

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

Augenbewegungsstörungen bei Parkinson-Syndromen

mit und ohne Mutationen im Parkin-Gen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von

Philipp Baumbach

aus Braunschweig

Lübeck 2007

1. Berichtstatter: Herr Prof. Dr. med. Wolfgang Heide

2. Berichtstatter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Frank Bode

Tag der mündlichen Prüfung: 07.02.2008

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 07.02.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

-Dekan der medizinischen Fakultät-

gewidmet meinen Eltern Wernher und Susanne
Baumbach,

meiner Ehefrau Alka

und meiner Tochter Aurélie Shaila

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Morbus Parkinson und Parkinson-Syndrome	1
1.2	Sakkaden und Augenfolgebewegungen	2
1.2.1	Einleitung.....	2
1.2.2	Sakkaden.....	3
1.2.2.1	Latenz.....	3
1.2.2.2	Genauigkeit (Gain).....	4
1.2.2.3	Geschwindigkeit.....	5
1.2.2.4	Subtypen von Sakkaden	6
1.2.3	Die Neurophysiologie der Sakkaden	7
1.2.3.1	Einleitung	7
1.2.3.2	Sakkadengenerierung im Hirnstamm.....	8
1.2.3.3	Kortikale Felder und Basalganglien.....	10
1.2.3.4	Cerebellum	11
1.2.4	Langsame Augenfolgebewegungen	12
1.2.5	Die Neurophysiologie von langsamen Augenfolgebewegungen.....	14
1.2.5.1	Kortikale Areale	14
1.2.5.2	Hirnstamm und Cerebellum	15
1.3	Augenbewegungsstörungen bei Morbus Parkinson.....	17
1.3.1	Einleitung.....	17
1.3.2	Klinische Befunde bei Morbus Parkinson	18
1.3.3	Beeinträchtigungen kortikaler Funktionen bei Morbus Parkinson	18
1.3.4	Störungen der Basalganglien bei Morbus Parkinson.....	21
1.3.5	Suppression verhaltensirrelevanter Reize bei Morbus Parkinson.....	22
1.3.6	Langsame Augenfolgebewegungen bei Morbus Parkinson.....	23
1.4	Die Genetik der Parkinson-Erkrankung	24
1.4.1	Einleitung und Übersicht über die Mutationen bei der Parkinson Erkrankung....	24
1.4.2	Die Parkin-Mutationen.....	25
1.5	Ziel der Arbeit und Fragestellung	27
2	Patienten und Methoden.....	29
2.1	Patienten.....	29
2.1.1	Mitglieder der Familie LA und weitere Patienten aus Südtirol	29
2.1.2	Patienten mit unterschiedlichen Parkin-Mutationen.....	29
2.1.3	Patienten mit „idiopathischem“ Morbus Parkinson.....	30
2.1.4	Genanalyse im Institut für Humangenetik	30
2.2	Probanden.....	30

