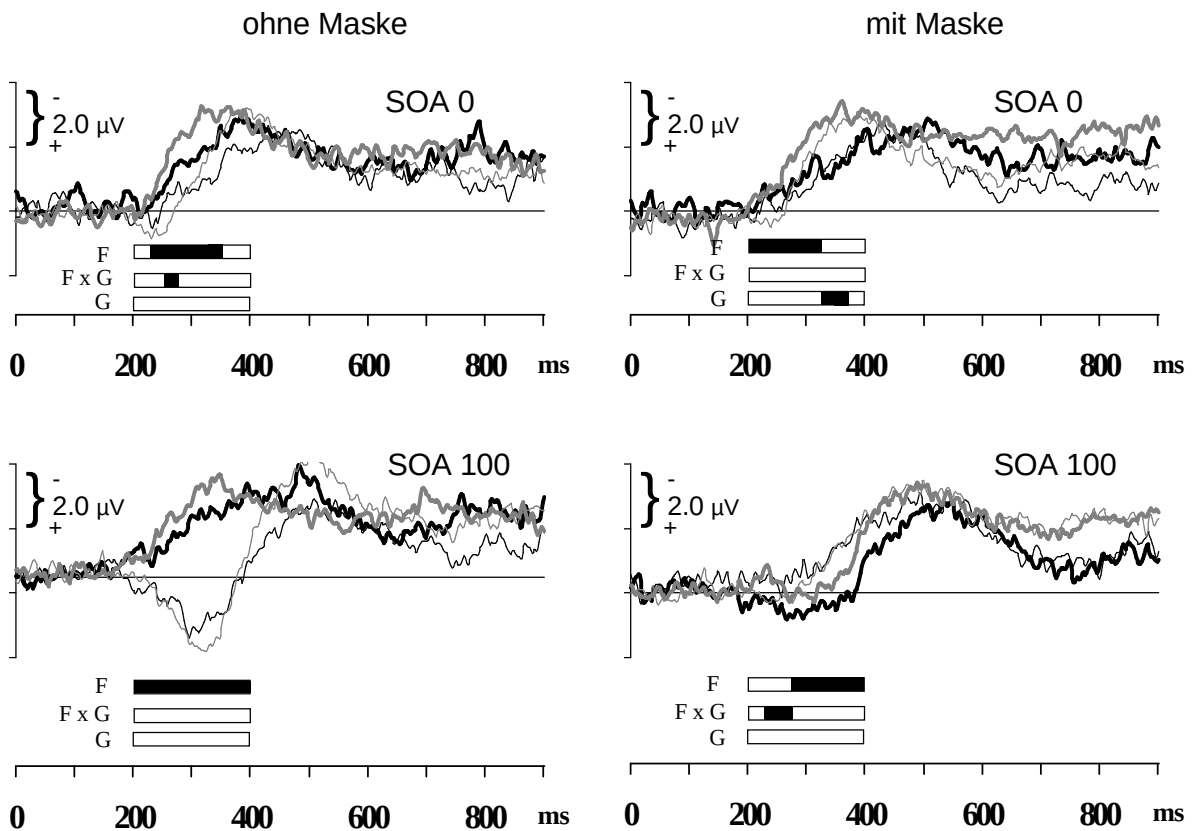


Abb. 3.3: Mutationsträger vs. altersgleiche Kontrollen: EEG - LRP: Mittelwerte für jede Kombination von SOA und Maske; Mutationsträger sind schwarz, altersgleiche Kontrollen grau dargestellt; eine dicke Linie markiert kongruente, eine dünne Linie inkongruente Flankierreize (F). Um die Interaktionen von Flankierreiz x Maske x SOA zu beschreiben, wurden einzelne ANOVAs für jede Kombination von SOA und Maske für die Abschnitte zwischen 200 und 400 ms ausgeführt. ANOVA-Faktoren waren Flankierreiz und Gruppe. Signifikante Effekte sind durch Streifen unterhalb der Kurven gekennzeichnet. Zeitpunkt 0 ms ist Beginn der Flankierreize.

Um die Reliabilität dieser Effekte zu testen, wurde eine Vier-Faktoren-ANOVA für jeden Amplitudenabschnitt (50 ms Abschnitte von 0 bis 150 ms, 25 ms Abschnitte von 151 bis 400 ms und 100 ms Abschnitte von 401 bis 900 ms) durchgeführt (s.o. Kap. 2.6). In der Auswertung werden nur Effekte mit $p \leq 0,05$ berücksichtigt. Die Ergebnisse der ANOVAs sind in Abbildung 3.4 aufgeführt; Effekte von 501 ms an (Zeitpunkt der Antwort) werden nicht diskutiert. Der Schwerpunkt wird auf dem Effekt der Flankierreize liegen (oberer Teil von Abbildung 3.4). Andere Effekte (unterer Teil von Abbildung 3.4) spiegeln im Wesentlichen Effekte auf die unmittelbar tastendruckbezogene Aktivierung wider und unterschieden sich auch nicht zwischen den Gruppen (außer Maske x Gruppe, dies aber erst ab 701 ms). Diese Aktivierungen sind in Abbildung 3.5 dargestellt, in der die Daten über Flankierreiz und Gruppen zusammengefasst worden sind, um die tastendruckbezogenen Effekte genauer darzustellen.

Gruppenunabhängige Effekte

Die Effekte der Flankierreize begannen ohne Maske bei 176 bis 200 ms (Maske x Flankierreiz). Darauf folgende Effekte von Flankierreiz und von Maske x Flankierreiz von 201 ms an, wie auch von SOA x Flankierreiz bei 301–325 ms wurden durch Interaktionen von Flankierreiz x Maske x SOA beeinflusst. Diese waren wie bei den Reaktionszeiten und den Fehlern auch von 201 bis 400 ms signifikant.

Um diese dreifachen Wechselwirkungen aufzuklären, wurden Effekte von Flankierreizen separat für die vier Kombinationen von Maske und SOA berechnet (s. dazu die Signifikanz-Balken unter den Kurven in Abb. 3.3). Wie die Abbildung zeigt, bewirkten bei SOA 0 kongruente Flankierreize stets eine frühere oder größere Aktivierung des richtigen motorischen Kortex als inkongruente Flankierreize: ohne Maske bei 226–350 ms, mit Maske bei 201–325 ms. Bei SOA 100 ohne Maske war dieser Effekt erheblich größer und über die gesamte Strecke von 201–400 ms signifikant, bei SOA 100 mit Maske war er dagegen umgekehrt (276–400 ms). Offensichtlich bewirkten diese beiden entgegengesetzten Abweichungen vom Muster bei SOA 0 die dreifache Wechselwirkung.

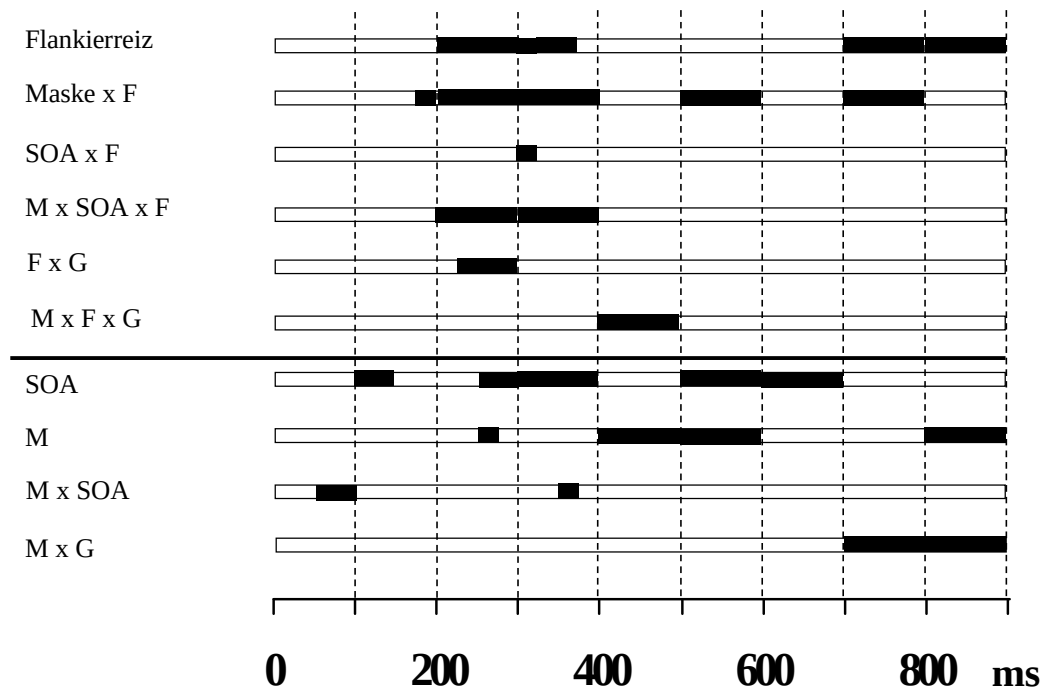


Abb. 3.4: Effekte an |C3-C4| - Um die Reliabilität der Effekte im LRP zu testen, wurde eine Vier-Faktoren-ANOVA für jeden Amplitudenabschnitt durchgeführt. Signifikante Effekte werden durch einen schwarzen Balken markiert.

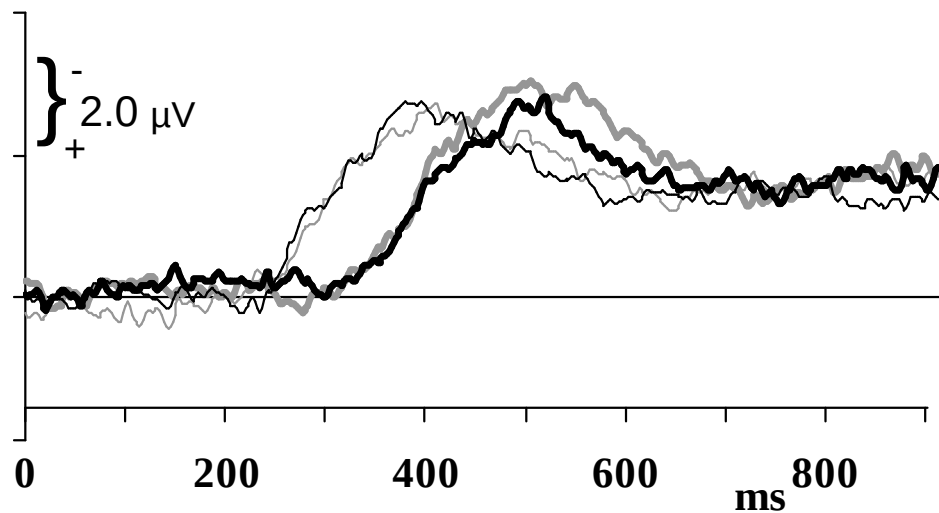


Abb. 3.5: Daten über Flankierreiz und Gruppen zusammengefasst; dicke Linien stehen für SOA 100, dünne Linien für SOA 0-Durchgänge; grau steht für Durchgänge mit, schwarz steht für Durchgänge ohne Maske. Zeitpunkt 0 ms ist Beginn der Flankierreize.

Unabhängig von den Flankierreiz-Effekten begannen die Aktivierungen bei SOA 0 früher als bei SOA 100, da die Target-Stimuli 100 ms früher gezeigt wurden (Effekte von SOA 251 ms bis 400 ms). Bei SOA 0 erreichte die Aktivierung ihren Höhepunkt früher ohne als mit Maske (SOA x Maske, 351–375 ms). Haupteffekte der Maske traten für

eine kurze Zeit zwischen 251 bis 275 ms, in der die Aktivierung ohne Maske größer war als mit Maske, und zwischen 401 bis 500 ms auf, in der die Aktivierung mit Maske größer war als ohne Maske. Es gab auch frühe Effekte mit SOA, da die Kurven bei SOA 0 mit Maske vermutlich durch Zufall ein wenig unterhalb der Grundlinie verliefen und damit eine Interaktion von SOA x Maske bei 51 bis 100 ms und einen Haupteffekt von SOA bei 101 bis 150 ms hervorriefen.

Vergleich Mutationsträger und altersgleiche Kontrollen

Der Effekt der Flankierreize unterschied sich generell zwischen den Gruppen: Die Flankierreize hatten in der Gruppe der Mutationsträger kleinere Effekte als in der altersgleichen Kontrollgruppe (Flankierreiz x Gruppe, 226 – 300 ms), obwohl sie in beiden Gruppen vorhanden waren (Mutationsträger: 226–250 ms: $F = 4,6$, $p = 0,057$; 251–275 ms: $F = 11,3$, $p = 0,007$; 276–300 ms: $F = 12,2$, $p = 0,006$; altersgleiche Kontrollgruppe: $F > 19,1$, $p \leq 0,001$).

Der andere Effekt mit Beteiligung des Gruppenfaktors war die Wechselwirkung Maske x Flankierreize x Gruppe im Bereich 401–500 ms. Dieser spiegelte einen Effekt bei kongruenten Flankierreizen wider (Maske x Gruppe bei kongruenten Flankierreizen: $F = 9,16$, $p = 0,006$); bei inkongruenten Flankierreizen dagegen nur $F = 1,97$, $p = 0,18$): Die altersgleichen Kontrollen (dicke graue Linien in Abb. 3.3) hatten mit Maske größere Amplituden als ohne Maske ($F = 7,05$, $p = 0,02$), die Mutationsträger (dicke schwarze Linien) eher eine Tendenz in die Gegenrichtung ($F = 2,73$, $p = 0,13$).

	1–50 ms	51–100 ms	101–150 ms	151–175 ms	176–200 ms	201–225 ms	226–250 ms	251–275 ms	276–300 ms
	F P	F P	F p	F p	F p	F p	F p	F p	F p
Gruppe Maske SOA Flankierreiz			8,8 0,007			12,3 0,002	33,3 <0,001	8,6 0,008 12,3 0,002 35,2 <0,001	36,8 <0,001 28,7 <0,001
SOA x Gruppe Maske x SOA Maske x Flankierreiz Flankierreiz x Gruppe Maske x Gruppe SOA x Flankierreiz	4,0 0,06	5,2 0,03			4,9 0,04	4,4 0,048	9,4 0,006 11,4 0,003	27,4 <0,001 9,6 0,005	30,0 <0,001 4,6 0,045
Maske x SOA x Gruppe Maske x Flankierreiz x Gruppe Maske x SOA x Flankierreiz Maske x SOA x Flankierreiz x Gruppe		4,0 0,058				3,3 0,09 7,5 0,01 3,1 0,095	5,7 0,03	32,7 <0,001	41,7 <0,001

	301-325 ms	326-350 ms	351-375 ms	376-400 ms	401-500 ms	501-600 ms	601-700 ms	701-800 ms	801-900 ms
	F P	F P	F P	F p	F p	F p	F p	F p	F p
Gruppe Maske SOA Flankierreiz		3,7 0,07			4,5 0,046	5,5 0,03 9,0 0,007		3,5 0,07	6,4 0,02
	38,3 <0,001 44,6 <0,001	28,5 <0,001 24,2 <0,001	37,1 <0,001 10,0 0,005	27,1 <0,001			6,1 0,02 4,3 0,051	10,5 0,004	11,5 0,003
SOA x Gruppe Maske x SOA Maske x Flankierreiz Flankierreiz x Gruppe Maske x Gruppe SOA x Flankierreiz	55,3 <0,001 3,4 0,08	46,7 <0,001 3,3 0,08 3,1 0,09 6,6 0,02	4,4 0,047 35,0 <0,001 4,2 0,052	18,1 <0,001		13,2 0,002 4,2 0,052		7,6 0,01 10,1 0,005	13,9 0,001
Maske x SOA x Gruppe Maske x Flankierreiz x Gruppe Maske x SOA x Flankierreiz Maske x SOA x Flankierreiz x Gruppe	64,2 <0,001	64,8 <0,001 3,4 0,08	52,3 <0,001	282,0 <0,001	6,8 0,02	4,1 0,056			

Tab. 3.5: EEG - LRP C3 C4: F - und p - Werte für einzelne Bedingungen

Um zu entscheiden, ob die Gruppen-Effekte (Wechselwirkungen von Flankierreiz x Gruppe bei 226–300 ms und von Maske x Gruppe x Flankierreiz bei 401–500 ms)

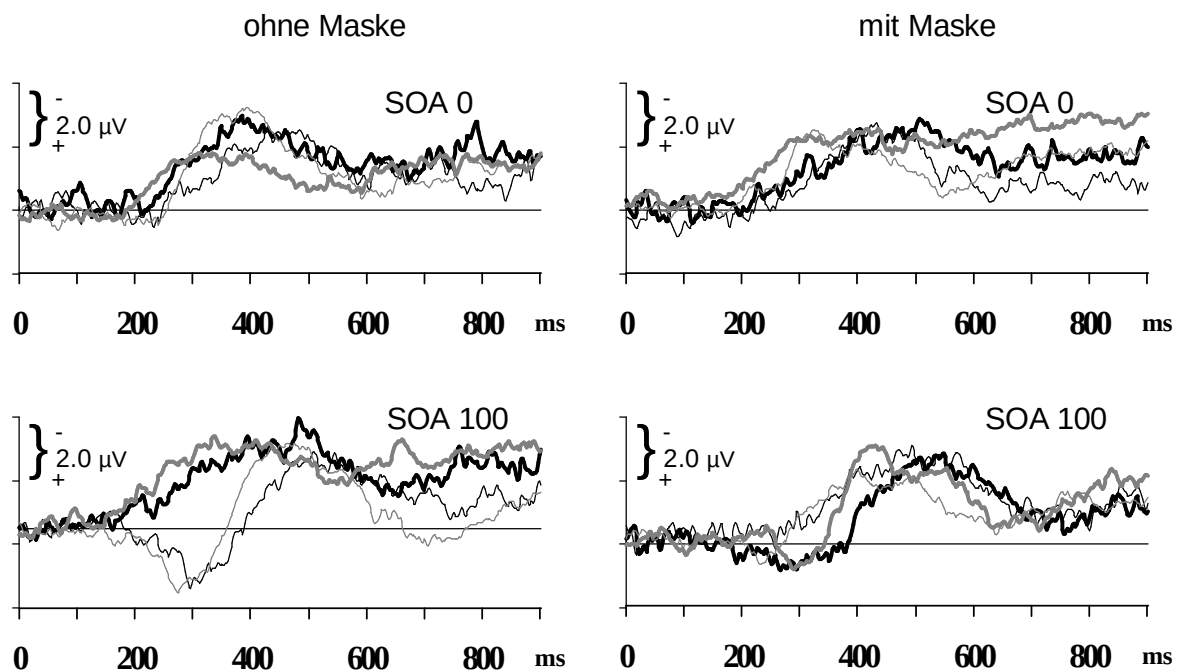


Abb. 3.6: EEG - LRP: Vergleich Mutationsträger – Studenten, Mittelwerte für jede Kombination von SOA und Maske; Mutationsträger sind schwarz, Studenten grau dargestellt; eine dicke Linie markiert kompatible, eine dünne Linie inkompatible Flankierreize (F).

abweichende Effekte in der Gruppe der Mutationsträger oder in der Kontrollgruppe widerspiegeln, wurde jede Gruppe mit der jungen Kontrollgruppe in diesen Abschnitten verglichen.

Vergleich Mutationsträger und Studenten

Beim Vergleich der Gruppe der Mutationsträger mit der Gruppe der Studenten (siehe Abb. 3.6) war der Flankierreiz x Gruppe-Effekt zwischen 226 und 250 ms ($F = 13,1$, $p = 0,002$) und 251 und 275 ms ($F = 8,6$, $p = 0,008$) signifikant, nicht aber zwischen 276 und 300 ms ($F = 0,1$, n.s.). Zwischen 226 und 275 ms war der Effekt der Flankierreize bei den Studenten größer als in der Gruppe der Mutationsträger.

Die dreifache Wechselwirkung von Maske x Gruppe x Flankierreiz bei 401–500 ms war ebenfalls signifikant ($F = 4,33$, $p = 0,05$).

Somit unterschieden sich die Mutationsträger von den Studenten in gleicher Richtung wie von den altersgleichen Kontrollen. Der fehlende Unterschied bei 276–300 ms liegt vermutlich daran, dass der Effekt der Flankierreize bei den Studenten schneller verlief und daher in dieser Epoche bereits seinen Höhepunkt überschritten hatte.

Vergleich der altersgleichen Kontrollen und Studenten

Im Gegensatz dazu wurde der Flankierreiz x Gruppe-Effekt beim Vergleich der altersgleichen Kontrollen mit den jungen Kontrollen in den ersten beiden Abschnitten nicht signifikant. Bei 276–300 ms ($F = 3,2$, $p = 0,09$) zeigte sich jedoch eine Tendenz, wobei der Effekt der Flankierreize in der Gruppe der altersgleichen Kontrollen größer als in der jungen Kontrollgruppe war. Dies ist vermutlich wieder darauf zurückzuführen, dass der Effekt bei den Studenten bereits seinen Höhepunkt überschritten hatte, bei den altersgleichen Kontrollen aber noch anhielt.

Die dreifache Wechselwirkung von Maske x Gruppe x Flankierreiz bei 401–500 ms war nicht signifikant ($F = 0,55$, $p = 0,46$).

Somit waren die Unterschiede zwischen Mutationsträgern und ihren altersgleichen Kontrollen nicht auf Besonderheiten der altersgleichen Kontrollen zurückzuführen.