2.3	Grundsätzlicher Ablauf der Untersuchungen.....	30
2.4	Ablauf im Okulomotoriklabor.....	31
2.4.1	Aufnahmebedingungen im Okulomotoriklabor.....	31
2.4.2	Stimulusgenerierung	31
2.4.3	Registrierung der Augenbewegungen.....	31
2.4.4	Aufgaben im Okulomotoriklabor.....	32
2.4.5	Versuchsdesign Prosakkaden-Paradigma	33
2.4.6	Versuchsdesign Antisakkaden-Paradigma.....	33
2.4.7	Versuchsdesign Sinuspursuit-Paradigma.....	33
2.4.8	Versuchsdesign Dreieckspursuit-Paradigma	34
2.4.9	Versuchsdesign Memorysakkaden-Paradigma	34
2.5	Datenanalyse	34
2.5.1	Allgemeine Datenanalyse und Statistik	34
2.5.2	Einteilung der Patientenuntergruppen	36
2.5.3	Datenanalyse Pro-Sakkaden	36
2.5.4	Datenanalyse Antisakkaden	37
2.5.5	Datenanalyse Sinuspursuit.....	37
2.5.6	Datenanalyse Dreieckspursuit.....	37
2.5.7	Datenanalyse Memory-Sakkaden	38
2.6	Erläuterungen zum Ergebnissteil	38
2.6.1	Diagramme der Gruppeneinteilung b)	38
2.6.2	Balkendiagramme	38
2.6.3	Punktdiagramme:	38
3	Ergebnisse	39
3.1	Prosakkaden-Paradigma.....	39
3.1.1	Latenz der ersten Sakkade	39
3.1.2	Peak Velocity	39
3.1.3	Genauigkeit der ersten Sakkade.....	40
3.1.4	Anzahl der Sakkaden	41
3.1.5	Relative Anzahl zu früher Sakkaden.....	42
3.1.6	Relative Anzahl von Error-Sakkaden	43
3.2	Antisakkaden-Paradigma	45
3.2.1	Latenz und Gain der ersten Sakkade.....	45
3.2.2	Anzahl Sakkaden	45
3.2.3	Anzahl Sakkaden in die falsche Richtung	47
3.3	Memory-Sakkaden Paradigma	49
3.3.1	Latenz erste Sakkade.....	50
3.3.2	Genauigkeit der ersten Sakkade.....	50
3.3.3	Anzahl von Reflexsakkaden	53
3.3.4	Anzahl von Staircases	54

3.3.5 Fehler nach der letzten Sakkade vor Wiedererscheinen des Blickziels (finaler Augenpositionsfehler)	55
3.3.6 Fehler nach der letzten Sakkade vor Wiedererscheinen des Blickziels (finaler Augenpositionsfehler) nach Memorierungszeit.....	56
3.4 Sinus-Pursuit Paradigma	58
3.4.1 Genauigkeit	58
3.4.2 Phasenverschiebung.....	59
3.5 Dreieck-Pursuit Paradigma	60
3.5.1 Anzahl Sakkaden	60
3.5.2 Weitere Analysen.....	61
4 Diskussion	62
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	62
4.2 Vergleich eigener Ergebnisse mit den vorliegenden wissenschaftlichen Studien zu diesem Thema	63
4.2.1 Pro-Sakkaden	63
4.2.2 Antisakkaden	65
4.2.3 Memory-Sakkaden.....	66
4.2.4 Sinus- und Dreieck-Pursuit.....	69
4.3 Erklärungsmodelle	71
4.3.1 Einleitung.....	71
4.3.2 Räumliches Arbeitsgedächtnis und die „thalamo-kortikale“ Basalganglienschleife	72
4.3.3 Suppression verhaltensirrelevanter Reize und Verhaltensantizipation.....	76
4.3.4 Schlussfolgerungen.....	78
4.4 Beurteilung der eigenen Arbeit und Fehlerdiskussion.....	79
4.5 Vorschläge für weitere Studien.....	80
5 Zusammenfassung.....	82
6 Anhang	85
6.1 Literaturverzeichnis.....	85
6.2 Abkürzungsverzeichnis	95
6.3 Tabelle Patienten/Probanden.....	96
6.4 Abbildungsverzeichnis.....	99

6.5	Tabellenverzeichnis.....	100
6.6	Ethikantrag	100
7	Danksagung.....	101
8	Lebenslauf.....	102

1 Einleitung

1.1 Morbus Parkinson und Parkinson-Syndrome

Morbus Parkinson ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung mit einer Prävalenz von zwei Prozent bei Personen, die älter als 65 Jahre sind (Elbaz et al., 1999). Die Prävalenz der Parkinson-Erkrankung nimmt mit dem Lebensalter zu, wobei sich weltweit keine Häufung in bestimmten Regionen fand. In den letzten 30 Jahren hat die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung nicht zugenommen. Besondere Umwelteinflüsse scheinen daher keine Rolle für die Manifestation der Krankheit zu spielen. Bei einem gewissen Anteil der Parkinson-Syndrome beziehungsweise des Morbus Parkinson scheint die Genetik von Bedeutung zu sein, 20-25% der Patienten haben wenigstens einen Verwandten 1. Grades, der auch an der Parkinson Erkrankung leidet. In einigen Familien werden Parkinson-Syndrome autosomal dominant oder rezessiv vererbt. Für die Mehrzahl der Erkrankten nimmt man jedoch einen polygenetischen Erbgang an.