3.4 EEG: Visuell evozierte Potentiale

Abbildung 3.7 zeigt die visuell evozierten Potentiale der drei Gruppen. Dargestellt sind Ableitungen gegen die Referenz, von frontal, zentral, parietal an der Scheitellinie (Fz, Cz, Pz) und von der Position PO8 über dem rechten visuellen Kortex. Für die Darstellung sind die Potentiale gemittelt über kompatible und inkompatible Flankierreize und über Durchgänge mit und ohne Maske, jedoch getrennt für SOA 0 und SOA 100. Zeitpunkt 0 ms auf der x-Achse ist der Beginn des Target-Stimulus. Das heißt, bei SOA 0 beginnt die Stimulation durch die Flankierreize bei -13 ms (also praktisch nicht unterscheidbar von 0 ms), bei SOA 100 beginnt sie dagegen bei -113 ms. An PO8 zeigt sich das visuell evozierte Potential, mit der positiven (nach unten) „P1“-Komponente und der negativen (nach oben) „N1“-Komponente. Offensichtlich wurde der P1-N1-Komplex vom Einsetzen der Flankierreize ausgelöst und nicht vom Einsetzen der Target-Stimuli, denn bei SOA 100 hatte die P1 ihren Gipfel bei ca. -25 ms, konnte also nicht vom Target-Stimulus ausgelöst worden sein. Vielmehr sind dies 88 ms nach Einsetzen der Flankierreize. Dieser Wert stimmt gut mit dem P1-Gipfel bei SOA 0 überein, der bei 82 ms lag, also 95 ms nach Einsetzen der Flankierreize. Ebenso gipfelte die N1 bei SOA 100 bei 34 ms und bei SOA 0 bei 130 ms, also 147 ms und 143 ms nach Einsetzen der Flankierreize.

Abbildung 3.7 legt nahe, dass sich die Gruppen in ihrer N1-Amplitude unterscheiden. Diese wurde daher gemessen wie in Kapitel 2.6 beschrieben.

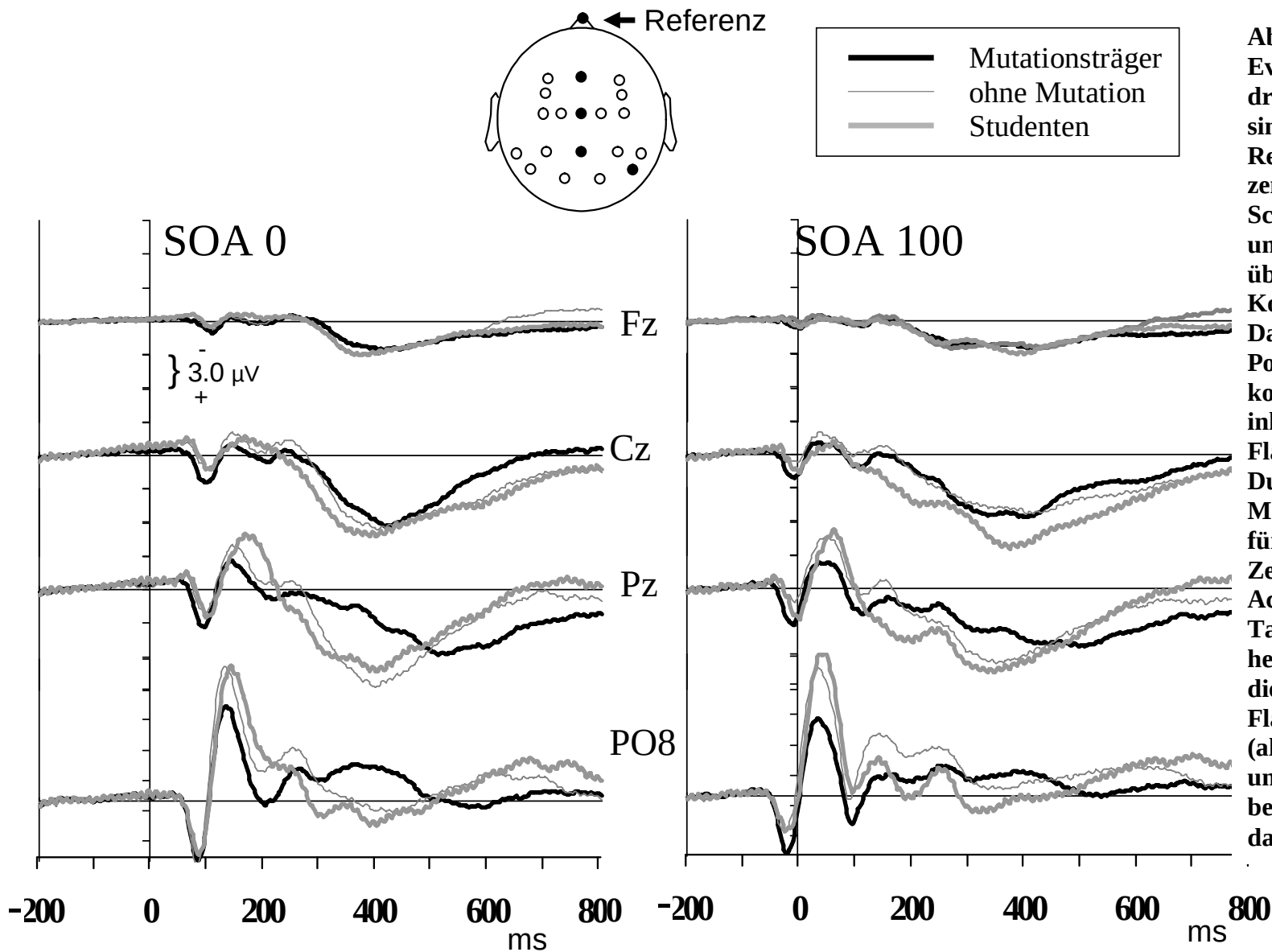


Abbildung 3.7: Visuell Evozierte Potentiale der drei Gruppen. Dargestellt sind Ableitungen gegen die Referenz, von frontal, zentral, parietal an der Scheitellinie (Fz, Cz, Pz) und von der Position PO8 über dem rechten visuellen Kortex. Für die Darstellung sind die Potentiale gemittelt über compatible und incompatible Flankierreize und über Durchgänge mit und ohne Maske, jedoch getrennt für SOA 0 und SOA 100. Zeitpunkt 0 ms auf der x-Achse ist der Beginn des Target-Stimulus. Das heißt, bei SOA 0 beginnt die Stimulation durch die Flankierreize bei -13 ms (also praktisch nicht unterscheidbar von 0 ms), bei SOA 100 beginnt sie dagegen bei -113 ms.

3.4.1 N1-Amplitude

Die Ergebnisse der Varianzanalyse sind in Tabelle 3.6 dargestellt.

Gruppenunabhängige Effekte

Ohne nachfolgende Maske war die N1 größer als mit Maske (Maske $F = 15,26$, $p = 0,001$): Die Interaktion von Maske $\times$ SOA war deutlich ($F = 24,49$, $p < 0,001$) (s. zu folgendem Abb. 3.8): Der Effekt der Maske trat vor allem bei SOA 100 auf ($F = 27,14$, $p < 0,001$), mit $-1,6 \mu V$ größerer N1 ohne Maske als mit Maske, aber nur als Tendenz bei SOA 0 ($F = 3,76$, $p = 0,066$), mit $-0,6 \mu V$ Unterschied. Unter anderem Blickwinkel betrachtet, als Effekt von SOA auf den beiden Stufen des Faktors Maske: Die N1 unterschied sich nicht zwischen SOA 0 und SOA 100 in Durchgängen ohne Maske ($F = 0,51$, $p = 0,48$), war aber bei SOA 100 deutlich kleiner als bei SOA 0 in Durchgängen mit Maske ($F = 7,19$, $p = 0,014$). Insgesamt spiegelte diese Wechselwirkung also vor allem wider, dass die N1 bei SOA 100 mit Maske reduziert war. Dies könnte damit zusammenhängen, dass dies die einzige Bedingung war, in der nichts Sinnvolles zu sehen war: Die Flankierreize waren maskiert, und der Target-Stimulus kam erst 100 ms später. In den anderen drei Bedingungen waren entweder die Flankierreize sichtbar (SOA 100 ohne Maske) oder der Target-Stimulus (SOA 0 mit Maske) oder beide (SOA 0 ohne Maske).

Vergleich Mutationsträger und altersgleiche Kontrollen

Beim Vergleich von Mutationsträgern mit altersgleichen Kontrollen gab es zwei Effekte des Gruppen-Faktors (siehe Tabelle 3.6). Wie in Abb. 3.9 ersichtlich, war in der Gruppe