Als pathologisch-anatomisches Korrelat findet sich beim Morbus Parkinson eine systemische, zuerst oft einseitig beginnende Degeneration der melaninhaltigen, dopaminergen Zellen der Pars compacta. Diese makroskopisch dunkel erscheinende Neuronenpopulation ist Teil der sogenannten Substantia nigra, welche sich im Hirnstamm befindet. Die Substantia nigra projiziert efferent über die Fibrae nigrostriatales zum Striatum, wobei sie durch Dopamin hauptsächlich hemmend wirkt und eine wichtige Rolle in der Bewegungsinitiation spielt. Afferenzen erhält die Substantia nigra aus dem Striatum und dem motorischen sowie dem prämotorischen Cortex. In überlebenden Nervenzellen der Substantia nigra finden sich beim Morbus Parkinson sogenannte Lewy-bodies, die sich auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen ausbilden, in 10% auch bei gesunden älteren Menschen. Es folgt ein Dopaminmangel an striären Rezeptoren und ein konsekutives Übergewicht des cholinergen Systems in den Basalganglien. Klinisch zeigt sich die klassische Symptom-Trias: Rigor, Tremor und Brady- bis Akinese. Ein ebenfalls beim Morbus Parkinson vorkommender Acetylcholinmangel soll mit Demenzen und ein Serotoninmangel mit Depressionen assoziiert sein.

Vom idiopathischen Morbus Parkinson müssen andere Parkinson-Syndrome mit ähnlichem klinischem Bild abgegrenzt werden. Hierzu zählt man im Einzelnen das postenzephalitische Parkinson-Syndrom, medikamentös-toxisch induzierte Parkinson-Syndrome, der Altersparkinsonoid durch Involutionsprozesse oder vaskuläre Hirnschädigungen und das posthypoxische Parkinson-Syndrom.

Im Rahmen von Multisystematrophien können ebenfalls Parkinsonsymptome auftreten. Besonders zeigen sich diese bei der supranukleären Ophthalmoplegie (Steele-Richardson-Olszewsky-Syndrom), der olivopontozerebellären Atrophie und der primären orthostatischen Hypotension (Shy-Drager-Syndrom).

In dieser Studie sollen neben Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson ohne Mutationen im Parkin-Gen insbesondere Patienten mit genetisch verursachten Parkinson-Syndromen untersucht werden.

Zur Erfassung verschiedener Muster von Augenbewegungsstörungen werden diese Patienten anhand von okulomotorischen Paradigmen unter Laborbedingungen untersucht.

Um die Grundlagen zu den hier untersuchten Augenbewegungen zu verdeutlichen, und um die Ergebnisse dieser Studie vor dem Hintergrund neuronaler Korrelate zu verstehen, folgen eingehende Erläuterungen zu den verschiedenen Subtypen von Augenbewegungen und ihren zugrunde liegenden neuronalen Strukturen.