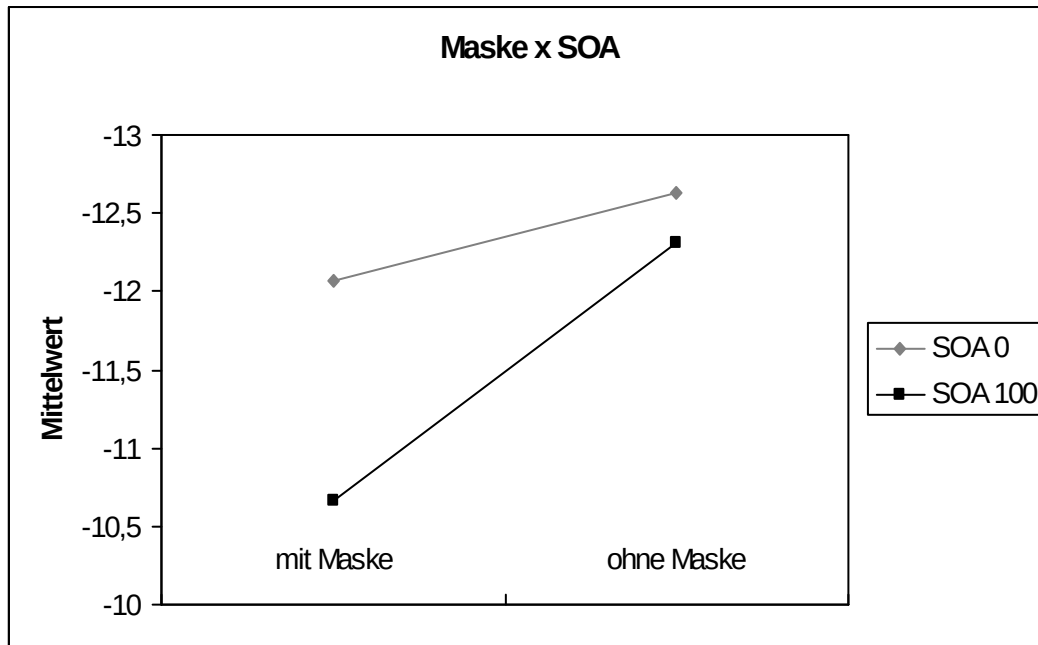


Abb. 3.8: Vergleich von Mutationsträgern mit altersgleichen Kontrollen

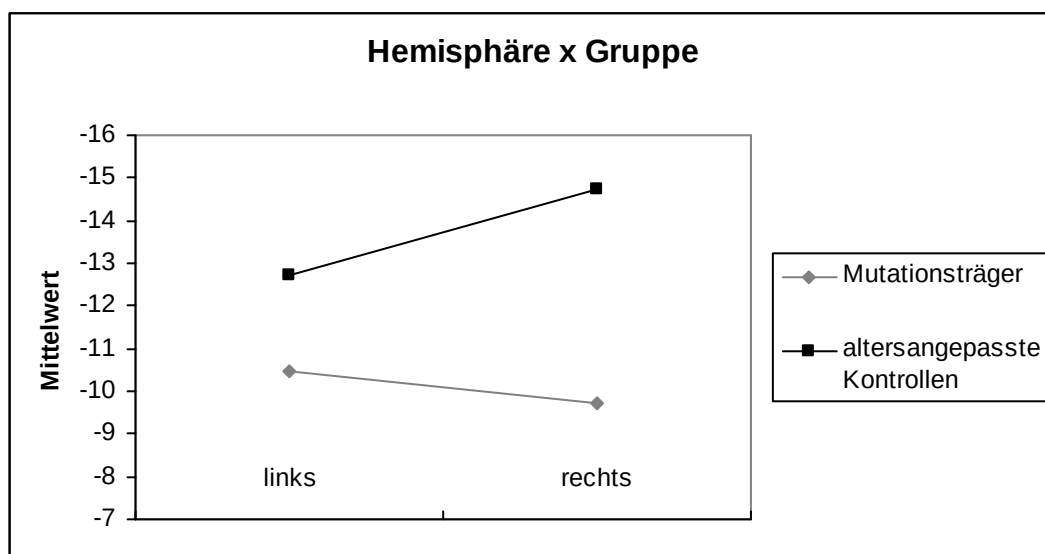


Abb. 3.9: In der Gruppe der altersgleichen Kontrollen war die N1 tendenziell größer an der rechten als an der linken Hemisphäre, bei den Mutationsträgern gab es diese Tendenz nicht.

Faktor	Effekte		Effekte mit Gruppe	
	F	P	F	P
Haupteffekt von <u>G</u> ruppe			1,90	0,18
<u>H</u> emisphäre	1,32	0,26	5,78	0,026
<u>M</u> aske	15,26	0,001	0,06	0,81
<u>SOA</u>	3,29	0,08	1,24	0,28
<u>F</u> lankierreiz	0,00	1,00	0,00	0,96
H x M	0,09	0,77	0,63	0,44
H x SOA	1,54	0,23	2,36	0,14
H x F	0,01	0,92	0,17	0,68
M x SOA	24,49	<0,001	4,56	0,045
M x F	0,00	0,97	2,52	0,13
SOA x F	0,34	0,57	1,59	0,22
H x M x SOA	0,00	0,97	0,11	0,74
H x M x F	3,26	0,085	0,01	0,94
H x SOA x F	0,69	0,42	2,59	0,12
M x SOA x F	0,19	0,67	0,00	0,95
H x M x SOA x F	1,88	0,19	0,16	0,70

Tab. 3.6: F-Werte und ihre p-Werte aus der Varianzanalyse der N1-Amplitude für Mutationsträger gegen altersgleiche Kontrollen. In der Spalte „Effekte mit Gruppe“ sind (außer in der ersten Zeile) die Wechselwirkungen des jeweiligen Faktors mit Gruppe eingetragen, z.B. in der Zeile „Hemisphäre“ die Wechselwirkung „Hemisphäre x Gruppe“. Freiheitsgrade des F-Werts sind für alle Effekte 1,21. Wenn $p \leq 0,05$, sind F- und p-Wert fett gedruckt.

der altersgleichen Kontrollen (Hemisphäre x Gruppe $F = 5,78$, $p = 0,026$) die N1 tendenziell größer an der rechten als an der linken Hemisphäre ($F = 4,38$, $p = 0,06$), bei den Mutationsträgern gab es diese Tendenz nicht ($F = 1,71$, $p = 0,22$). Daher tendierte die N1 bei separater Analyse der rechten Hemisphäre dazu, bei der Gruppe der altersgleichen Kontrollen größer als bei Mutationsträgern zu werden ($F = 3,41$, $p = 0,08$), nicht jedoch an der linken Hemisphäre ($F = 0,71$, $p = 0,41$).

Der Effekt von Maske x SOA x Gruppe ($F = 4,56$, $p = 0,045$; s. dazu Abbildung 3.10) zeigte zunächst einmal, dass die im vorigen Abschnitt beschriebene Wechselwirkung von Maske x SOA nur bei der Gruppe der altersgleichen Kontrollen signifikant war ($F = 47,71$, $p < 0,001$), nicht bei den Mutationsträgern ($F = 2,54$, $p = 0,14$). Jedoch zeigt eine nähere Betrachtung, dass SOA 100 mit Maske bei beiden Gruppen die kleinsten Amplituden produzierte. Der Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Abbildung 3.10) bestand offensichtlich darin, dass die Effekte von Maske und SOA bei den Mutationsträgern additiv waren (kleinere N1 bei maskierten als bei unmaskierten Flankierreizen, kleinere N1 ohne als mit Target-Stimulus – SOA 100 vs. SOA 0), bei den altersgleichen Kontrollen dagegen der SOA-Effekt, also das Vorhandensein des Target-Stimulus, nicht allein ausschlaggebend war, sondern es reichte schon für die N1-Erhöhung, wenn die Flankierreize unmaskiert waren. In dieser Bedingung – SOA 100 ohne Maske – entstand dadurch die Tendenz zu einem Gruppenunterschied ($F = 3,06$, $p = 0,095$), mit kleineren Amplituden für die Mutationsträger; dies wurde in dieser Bedingung signifikant, wenn nur die rechte Hemisphäre (PO8) betrachtet wurde ($F = 5,20$, $p = 0,033$).

Um zu prüfen, ob sich die Mutationsträger oder die Gruppe der altersgleichen Kontrollen anders als üblich verhielten, wurde jede Gruppe mit der Gruppe der Studenten verglichen. Tabelle 3.7 zeigt die Ergebnisse der Varianzanalyse über die Daten der Mutationsträger

und der Studenten, Tabelle 3.8 die Ergebnisse der Varianzanalyse über die Daten der altersgleichen Kontrollen und der Studenten.

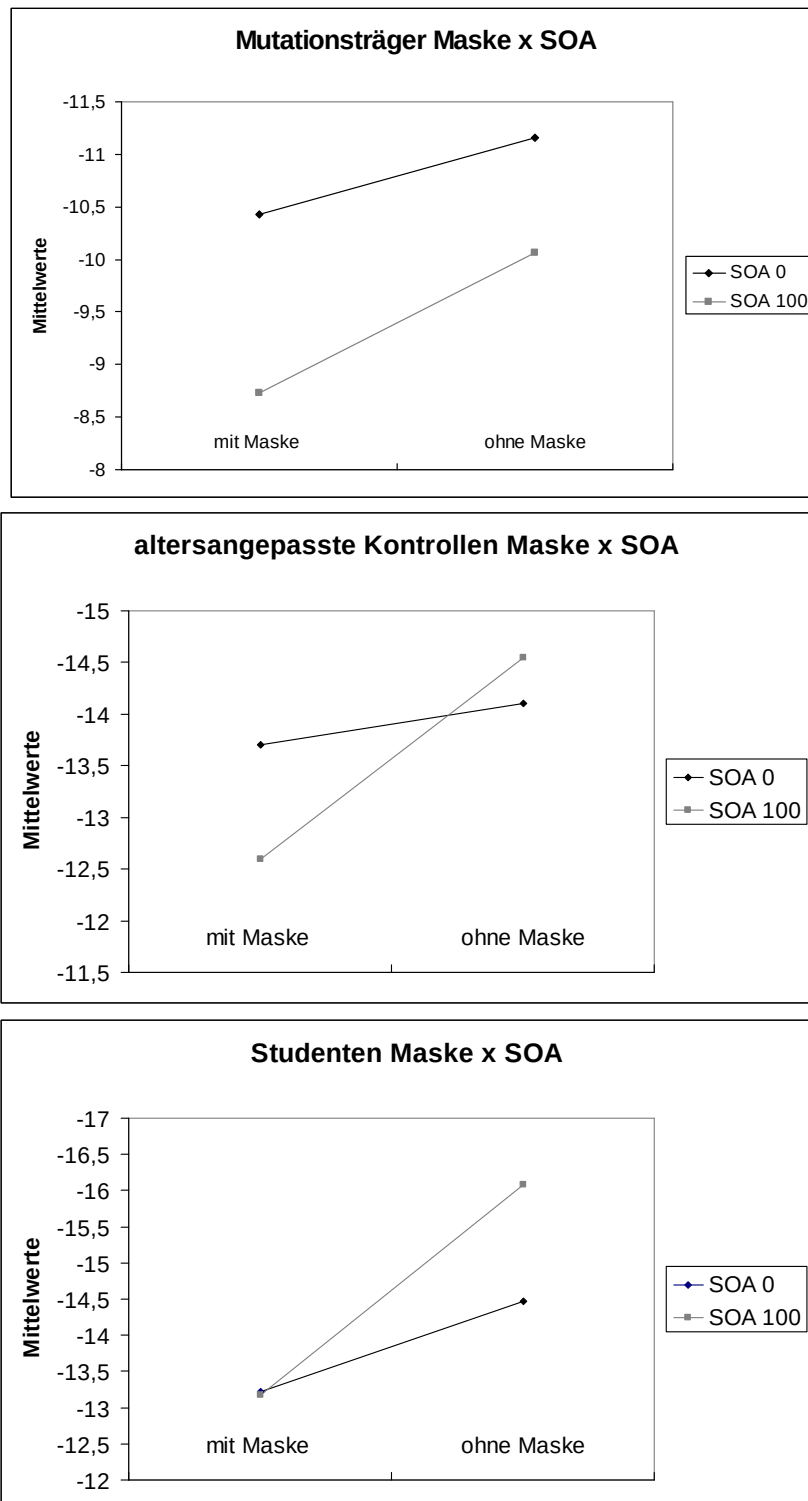


Abb. 3.10: Maske x SOA bei den Mutationsträgern, altersgleichen Kontrollen und Studenten

Faktor	Effekte		Effekte mit Gruppe	
	F	P	F	P
Haupteffekt von <u>G</u> ruppe			4,09	0,056
<u>H</u> emisphäre	1,07	0,31	5,70	0,026
<u>M</u> aske	19,67	<0,001	2,20	0,15
<u>SOA</u>	0,52	0,48	6,53	0,018
<u>F</u> lankierreiz	0,02	0,88	0,04	0,85
H x M	0,41	0,52	0,01	0,91
H x SOA	0,92	0,35	2,70	0,12
H x F	0,01	0,93	0,06	0,81
M x SOA	13,58	0,001	2,85	0,11
M x F	1,29	0,27	0,10	0,76
SOA x F	0,22	0,65	4,60	0,044
H x M x SOA	0,56	0,46	1,05	0,32
H x M x F	0,02	0,88	0,81	0,38
H x SOA x F	0,30	0,59	4,43	0,048
M x SOA x F	0,65	0,43	1,39	0,25
H x M x SOA x F	0,50	0,49	0,02	0,90

Tab. 3.7: F-Werte und ihre p-Werte aus der Varianzanalyse der N1-Amplitude für Mutationsträger gegen die Gruppe der Studenten. Freiheitsgrade des F-Werts sind für alle Effekte 1,21. Ansonsten trifft die Legende der Tabelle 3.6 auch hier zu.