1.2 Sakkaden und Augenfolgebewegungen

1.2.1 Einleitung

Um sich den Sinn der Unterscheidung verschiedener Augenbewegungen und ihrer dazugehörigen neuronalen Netzwerke zu verdeutlichen, muss man sich zunächst fragen, welchen Zweck diese erfüllen. Durch Adaptation der Augenbewegungen an die jeweils vorliegenden Umweltbedingungen gelingt es dem Auge, die Abbilder der visuellen Welt auf der Retina zu stabilisieren und dadurch einen ungestörten Sehvorgang und eine konstante Raumwahrnehmung zu realisieren. Die obersten Ziele hierbei sind die Zentrierung und Fixation des Sehobjektes auf die Stelle des schärfsten Sehens, der Fovea centralis. Außerdem sollen retinale Bildverschiebungen bei Eigen- oder Umweltbewegungen vermieden werden. Um dies zu erreichen, werden in der aktuellen Literatur zwei grundlegende Modalitäten (schnelle und langsame Augenbewegungen) sowie sechs hierarchisch eingeteilte neurookulomotorische Subsysteme unterschieden (siehe Tabelle 1). Zu den schnellen Augenbewegungen gehören die Sakkaden mit einer maximalen Geschwindigkeit von 100-700 %/s; sie sind neuronal vorprogrammiert und können während der Ausführung nicht beeinflusst werden.

Langsame Augenbewegungen werden meist zur Verfolgung von sich bewegenden Objekten mit einer Geschwindigkeit von 0-120%/s generiert, sie werden kontrolliert durch

ein kontinuierliches sensorisches „Feedback“-System. Die Analyse dieser Augenbewegungen ermöglicht die genaue neuronale Zuordnung von ortsspezifischen Störungsmustern, da das okulomotorische System zu den am besten untersuchten motorischen Systemen des Menschen gehört. Im Folgenden wird auf Sakkaden und langsame Augenfolgebewegungen („smooth pursuit eye movements“) näher eingegangen, da sie in dieser Studie von besonderer Bedeutung sind.

„Two Goals“	„Six Systems“
binokuläre Foveation	Sakkaden
Vermeidung retinaler Bildverschiebungen	langsame Folgebewegungen
„Two Modes“	Optokinetik
schnelle Blickzielbewegungen (Sakkaden, schnelle Nystagmusphasen)	vestibulookulärer Reflex
langsame Folgebewegungen	Konvergenz
	Fixation

Tabelle 1. Das okulomotorische System
(aus Kömpf D. und Heide W.; Das okulomotorische System, 2000)

1.2.2 Sakkaden

Sakkaden sind Blicksprünge mit einer maximalen Geschwindigkeit von 100-700°/s, abhängig von der sakkadischen Amplitude (Heide und Kömpf, 1998(1)). Es sind schnelle, konjugierte Augenbewegungen mit dem Ziel, ein visuelles Objekt in der Fovea zu zentrieren. Für die Interpretation von Sakkaden werden verschiedene physiologische Parameter herangezogen, welche auch in dieser Arbeit zur Anwendung kommen und im Folgenden näher erläutert werden.

1.2.2.1 Latenz

Die Latenz bezeichnet die Reaktionszeit von visuell getriggerten Sakkaden, das heißt die Zeit von der Präsentation des visuellen Stimulus bis zum Beginn der Augenbewegung. Bei Normalpersonen liegt die Latenz innerhalb von 100-250 ms (bevor eine Sakkade erfolgt). Mit zunehmendem Alter nimmt die Latenz zu (Brigell et al., 1984, Munoz et al., 1998).

Sehr kleine Sakkaden weisen längere Reaktionszeiten auf. Bei okulographischen Messungen kann ein Blickziel entweder im zeitlichen Abstand zu einem zentralen Fixierpunkt präsentiert werden, was als „gap-stimulus“ bezeichnet wird, oder überlappend mit dem Fixierpunkt, was „overlap-stimulus“ genannt wird. Beim „Gap-Paradigma“ zeigen Probanden kürzere Latenzen, beim „Overlap-Paradigma“ hingegen längere (Kalesnykos und Hallet, 1987).

Im „Gap-Paradigma“ werden auch sogenannte Express-Sakkaden mit Latenzen von 100 ms und weniger beobachtet, sie treten vermehrt unter Training auf und spiegeln wahrscheinlich einen prädiktiven Mechanismus wieder (Fischer und Ramsperger, 1986).

1.2.2.2 Genauigkeit (Gain)

Als Gain wird die Genauigkeit einer Sakkade, mit dem Ziel ein visuelles Objekt in der Fovea centralis abzubilden, bezeichnet. Um diesen Wert zu quantifizieren, setzt man die Amplitude der Sakkade in Beziehung zur Amplitude des vorgegebenen Blickziels unter Laborbedingungen. Ist die Amplitude der Sakkade genauso groß, wie die des Blickziels, beträgt der Gain nach folgender Formel den Wert Eins:

$$\frac{\text{Sakkadenamplitude}}{\text{Blickzielamplitude}} = 1$$

Je näher der Gain an dem Wert Eins liegt, desto exakter ist die Sakkade ausgeführt worden. Liegt der Gain über Eins, ist die Sakkade zu groß (hypermetrisch), liegt er unter Eins, ist die Sakkade zu klein (hypometrisch). Diese Hypometrie von Sakkaden ist oft bei Parkinson-Patienten zu beobachten und soll ebenfalls anhand dieser Studie quantifiziert werden. Wird das Endziel nicht mit der ersten Sakkade erreicht, erfolgen im Normalfall sogenannte Korrektursakkaden innerhalb von 100-130 ms. Wichtig hierbei ist die Analyse der Anzahl sowie der Amplitude dieser Korrektursakkaden. Die sogenannte „final eye position“ bezeichnet die Position des Auges beim Erreichen des Blickziels, sie entspricht der Summe der Amplitude aller Sakkaden vom Startpunkt der Augenbewegung bis zum Erreichen des Endziels.

Im Rahmen vieler okulomotorischer Studien über den Morbus Parkinson wurde gezeigt, dass die Patienten eine erhöhte Anzahl von Korrektursakkaden ausführen, da die erste Sakkade oft hypometrisch ist, der Gain ist jedoch meist unverändert (Muller et al., 1994; Rascol et al., 1989; Rottach et al., 1996; White et al., 1983).

1.2.2.3 Geschwindigkeit

Die Geschwindigkeit von Sakkaden wird in Winkelgrad pro Sekunde ($^{\circ}/s$) angegeben, diese ist abhängig von der Amplitude der Sakkade. Als „peak-velocity“ bezeichnet man die Angabe von Spitzengeschwindigkeiten einer Sakkade, diese eignet sich besonders gut zum Vergleich von verschiedenen Sakkaden. Die „peak-velocity“ kann nicht willkürlich gesteuert werden (Leigh und Zee 1999; Becker 1991) und liegt zwischen $100-700^{\circ}/s$. Mathematisch wird die „peak-velocity“ durch folgende Formel beschrieben:

$$\text{Peak velocity} = V_{\max} * (1 - e^{-\text{Amplitude}/C})$$

Dabei stellt V_{\max} die asymptotische „peak-velocity“ dar, wobei C konstant ist.

Die normalerweise zu beobachtenden Sakkaden mit Amplituden unter 20° haben Geschwindigkeiten von $150-350^{\circ}/s$, und der Zusammenhang zwischen Maximalgeschwindigkeit und Amplitude ist fast linear. (Heide und Kömpf, 1998(2)). Zwischen der Geschwindigkeit einer Sakkade und ihrer Amplitude besteht eine feste Beziehung, je größer die Amplitude, desto höher ist die Geschwindigkeit. Diese Beziehung wird als „main-sequence“ bezeichnet (siehe Abbildung 1). Mit steigender Amplitude nähert sich dabei die Spitzengeschwindigkeit asymptotisch einem Sättigungswert.