Faktor	Effekte		Effekte mit Gruppe	
	F	P	F	P
Haupteffekt von <u>G</u> ruppe			0,03	0,86
<u>H</u> emisphäre	8,61	0,008	0,03	0,87
<u>M</u> aske	19,80	<0,001	1,53	0,22
<u>S</u> OA	0,32	0,58	2,00	0,17
<u>F</u> lankierreiz	0,04	0,85	0,02	0,88
H x M	0,04	0,85	1,03	0,32
H x SOA	0,49	0,49	0,09	0,77
H x F	0,12	0,74	0,04	0,85
M x SOA	37,71	<0,001	0,04	0,84
M x F	0,13	0,72	1,47	0,24
SOA x F	5,06	0,035	1,91	0,18
H x M x SOA	1,15	0,30	0,52	0,48
H x M x F	0,05	0,83	1,09	0,31
H x SOA x F	2,31	0,14	1,08	0,31
M x SOA x F	0,37	0,55	1,04	0,32
H x M x SOA x F	2,19	0,15	0,45	0,51

Tab. 3.8: F-Werte und ihre p-Werte aus der Varianzanalyse der N1-Amplitude für Nicht-Mutationsträger gegen die Gruppe der Studenten. Freiheitsgrade des F-Werts sind für alle Effekte 1,22. Ansonsten trifft die Legende der Tabelle 3.6 auch hier zu.

Vergleich Mutationsträger und Studenten

Mutationsträger unterschieden sich von den Studenten in einigen Effekten. Wie beim Vergleich von Mutationsträgern und altersgleichen Kontrollen gab es auch hier die Wechselwirkung Hemisphäre x Gruppe ($F = 5,70$, $p = 0,026$), weil es in der Gruppe der Studenten eine Tendenz für Amplitudenvergrößerung der N1 an der rechten gegenüber der linken Hemisphäre gab ($F = 4,25$, $p = 0,06$), bei den Mutationsträgern nicht (s.o.). Daher hatten die Studenten bei separater Analyse der rechten Hemisphäre größere N1-Amplituden als die Mutationsträger ($F = 6,14$, $p = 0,02$), nicht bei Analyse der linken Hemisphäre ($F = 1,98$, $p = 0,17$). Der Effekt von SOA x Gruppe ($F = 6,53$, $p = 0,018$) drückte aus, dass die N1 bei den Mutationsträgern eine Tendenz hatte, bei SOA 100 kleiner zu sein als bei SOA 0 ($F = 3,72$, $p = 0,08$), bei den Studenten nicht, der Tendenz nach sogar in Gegenrichtung ($F = 2,69$, $p = 0,13$). Daher unterschieden sich die Gruppen bei separater Analyse von SOA 100, mit größerer N1 der Studenten als der Mutationsträger ($F = 6,73$, $p = 0,017$), nicht aber bei SOA 0 ($F = 1,99$, $p = 0,17$). Dieser Effekt drückt offenbar etwas Ähnliches aus wie die dreifache Wechselwirkung SOA x Maske x Gruppe in der Analyse von Mutationsträgern vs. altersgleiche Kontrollen: Dort lag der Unterschied zum großen Teil darin begründet, dass die Mutationsträger den SOA-Effekt hatten, zu dem sich der Effekt von Maske addierte, während die altersgleichen Kontrollen diesen Effekt von SOA nicht zeigten. Diese dreifache Wechselwirkung wurde hier nicht signifikant ($F = 2,85$, $p = 0,11$), obwohl bei separater Analyse der Gruppen der Effekt von Maske x SOA bei den Studenten deutlich war ($F = 12,33$, $p = 0,005$), bei den Mutationsträgern aber (wie oben erwähnt) nicht signifikant war.

Die Effekte von SOA x Flankierreiz x Gruppe ($F = 4,60$, $p = 0,044$) und Hemisphäre x SOA x Flankierreiz x Gruppe ($F = 4,43$, $p = 0,048$) wurden nicht näher analysiert, da dies keine Entsprechung in der Analyse der Mutationsträger vs. altersgleiche Kontrollen hatte.

Vergleich altersgleiche Kontrollen und Studenten

Die altersgleichen Kontrollen unterschieden sich von den Studenten in keinem Effekt.

3.4.2 N1-Latenz

Gruppenunabhängige Effekte

Kein Effekt war mit $p < 0,05$ signifikant. Die mittlere Latenz der N1 lag bei 137 ms nach Ende der Flankierreize.

Vergleich Mutationsträger und altersgleiche Kontrollen

Es zeigten sich auch keine Effekte des Faktors Gruppe. Der Unterschied von 8 ms zwischen den Gipfellatenzen der Mutationsträger und der altersgleichen Kontrollen (133 ms vs. 141 ms) war weit entfernt von statistischer Signifikanz ($F = 2,01$, $p = 0,17$).

Vergleich Mutationsträger und Studenten

Im Vergleich der Mutationsträger mit den Studenten zeigte sich eine spätere Gipfellatenz der N1 bei den Studenten als bei den Mutationsträgern (143 ms vs. 133 ms; Gruppe: $F = 5,19$, $p = 0,033$). Dies ist zum Teil vermutlich damit zu begründen, dass der Anstieg

der N1 bei den Studenten wegen der größeren Amplitude mehr Zeit brauchte, um seinen Gipfel zu erreichen. Es trat auch eine komplexe Wechselwirkung der Gruppenfaktoren auf: Hemisphäre x Maske x SOA x Gruppe, $F = 7,06$, $p = 0,015$.

Vergleich altersgleiche Kontrollen und Studenten

Im Vergleich der altersgleichen Kontrollen mit den Studenten unterschieden sich die N1-Latenzen der beiden Gruppen global nicht (143 ms vs. 140 ms; Gruppe: $F = 0,29$, $p = 0,59$). Da die Gruppe der altersgleichen Kontrollen ähnlich große Amplituden hatte wie die Studenten, stützt das die Interpretation, dass die spätere Latenz der Studenten im Vergleich zu den Mutationsträgern eine Folge ihrer größeren Amplitude war. Wieder trat eine komplexe Wechselwirkung des Gruppenfaktors auf: Hemisphäre x Maske x SOA x Gruppe, $F = 4,49$, $p = 0,046$.

Da keine Hypothesen zum Verhalten der N1-Latenz aufgestellt worden waren und da diese Wechselwirkung nur beim Vergleich der Studenten mit den beiden älteren Gruppen auftraten, nicht aber beim Vergleich der beiden im Mittelpunkt der Arbeit stehenden Gruppen zueinander, werden diese signifikanten Wechselwirkungen hier nicht näher betrachtet.

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, bei Personen mit einer PINK1-Mutation in einer experimentellen Situation das äußere Verhalten und interne, im handmotorischen und visuellen Kortex ablaufende Prozesse zu untersuchen. Da solche Personen mit großer Wahrscheinlichkeit an einem Parkinson-Syndrom erkranken werden und da anzunehmen ist, dass pathophysiologische Prozesse bereits im subklinischen Stadium ablaufen, bot sich somit die Möglichkeit, in einem klinisch inapparenten Stadium zu untersuchen, ob bereits Veränderungen vorliegen, die entweder für an M. Parkinson Erkrankte typisch sind oder die als Kompensation gegen solche Parkinson-typische Veränderungen interpretierbar sind.

Untersucht wurde das Verhalten in einer einfachen Wahl-Reaktionsaufgabe – linker/rechter Tastendruck gemäß der Richtung der in Bildschirmmitte gezeigten Pfeilspitze –, die dadurch kompliziert wurde, dass zusätzlich zum wichtigen Reiz in Bildschirmmitte auch unwichtige, potentiell störende Pfeile links und rechts von der Bildschirmmitte gezeigt wurden. Für solche störenden Informationen sind Patienten mit M. Parkinson anfälliger als Gesunde (Praagstra et al., 1998; Praagstra und Plat, 2001; Seiss und Praagstra, 2004).

4.1 Zusammensetzung der Stichproben

Die Personen mit PINK1-Mutation waren Mitglieder einer Familie, von denen sich insgesamt 27 im Rahmen dieser Arbeit untersuchen ließen: Vier der fünf Geschwister aus der älteren Generation hatten Symptome eines Parkinson-Syndroms, und von den 23 Mitgliedern der zweiten Generation hatten elf Personen die PINK1-Mutation, zwölf hatten

sie nicht. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren sowohl die Probanden als auch die Untersucher vollständig uninformatiert über das individuelle Vorliegen der Mutation. Von daher erschien der Vergleich zwischen Mutationsträgern und Nicht-Mutationsträgern in idealer Weise geeignet, um die Effekte der Mutation herauszuarbeiten, als einzigem Unterschied zwischen zwei aktuell symptomfreien Gruppen mit vergleichbarem Alter, vergleichbarem Anteil der beiden Geschlechter und vergleichbarem soziokulturellen Hintergrund. Jedoch zeigte sich im Nachhinein, dass die beiden Gruppen einige relevante Unterschiede aufwiesen.

Erstens zeigte ein Teil der Mutationsträger bereits leichte Symptome eines Parkinson-Syndroms. Diese Symptome waren den Betroffenen bis zum Zeitpunkt der Untersuchung nach eigener Angabe nicht aufgefallen oder nicht als krankheitswertig betrachtet worden. Ideal wäre es sicherlich gewesen, einen vollständig subklinischen Prozess zu untersuchen. Das Vorliegen der leichten Symptomatik nimmt dieser Untersuchung etwas von diesem eleganten Ansatz. Jedoch sind die Implikationen nicht unbedingt negativ. Man kann annehmen, dass die Mutationsträger durch das Vorliegen der Symptome offen erkrankten Personen ähnlicher werden. Man kann aber auch annehmen, dass das Vorliegen der Symptome bei subjektiv weitgehender Beschwerdefreiheit tatsächlich die vermuteten kompensatorischen Prozesse auslöste, durch welche die Beschwerdefreiheit bestehen blieb. Beide Alternativen sind möglich. Letztlich bedeutet dies, dass die Situation der Mutationsträger durch die leichte Symptomatik stärker labilisiert ist als zu erwarten war, was für den Erfolg der Studie günstig sein kann, da Kompensationsverhalten möglicherweise mehr erforderlich wird. Es stellt sich in diesem Zusammenhang auch die Frage nach der genauen Bedeutung von „subklinischer“ Symptomatik. Bekannt ist der Fall des britischen Fußballnationalspielers Kennedy, der später an M. Parkinson erkrankte und bei dem in älteren Fernsehaufnahmen seiner Fußballspiele bereits eine Minderbewegung eines Arms beim Laufen diagnostiziert werden kann. Von daher ist einleuchtend, dass bei

sehr genauer Untersuchung mit größerer Wahrscheinlichkeit auch bei funktionell Gesunden etwas Auffälliges gefunden werden kann und es keine diskrete Grenze zwischen Gesundheit und Krankheit gibt, sondern ein kontinuierlicher Verlauf besteht.