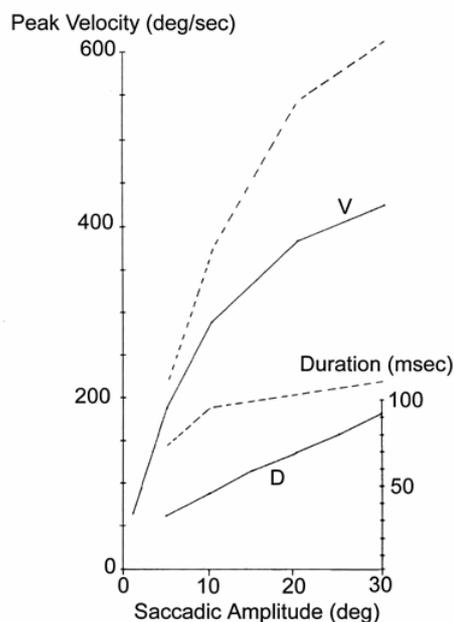


Abbildung 1: Main Sequence (aus Neurology of Eye Movements, 1999)

1.2.2.4 Subtypen von Sakkaden

Sakkaden werden anhand der visuellen Stimuli und der daran beteiligten neuronalen Systeme in verschiedene Subtypen eingeteilt (siehe Tabelle 2).

Sakkaden	Subtyp
Willkürsakkaden (intern getriggert, mit einem visuellen Blickziel)	a) Explorativsakkaden b) Sakkaden zu erinnerten Blickzielen („memory-guided-saccades“) c) antizipatorische (prädiktive) Sakkaden d) visuell geführte Sakkaden e) akustisch geführte Sakkaden f) Sakkaden auf Kommando oder selbst initiierte Sakkaden g) Antisakkaden
Reflexsakkaden (extern getriggert)	a) visuell getriggerte reflexive Prosakkaden b) Sakkaden zu akustischen oder taktilen Stimuli
spontane Sakkaden (intern getriggert, ohne ein Blickziel)	a) während Ruhephasen b) während anderer motorischer Aktivitäten
schnelle Phase des Nystagmus	a) optokinetischer Nystagmus (OKN) b) vestibulärer Nystagmus

Tabelle 2. Einteilung von sakkadischen Augenbewegungen

1. Reflexsakkaden: Dies sind extern getriggerte Sakkaden, welche durch ein plötzlich auftauchendes peripheres, visuelles oder akustisches Ziel ausgelöst werden, z.B. zu dem Finger eines Untersuchers im „bedside“-Test. Dieser Typ von Sakkaden wird auch als visuell getriggerte reflexive Prosakkaden bezeichnet, da sie in Richtung des Blickziels ausgeführt werden.

2. Willkürsakkaden: Dies sind intern getriggerte, willkürlich ausgeführte Sakkaden. Sie sind Antworten auf ein Kommando, die Augen zu einem peripheren Blickziel zu bewegen. Da sie durch die Großhirnrinde (Cortex cerebri) initiiert werden, ist ihre Untersuchung von besonderem Interesse bei zerebralen, hemisphärischen Erkrankungen. Das visuelle Ziel der Sakkade kann dabei extern repräsentiert sein, dies löst *visuell geführte Sakkaden* aus (zum Beispiel auf Kommando zu einem seit einiger Zeit bestehenden Blickziel) oder führt zu *Explorativsakkaden* (zur Untersuchung der visuellen Umwelt). Im Gegensatz dazu kann das Blickziel intern repräsentiert sein, dies führt zu nicht-visuell geführten Sakkaden. Dazu gehören sogenannte „Memorisierungssakkaden“ („*memory-guided-saccades*“), die zu

einem erinnerten Blickziel ausgeführt werden, welches kurz zuvor präsentiert wurde, das jedoch vom Probanden nur in der Peripherie wahrgenommen wurde, da er einen zentralen Blickpunkt fixiert. Des Weiteren werden die *antizipatorischen (prädiktiven) Sakkaden*, die zu einem voraussichtlich erscheinenden Ziel führen, die *Antisakkaden*, die in die Gegenrichtung zu einem peripheren visuellen Stimulus ausgeführt werden, die *Sakkaden auf Kommando* mit einer Blickrichtungsangabe („Guck nach rechts“) und die *selbst initiierten Sakkaden* ohne Kommando zu den Willkürsakkaden gezählt.

3. spontane Sakkaden: *spontane Sakkaden* treten in Ruhe, nachts oder beim Beobachten von konturlosen Flächen („blauer Himmel“) auf.

4. schnelle Phase des Nystagmus: Im Rahmen der schnellen Phase des optokinetischen und vestibulären Nystagmus treten sakkadenartige Augenbewegungen auf.

1.2.3 Die Neurophysiologie der Sakkaden

1.2.3.1 Einleitung

Es gibt im Wesentlichen drei neuronale Systeme, die für die Generierung von Sakkaden verantwortlich sind: Erstens kortikale Areale und ihre Verbindungen zu den Basalganglien, zweitens die prämotorische Sakkadengenerierung im Hirnstamm und drittens Anteile des Kleinhirns (vor allem der posteriore Vermis) (siehe Abbildung 2).

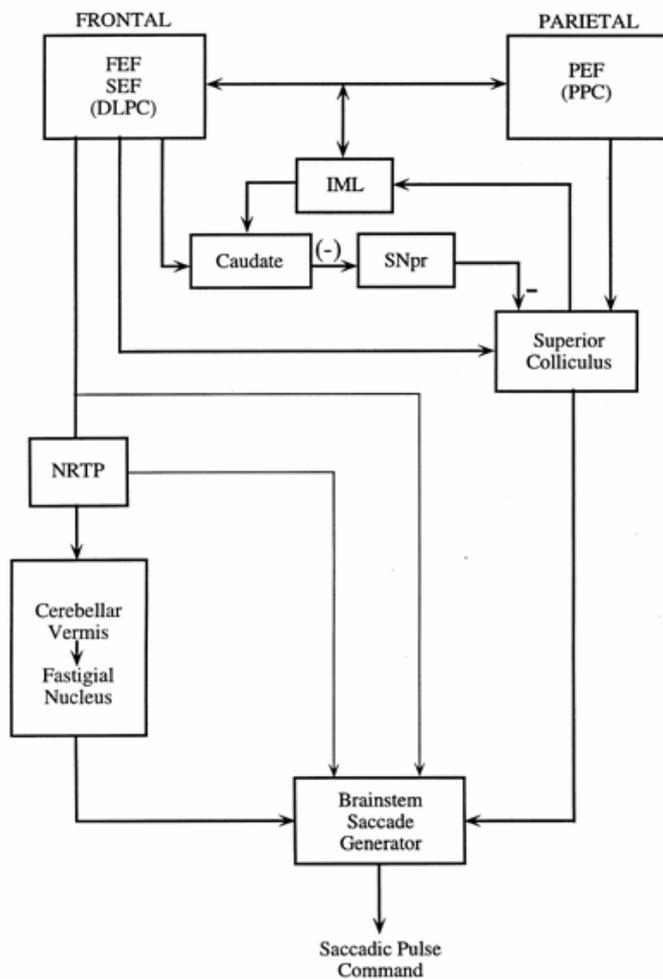


Abbildung 2: Die Neurophysiologie der Sakkaden (aus Neurology of Eye Movements, 1999)

1.2.3.2 Sakkadengenerierung im Hirnstamm

Verschiedene Neuronenpopulationen im Hirnstamm sind für die Generierung der einzelnen Komponenten einer Sakkade zuständig, sie sollen im Folgenden kurz skizziert werden.

Das grundlegende Innervationsmuster für sakkadische Augenbewegungen unterliegt einem „pulse-step“-Prinzip, das heißt es gibt eine „Pulse“-Komponente mit einem Geschwindigkeitssignal für die Sakkade, welches den elastischen Zug der orbitalen Elemente (Augenmuskeln, Sehnen) überwinden muss und eine tonische „Step“-Komponente, welche das Auge in der finalen Position hält, entgegen der elastischen Kräfte der Orbita. Exzitatorische Burst-Neurone in der pontinen und mesencephalen retikulären

Formation generieren die prämotorischen Signale für die horizontale und vertikale Komponente der Sakkaden.