Problematischer erscheinen daher Unterschiede zwischen den Gruppen, die zunächst nichts mit dem Vorliegen eines Parkinson-Syndroms zu tun haben. Zwei Befunde sind hier relevant: Zum einen zeigten drei Mitglieder der Gruppe der Mutationsträger psychiatrische Auffälligkeiten, insbesondere zeigten zwei dieser drei Probanden Symptome zwanghaften Verhaltens. Dies wird bei der Einordnung der Ergebnisse zu berücksichtigen sein. Zum anderen – anscheinend zufälligerweise – litten vier Nicht-Mutationsträger an Schilddrüsenunterfunktion. Dies kann sich auf kognitive Leistungen und ereignisbezogene Potentiale niederschlagen im Sinne einer allgemeinen Verlangsamung und einer damit einhergehenden Verzögerung der Latenzen von ERP-Komponenten (Münte et al., 2004; Ozata et al., 1997; Tutuncu et al., 2004). Die Betroffenen substituierten das fehlende Hormon durch Medikation. Aber die Möglichkeit einer Verlangsamung wird bei der Diskussion der Ergebnisse ebenfalls zu berücksichtigen sein.

4.2 Experimentelles Paradigma

Das hier verwendete experimentelle Paradigma war eine Mischung aus zwei experimentellen Ansätzen, die beide sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der Forschung zu M. Parkinson bisher getrennt Verwendung gefunden hatten.

Der eine Ansatz ist die Flankierreizaufgabe nach Eriksen mit Pfeilen als Ziel- und Flankierreizen (in der Grundlagenforschung z.B. bei Wascher et al., 1999; Mattler, 2003). Die flankierenden Reize sind in diesen Arbeiten gut sichtbar; sie werden zwar nur kurz dargeboten, aber nicht von einem folgenden Reiz „maskiert“. Der zentrale Befund dieser

Arbeiten ist, dass Reaktionen verzögert und vermehrt fehlerhaft sind, wenn die flankierenden Reize in Gegenrichtung zum Zielreiz zeigen, insbesondere wenn sie ca. 100 ms vor dem Zielreiz kommen. Dies zeigte sich insbesondere auch – sogar mehr als bei Gesunden – bei Patienten mit M. Parkinson (Praagstra et al., 1998). Der Effekt kommt offenbar dadurch zustande, dass es den Probanden unmöglich ist, ihre Aufmerksamkeit so stark räumlich und zeitlich zu fokussieren, dass nur der Zielreiz die Reaktionen aktiviert (Hommel, 1995); vielmehr wird eine solche Aktivierung der motorischen Reaktion auch durch die flankierenden Reize bewirkt. Der größere Effekt bei Patienten mit M. Parkinson zeigt demnach an, dass diese Fokussierung noch unvollkommener gelingt.

Der andere Ansatz ist die Vorgabe *maskierter* Pfeile als „Bahnungsreize“ (in der Grundlagenforschung z.B. Eimer und Schlaghecken, 1998; Schlaghecken und Eimer, 2002; Praagstra und Seiss, 2005). Der zentrale Befund dieser Arbeiten an jungen Erwachsenen ist, dass Reaktionen verzögert und vermehrt fehlerhaft sind, wenn die flankierenden Reize in gleiche Richtung wie der Zielreiz zeigen, insbesondere wenn sie ca. 100 ms vor dem Zielreiz kommen. Dieser Effekt war bei Patienten mit M. Parkinson abgeschwächt (Seiss und Praagstra, 2004). Der Effekt kommt offenbar im Wesentlichen dadurch zustande, dass die Maske den Probanden signalisiert, dass die durch die Bahnungsreize ausgelöste Aktivierung unangebracht war und beendet werden sollte (Schlaghecken und Eimer, 2006; Lleras und Enns, 2006; Jaśkowski, 2006), zusätzlich bei Verwendung von Pfeilen mit überlagerten Pfeilen als Maske (wie in dieser Arbeit) dadurch, dass das in der Maske gegenüber dem Bahnungsreiz neue Element die ihm zugeordnete alternative Reaktion aktiviert (Verleger et al., 2004; Lleras und Enns, 2004). Der abgeschwächte Effekt bei Patienten mit M. Parkinson könnte demnach anzeigen, dass die Hemmung der aktivierten Reaktion bei ihnen unvollkommener gelingt (Seiss und Praagstra, 2004). Jedoch wurde diese Interpretation in einer Folgeuntersuchung, in der die Reizabstände zwischen Bahnungs- und Zielreiz in kleineren Stufen variiert wurde,

zurückgenommen (Seiss und Praamstra, 2006). Denn die Verzögerung durch inkompatible maskierte Reize wurde bei beiden Gruppen, Patienten wie Kontrollgruppe, mit wachsendem Reizabstand (von 0 ms bis 200 ms) in gleichem Ausmaß immer geringer und war aber generell – konstant über alle Reizabstände – bei den Patienten etwas größer als bei der Kontrollgruppe. Dadurch – nicht wegen einer bei großen Reizabständen speziell fehlenden Hemmung – blieb die Verzögerung durch inkompatible Reize bei großem Reizabstand bei den Patienten in geringem Umfang erhalten, während sie bei der Kontrollgruppe ins Gegenteil umschlug. Demnach entsteht die abgeschwächte Umkehr des Effekts bei Patienten mit M. Parkinson dadurch, dass der störende Effekt der Bahnungsreize von vorneherein etwas stärker ist, er hat also vermutlich die gleiche Ursache wie der beschriebene größere Effekt von unmaskierten Flankierreizen.

Hier wurden nun beide Paradigmen kombiniert; Durchgänge mit maskierten und unmaskierten Flankierreizen wechselten zufällig ab, ebenso wie die Abstände zwischen Flankierreizen und Zielreiz (0 ms oder 100 ms). Betrachtet man die Ergebnisse der Studenten, so sind im Wesentlichen die Befunde aus den Durchgängen ohne Maskierung in guter Übereinstimmung mit den früheren Arbeiten zu Flankierreizen und die Befunde aus den Durchgängen mit Maskierung ebenso in guter Übereinstimmung mit den früheren Arbeiten zu inverser Bahnung nach Maskierung.

Im Detail, für Durchgänge ohne Maskierung: Die hohe Fehlerquote der Studenten bei SOA 100 ohne Maske (19 %) ist in guter Übereinstimmung mit dem von Mattler (2003) berichteten Wert (17 %) und die Differenz der Reaktionszeiten (inkompatibel – kompatibel) liegt mit 110 ms immerhin in einem ähnlichen Bereich wie die ca. 80 ms bei Mattler (2003; Block mit SOA 100) und bei Wascher et al. (1999). Es war gar nicht so unwahrscheinlich, dass es leichte Verschiebungen der Effekte durch die Mischung mit anderen Reizbedingungen geben würde. Denn das Ausmaß positiver Bahnung durch unmaskierte Flankierreize bei einem gegebenen SOA (wie hier bei SOA 0 ohne Maske

oder bei SOA 100 ohne Maske) wurde bei Mattler (2003) reduziert, wenn die SOAs über die Durchgänge in Zufallsfolge variierten, verglichen mit konstanter Verwendung eines SOAs innerhalb eines ganzen Versuchsblocks; allerdings könnte dies daran gelegen haben, dass nicht wie hier nur 0 ms und 100 ms verwendet wurden, sondern auch ein SOA von 400 ms.

Für Durchgänge mit Maskierung: Für SOA 100 mit Maske lag die Differenz der Reaktionszeiten (kompatibel/inkompatibel) der Studenten mit 33 ms und der Fehler mit 3.0 % durchaus in einem ähnlichen Bereich wie zum Beispiel bei Eimer und Schlaghecken (1998; 53 ms und ca. 6 %), Eimer (1999; 37 ms und ca. 8 %), Verleger et al. (2004; 32 ms und ca. 3 %). Auch hier wären Verschiebungen der Effekte durch die Mischung mit anderen Reizbedingungen durchaus denkbar. Denn, wie Verleger et al. (2004) zeigten, kann das Ausmaß positiver Bahnung durch maskierte Reize (wie hier bei SOA 0 mit Maske) ansteigen, wenn diese Reizkombination im gleichen Block präsentiert wird, in dem eine andere Reizkombination inverse Bahnung bewirkt (wie hier SOA 100 mit Maske), und kann abnehmen, wenn in anderen Durchgängen durch unmaskierte Reize massive positive Bahnung ausgelöst wird (wie hier durch SOA 100 ohne Maske).

Ob diese Kontext-Effekte durch die Kombination der verschiedenen Maskenbedingungen (mit vs. ohne Maske) und Reizabstände (0 ms vs. 100 ms) einen Einfluss hatten, ist letztlich nicht eindeutig zu entscheiden; dazu hätte man diese Bedingungen zum Vergleich jeweils einzeln in einem Block darbieten müssen. Jedenfalls lagen die Effekte in den Bereichen, die sich in der Literatur bei einheitlicher Darbietung der jeweiligen Bedingung findet.

4.3 Gruppenunterschiede im Verhalten

Die Mutationsträger zeigten inverse Bahnung der Reaktionszeiten bei maskierten Flankierreize nicht nur – wie die Kontrollgruppe –, wenn diese Reize dem Zielreiz 100 ms vorausgingen, sondern auch – im Gegensatz zur Kontrollgruppe –, wenn sie zeitgleich mit dem Zielreiz auftraten. Dies könnte bedeuten, dass bei den Mutationsträgern eine stärkere oder schneller wirkende Hemmung ihrer unangebrachten Reaktionstendenzen auftrat. Alternativ könnte es bedeuten, dass die Aktivierung durch die Bahnungsreize von vorneherein bei den Mutationsträgern schwächer war, daher bei gleichem Ausmaß von Hemmung wie in der Kontrollgruppe die Hemmung stärker als die vorangegangene Aktivierung war und dadurch inverse Bahnung entstand. Gemäß letzterer These der von vorneherein schwächeren Aktivierung müssten die Effekte *unmaskierter* Flankierreize bei den Mutationsträgern kleiner sein als bei der Kontrollgruppe. Dies war zwar im Mittelwert der Fall (s. Tabelle 3.2: 125 ms vs. 157 ms bei SOA 100 ohne Maske, 28 ms vs. 35 ms bei SOA 0 ohne Maske), war aber wegen der großen interindividuellen Streuung nicht signifikant. Von daher bleiben beide Alternativen möglich.

Auffälligerweise induzierten die Flankierreize tendenziell bei den Mutationsträgern auch weniger Fehler als in der Kontrollgruppe, am auffälligsten (Abb. 3.2) bei SOA 100 ohne Maske, dann auch bei SOA 0 mit Maske, also in der Bedingung, in der auch der gerade beschriebene Effekt auf die Reaktionszeiten nachweisbar war. Fehler werden im Wesentlichen durch den störenden Einfluss der Flankierreize induziert. Die geringere Fehlerzahl der Mutationsträger sowohl bei unmaskierten als auch bei maskierten Flankierreizen spricht dafür, dass die Aktivierung durch die Flankierreize von vorneherein bei den Mutationsträgern geringer war.

Die geringere Anfälligkeit der Mutationsträger auf störende Reize ist genau entgegengesetzt der oben dargestellten, in der Literatur (Praagstra et al., 1998; Praagstra und Plat, 2001; Seiss und Praagstra, 2006) beschriebenen vergrößerten Anfälligkeit von Patienten mit M. Parkinson auf störende Aktivierung ihrer Motorik. Es ist also nicht das eingetreten, was durch das Auftreten minimaler Parkinson-Symptomatik bei den Mutationsträgern zu befürchten gewesen wäre (s. oben, 4.1), dass die Mutationsträger sich bereits wie Patienten mit M. Parkinson verhalten würden. Vielmehr liegt es nahe, diese dem M. Parkinson gerade entgegengesetzte Verhaltenstendenz als einen Kompensationsmechanismus aufzufassen.

Zu diskutieren ist allerdings noch, ob dieser Unterschied zwischen den Mutationsträgern und ihrer Kontrollgruppe eine Folge der beiden anderen systematischen Unterschiede (s. oben, 4.1) zwischen den Gruppen sein könnte, nämlich dem vermehrten Vorkommen von psychiatrischer Symptomatik in der Kontrollgruppe oder der Schilddrüsenunterfunktion bei der Kontrollgruppe. Die Schilddrüsenunterfunktion würde erwarten lassen, dass die Kontrollgruppe generell verlangsamt war. Dies war nicht der Fall; vielmehr reagierte die Kontrollgruppe im Mittelwert sogar etwas schneller als die Mutationsträger (Abb. 3.1 und Tab. 3.2). Auch zeigte sich eindrücklich beim Vergleich jeder dieser beiden Gruppen zu den Studenten, dass es die Mutationsträger waren, die sich in den hier genannten Besonderheiten der Wirkung der Flankierreize von den Studenten unterschieden, nicht die Kontrollgruppe. Daher lässt sich folgern, dass die Schilddrüsenunterfunktion von vier der zwölf Mitglieder der Kontrollgruppe keine wesentliche Rolle spielte. Anders sieht es allerdings für das Vorkommen psychiatrischer Symptomatik bei der Kontrollgruppe aus. Verminderter Einfluss von störenden, irrelevanten Reizen könnte genau ein Symptom von zwanghaftem Verhalten sein. Allerdings zeigte sich ein solcher Unterschied nicht in einer Reihe von Arbeiten, in denen tatsächlich Patienten mit psychiatrisch auffälliger Zwangssymptomatik mit gesunden Personen verglichen wurden: Die Verhaltensparameter

unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen (Towey et al., 1994; Gehring et al., 2000) – sogar nicht in einer Aufgabe mit Flankierreizen (Ruchow et al., 2005). Von daher lässt sich mit aller Vorsicht schlussfolgern, dass der Unterschied zwischen Mutationsträgern und der Kontrollgruppe wahrscheinlich nicht durch die psychiatrischen Auffälligkeiten der Mutationsträger zustande kam. Allerdings (nicht im Ergebnisteil berichtet) wurden die beiden Effekt-Tendenzen – bei Reaktionszeiten und bei Fehlern – schwächer, wenn die zwei Mutationsträger mit Zwangssymptomatik aus der Analyse herausgenommen wurden.

4.3 Gruppenunterschiede in EEG-Potentialen

Die Verhaltensdaten legen nahe, dass die Aktivierung einer Handlungstendenz durch die flankierenden Reize bei den Mutationsträgern von vorneherein geringer war. Die Fragen bei der Bewertung der EEG-Potentiale waren nun erstens, ob sich diese Annahme bestätigen ließ, und zweitens, ob diese Potentiale darüber hinaus einen Hinweis geben, wie die Mutationsträger diese geringere Anfälligkeit gegenüber den störenden Flankierreizen bewerkstelligen.

Die Betrachtung der LRPs über dem motorischen Kortex bestätigte eindrücklich die aus den Verhaltensdaten gefolgerte geringere Aktivierung durch Flankierreize mit deutlich signifikanten Effekten (225–300 ms, Effekt $F \times G$ in Abb. 3.4). Dieser Effekt – wie die Verhaltensdaten – ist dem Effekt von störenden Einflüssen auf das LRP bei Patienten mit M. Parkinson entgegengesetzt, denn dort zeigte sich eine größere Aktivierung des LRP durch störende Einflüsse als bei gesunden Personen (Praamstra et al., 1998; Praamstra und Plat, 2001).

Erwähnt werden muss noch der zweite Gruppenunterschied im LRP (größere Amplituden der Kontrollgruppe 400–500 ms bei kongruenten Reizen mit Maske als ohne Maske, kein solcher Effekt bei den Mutationsträgern); dafür fand sich keine überzeugende Erklärung.

Die Betrachtung der LRPs am motorischen Kortex ergaben im Wesentlichen eine Bestätigung der Verhaltensbefunde. Die Betrachtung der durch die Flankier- und Zielreize evozierten N1-Komponente der Potentiale am visuellen Kortex zeigte darüber hinaus aber einen möglichen Mechanismus auf. Generell hatte die Kontrollgruppe über dem rechten visuellen Kortex eine höhere N1-Amplitude, und dies traf insbesondere auf die Bedingung SOA 100 ohne Maske zu; in dieser Bedingung wurde die N1 nur von den Flankierreizen ausgelöst, nicht vom Zielreiz (dieser erschien ja erst später, im Gegensatz zu SOA 0, wo Flankier- und Zielreize gleichzeitig erschienen), und die Flankierreize waren deutlich sichtbar (im Gegensatz zu SOA 100 mit Maske). Diese deutlich sichtbaren, eindeutig irrelevanten Reize wurden also von den Gruppen unterschiedlich behandelt: Sie lösten kleinere N1 bei den Mutationsträgern aus. Die N1-Komponente drückt Reorientierung und Zuwendung räumlicher Aufmerksamkeit aus (Hopf et al., 2002; Luck et al., 1990; Vogel und Luck, 2000). Daher lässt sich ihre Reduktion bei den Mutationsträgern auf die eindeutig irrelevanten Flankierreize bei SOA 100 ohne Maske so deuten, dass die Mutationsträger bereits ihre Wahrnehmung und Aufmerksamkeitszuwendung dieser irrelevanten Reize abschirmen. Dies lässt sich ohne weiteres als Ausdruck einer Kompensationsstrategie ansehen.

Von großem Interesse ist auch, dass die Gruppenunterschiede im LRP und tendenziell auch auf die N1 signifikant blieben, wenn die zwei Mutationsträger mit Zwangssymptomatik aus der Analyse herausgenommen wurden (nicht im Ergebnisteil berichtet). Die EEG-Resultate erwiesen sich somit als einheitlicher in Richtung einer Besonderheit der Mutationsträger als das offen sichtbare Verhalten.

Somit erbrachte diese Untersuchung Belege für eine geringere Wirkung störender Einflüsse auf die Reaktionen und motorische Aktivierung von PINK1-Mutationsträgern und erbrachte auch einen Hinweis dafür, wie die Mutationsträger dies erreichen, nämlich durch eine stärkere Fokussierung ihrer Wahrnehmung. Dies erscheint durchaus als eine Kompensationsstrategie.

Zur sicheren Einordnung dieses Befundes wird es sinnvoll sein, auch noch an einer Gruppe wirklich an M. Parkinson Erkrankter zu zeigen, dass die in der Literatur berichtete Überempfindlichkeit solcher Patienten auf störende Einflüsse auch unter unseren Laborbedingungen zu erhalten ist. Dies wird in einer an diese Arbeit anschließenden Doktorarbeit gegenwärtig untersucht.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit untersuchten wir die mit der Parkinsonschen Erkrankung einhergehende übermäßige Ablenkbarkeit durch störende Einflüsse bei einer Familie, in der eine genetische Mutation vorhanden ist, die für M. Parkinson prädisponiert („PINK1“). Kernfrage war, ob eine solche Ablenkbarkeit auch bei Personen mit der Mutation nachweisbar ist, oder ob solche Personen vielleicht einen Mechanismus aufgebaut haben, um subklinische Zeichen erhöhter Ablenkbarkeit zu kompensieren. Wir untersuchten asymptotische Mutationsträger mit einer Mischung der Paradigmen von Eimer und Eriksen und verglichen sie mit altersgleichen Kontrollen und Studenten.

Bei den *Reaktionszeiten* zeigte sich, dass maskierte Flanker nur bei Mutationsträgern bereits bei SOA 0 invers bahnen, d.h., dass Mutationsträger im Vergleich zu den anderen Gruppen bei inkompatiblen Bedingungen schneller als bei kompatiblen Bedingungen reagierten. Bei SOA 100 mit Maske zeigten alle Gruppen den Effekt der inversen Bahnung.

Bei den *Fehlerraten* machte die Gruppe der Mutationsträger tendenziell weniger Fehler bei SOA 100 ohne Maske und bei SOA 0 mit Maske als die Gruppe der altersgleichen Kontrollen und die der Studenten.

Bei Betrachtung des *LRPs* fanden wir heraus, dass sowohl die Amplitude als auch der Effekt der Flankierreize bei Mutationsträgern im Vergleich zu den anderen Gruppen im Mittel kleiner war.

Beim Vergleich der *VEPs* zeigte sich, dass bei den altersgleichen Kontrollen die N1 tendenziell größer an der rechten als an der linken Hemisphäre war, bei den Mutationsträgern gab es diese Tendenz nicht.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich, dass störende Einflüsse bei PINK1-Mutationsträgern einen geringeren Einfluss auf die Reaktionen und motorische

Aktivierung haben, was durch eine stärkere Fokussierung der Wahrnehmung erreicht wird. Dies kann als Kompensationsstrategie bei den durch M. Parkinson verursachten Veränderungen gedeutet werden.

6 Literaturverzeichnis

- Abdelgabar A, Sharma J: Sleep disorders in Parkinson's disease. *Int J Clin Pract.*; 57(9): 781–7 (2003)
- Coles MG, Gratton G, Bashore TR, Eriksen CW, Donchin E.: A psychophysiological investigation of the continuous flow model of human information processing. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 11(5): 529–53 (1985)
- Coles MG: Modern mind-brain reading: psychophysiology, physiology, and cognition. *Psychophysiology* 26(3): 251–69 (1989)
- Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D.: Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 22; 62(12): 2171–5 (2004)
- Eimer M, Schlaghecken F: Effects of masked stimuli on motor activation: behavioral and electrophysiological evidence. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance* 24: 1737–1747 (1998)
- Eriksen BA und Eriksen CA: Effects of noise letters upon the identification of target letter in visual search. *Perception and Psychophysics*, 16, 143–149 (1974)
- Flowers JH: Priming effects in perceptual classification. *Percept Psychophys.* 47(2): 135–48 (1990)
- Gasser T.: Genetics of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 18(4): 363–9 (2005)
- Gehring WJ, Himle J, Nisenson LG: Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Science* 11: 1–6 (2000)
- Hatano Y, Li Y, Sato K, Asakawa S, Yamamura Y, Tomiyama H, Yoshino H, Asahina M, Kobayashi S, Hassin-Baer S, Lu CS, Ng AR, Rosales RL, Shimizu N, Toda T, Mizuno Y, Hattori N.: Novel PINK1 mutations in early-onset parkinsonism. *Ann Neurol.* 56(3):

424–7 (2004)

- Hedrich K, Hagenah J, Djarmati A, Hiller A, Lohnau T, Lasek K, Grunewald A, Hilker R, Steinlechner S, Boston H, Kock N, Schneider-Gold C, Kress W, Siebner H, Binkofski F, Lencer R, Munchau A, Klein C.: Clinical spectrum of homozygous and heterozygous PINK1 mutations in a large German family with Parkinson disease: role of a single hit? *Arch Neurol.*;63(6): 807–8 (2006)
- Hommel B: Attentional scanning in the selection of central targets from multi-symbol strings. *Visual Cognition* 2: 119–144 (1995)
- Hopf JM, Vogel E, Woodman G, Heinze HJ, Luck SJ: Localizing visual discrimination processes in time and space. *Journal of Neurophysiology* 88: 2088–2095 (2002)
- Hudry J, Thobois S, Broussolle E, Adeleine P, Royet JP.: Evidence for deficiencies in perceptual and semantic olfactory processes in Parkinson's disease. *Chem Senses*. 28(6): 537–43 (2003)
- Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A: Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res*. 44(24): 2793–7 (2004)
- Jaśkowski P.: The effect of nonmasking distractors on the priming of motor responses. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, im Druck (2006)
- Kornhuber HH, Deecke L: Hirnpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale: *Pflugers Archiv* 284, 1–17 (1965)
- Lauterbach EC.: The neuropsychiatry of Parkinson's disease and related disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 27(4): 801–25 (2004)
- Lleras A, Enns JT: Negative compatibility or object updating? A cautionary tale of mask-dependent priming. *Journal of Experimental Psychology: General* 133: 475–493 (2004)

- Lleras A, Enns JT: How much like a target can a mask be? Geometric, spatial, and temporal similarity in priming. A reply to Schlaghecken and Eimer (2006). *Journal of Experimental Psychology: General* 135: 495–500 (2006)
- Luck SJ, Heinze HJ, Mangun GR, Hillyard SA: Visual event-related potentials index focused attention within bilateral stimulus arrays. II. Functional dissociation of P1 and N1 components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 75: 528–542 (1990)
- Masuhr, Neumann: Neurologie, 5. Auflage, Thieme (2005)
- Mattler U: Delayed flanker effects on lateralized readiness potentials. *Exp Brain Res.* 151(2): 272–88 (2003)
- Mishkin M, Lewis ME, Ungerleider LG: Equivalence of parieto-preoccipital subareas for visuospatial ability in monkeys. *Behav Brain Res.* 6(1): 41–55 (1982)
- Mishkin M, Ungerleider LG: Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behav Brain Res.* 6(1): 41–55 (1982)
- Münte TF, Lill C, Otting G, Brabant G: Cognitive changes in short-term hypothyroidism assessed with event-related brain potentials. *Psychoneuroendocrinology* 29: 1109–1118 (2004)
- Neundörfer: EEG-Fibel – Das EEG in der ärztlichen Praxis, 5. Aufl. Urban & Fischer (2002)
- Neumann O, Klotz W: Motor responses to nonreportable, masked stimuli: where is the limit of direct parameter specification? In C. Umiltà und Moscovitch (Eds.), *Attention and performance XV* (pp. 123–150) (1994)
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Macias R, Alvarez L, Guridi J, Vitek J, DeLong MR.: Pathophysiologic basis of surgery for Parkinson's disease. *Neurology.* 55(12 Suppl 6): 7–12 (2000)
- Ozata M, Ozkardes A, Corakci A, Beyhan Z, Gundogan MA: Event-related brain

- potentials in patients with hypothyroidism. *Endocr Pract* 3: 349–352 (1997)
- Praamstra P, Meyer AS, Cools AR, Horstink MW, Stegeman DF: Movement preparation in Parkinson's disease. Time course and distribution of movement-related potentials in a movement precueing task. *Brain*. 119 (Pt 5): 1689–704 (1996)
- Praamstra P, Plat FM: Failed suppression of direct visuomotor activation in Parkinson's disease. *J Cogn Neurosci*. 13(1): 31–43 (2001)
- Praamstra P, Plat EM, Meyer AS, Horstink MW.: Motor cortex activation in Parkinson's disease: dissociation of electrocortical and peripheral measures of response generation. *Mov Disord*. 14(5): 790–9 (1999)
- Praamstra P, Stegeman DF, Cools AR, Horstink MWIM: Reliance on external cues for movement initiation in Parkinson's disease: Evidence from movement-related potentials. *Brain* 121: 167–177 (1998)
- Praamstra P, Seiss E: The neurophysiology of response competition: motor cortex activation and inhibition following subliminal response priming. *Journal of Cognitive Neuroscience* 17: 483–493 (2005)
- Rohe CF, Montagna P, Breedveld G, Cortelli P, Oostra BA, Bonifati V: Homozygous PINK1 C-terminus mutation causing early-onset parkinsonism. *Ann Neurol*. 56(3): 427–31 (2004)
- Ruchow M, Grön G, Reuter K, Spitzer M, Hermle L, Kiefer M: Error-related brain activity in patients with obsessive-compulsive disorder and in healthy controls. *Journal of Psychophysiology* 19: 298–304 (2005)
- Schlaghecken F, Eimer M: Active masks and active inhibition: A comment on Lleras and Enns (2004) and on Verleger, Jaśkowski, Aydemir, van der Lubbe, and Groen (2004). *Journal of Experimental Psychology: General* 135: 484–494 (2006)
- Seiss E, Praamstra P: Time-course of masked response priming and inhibition in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 44: 869–875 (2006)

- Towey JP, Tenke CE, Bruder GE, Friedman D, Liebowitz M, Hollander E: Brain event-related potential correlates of overfocused attention in obsessive-compulsive disorder. *Psychophysiology* 31: 535–543 (1994)
- Treisman AM, Gelade G.: A feature-integration theory of attention. *Cognit Psychol.* 12(1): 97–136 (1980)
- Tutuncu NB, Karatas M, Sozay S: Prolonged P300 latency in thyroid failure: a paradox. P300 latency recovers later in mild hypothyroidism than in severe hypothyroidism. *Thyroid* 14: 622–627 (2004)
- Schlaghecken F, Eimer M.: Motor activation with and without inhibition: evidence for a threshold mechanism in motor control. *Percept Psychophys.* 64(1): 148–62 (2002)
- Seiss E, Praamstra P.: The basal ganglia and inhibitory mechanisms in response selection: evidence from subliminal priming of motor responses in Parkinson's disease. *Brain.* 127(Pt 2): 330–9 (2004)
- Suteerawattananon M, Morris GS, Etnyre BR, Jankovic J, Protas EJ: Effects of visual and auditory cues on gait in individuals with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 219(1-2): 63–9 (2004)
- Urakami K, Takahashi K, Matsushima E, Sano K, Nishikawa S, Takao T: The threshold of pain and neurotransmitter's change on pain in Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 44(3): 589–93 (1990)
- Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, Gonzalez-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science.* 304(5674): 1158–60. Epub 2004 Apr 15 (2004)
- Valente EM, Salvi S, Ialongo T, Marongiu R, Elia AE, Caputo V, Romito L, Albanese A, Dallapiccola B, Bentivoglio AR. PINK1 mutations are associated with sporadic early-

- onset parkinsonism. *Ann Neurol.* 56(3): 336–41 (2004)
- Verleger R, Jaskowski P, Aydemir A, van der Lubbe RH, Groen M.: Qualitative differences between conscious and nonconscious processing? On inverse priming induced by masked arrows. *J Exp Psychol Gen.* 133(4): 494–515 (2004)
- Vogel EK, Luck SJ: The visual N1 component as an index of a discrimination process. *Psychophysiology* 37: 190–203 (2000)
- Vollmer-Brüggemann C: Automatische Aktivierung von Reaktionen durch ein Pfeilsymbol als Warnreiz (Med. Diss. Lübeck 2002)
- Wascher E, Reinhard M, Wauschkuhn B, Verleger R. Spatial S-R compatibility with centrally presented stimuli. An event-related asymmetry study on dimensional overlap. *J Cogn Neurosci.* 11(2): 214–29 (1999)
- Willemsen R, Hoormann J, Hohnsbein J, Falkenstein M: Central and parietal event-related lateralizations in a flanker task. *Psychophysiology.* 41(5): 762–71 (2004)

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, durch deren Unterstützung diese Dissertation erleichtert oder überhaupt erst ermöglicht wurde.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Verleger für die Überlassung des Themas, ohne dessen fachliche Anleitung, ausdauernde Betreuung und kritische Kommentare die vorliegende Arbeit nie zustande gekommen wäre. Auch danke ich ihm für seine hilfreichen Anmerkungen zu Vorversionen dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Kömpf danke ich für die Bereitstellung der Räume und Geräte.

Bei Herrn Prof. Dr. Piotr Jaskowski bedanke ich mich für die Programmierung der Software.

Zudem gilt mein Dank meiner Familie und besonders meiner Freundin für die ausdauernde Unterstützung während des Schreibens dieser Arbeit.

8 Lebenslauf

Thomas Ulrich Ewers

Persönliche Angaben

Geburtsdatum: 16. Juni 1980

Geburtsort: Essen



Schule & Studium

1990–1996	Gymnasium Essen-Werden
1996–1999	Gesamtschule Essen-Mitte
1999–2000	13-monatiger Zivildienst in den Kliniken Essen-Süd
Seit 2000	Studium der Humanmedizin an der Universität Lübeck
2002	Ärztliche Vorprüfung
2003	Erste ärztliche Prüfung
2006	Zweite ärztliche Prüfung

Praktisches Jahr

April–Aug. 2006	Chirurgie, Universitätsklinikum Lübeck
Aug.–Nov. 2006	Urologie, Universitätsklinikum Lübeck
Seit November 2006	Innere Medizin, Universitätsklinikum Lübeck

Promotion

Feb. 2004–April 2005	Durchführung der experimentellen Arbeit
----------------------	---