Die „short-lead Burstneurone“ sind dabei Zellen, deren Aktivitätsprofil mit der Augengeschwindigkeit korreliert, sie werden in exzitatorische (EBN) und inhibitorische (IBN) Burstneurone unterteilt. Neurone, welche bei horizontalen Augenbewegungen feuern, befinden sich in der pontinen paramedianen retikulären Formation (PPRF); Zellen mit vertikalen und torsionellen Aktivitätsmustern liegen im rostralen interstitiellen Nucleus des medialen longitudinalen Fasciculus (riMLF). Die Aktivierung dieser „short lead Burstneurone“ führt letztendlich zu einer konjugierten, sakkadischen Augenbewegung in ipsilateral-horizontaler Richtung. Die IBN inhibieren dabei die Aktivität der antagonistischen Augenmuskelneurone und stoppen die Sakkadenbewegung ab. In der PPRF befinden sich auch „long lead Burstneurone“, ihre Aktivität beginnt lange vor der Ausführung einer Sakkade und korreliert nicht mit der Sakkadengeschwindigkeit (Lynch, 1987). Sie sind möglicherweise an der Richtungskodierung und Synchronisation von Sakkaden beteiligt.

Die sogenannten Pausenneurone befinden sich im Nucleus raphe interpositus und projizieren inhibitorisch hauptsächlich zu den „short lead Burstneuronen“ in PPRF und riMLF. Ihre Aufgabe ist es, Beginn und Ende der Aktivität von „short lead Burstneuronen“ zu synchronisieren, dies geschieht durch eine tonische Inhibition, welche nur während der Ausführung einer Sakkade aufgehoben wird. Da ihre Aktivität keine Richtungsabhängigkeit aufweist, werden sie auch als „Omnipausenneurone“ bezeichnet.

Eine besonders wichtige Struktur für die Sakkadengenerierung im Hirnstamm ist der Colliculus superior (CS), dort befinden sich neben Neuronen, die auf visuelle oder akustische Reize reagieren, in den tiefen Schichten Neurone, die 30-150ms vor einer Sakkade aktiv sind. (Leigh and Zee, 1999; Fuchs et al., 1985). Diese Zellen liegen in einer retinotopischen Ordnung vor. Durch ihre Aktivität bringen sie die Fovea mittels einer Sakkade zu dem Netzhautabschnitt, der sie aktiviert. Der CS unterliegt besonders modulierenden kortikalen Efferenzen des posterioren parietalen Augenfeldes (PPC).

Die Umsetzung von visuellen Reizen in motorische Reize erfolgt besonders in den tiefen Schichten des CS (Sparks und Mays, 1990), sie projizieren exzitatorisch zu den „Long lead Burstneuronen“ in der PPRF (Fuchs et al., 1985) und zum riMLF im medialen

Längsbündel (Nakao et al., 1990). Der riMLF und die PPRF sind wie oben erläutert die Regionen der Sakkadengenerierung.

1.2.3.3 Kortikale Felder und Basalganglien

Über zwei parallele Bahnsysteme zum Colluculus superior und von dort zu der retikulären Formation im Hirnstamm nimmt der Cortex Einfluss auf die Sakkadengenerierung (siehe Abbildung 2). Neurone frontaler und parietaler Hirnareale sind bereits prä-sakkadisch aktiviert, sie übernehmen funktionell verschiedene Aufgaben.

Zu diesen Regionen gehören im Besonderen das frontale Augenfeld (FEF) als wichtigste kortikale Struktur der Sakkadeninitiierung (v.a. für Willkür- und Reflexsakkaden), der dorsolaterale Präfrontalcortex (DLPFC), die supplementärmotorische Area (SMA) und der posteriore parietale Cortex (PPC) (siehe Abbildung 3). Der PPC enthält auch das „parietale Augenfeld“ (PEF). Funktionell unterteilen sich diese Areale in Strukturen, welche Sakkaden initiieren und nach subkortikal zum Colliculus superior projizieren (FEF, PPC, und SMA) sowie Systeme, die an der Sakkadenprogrammierung und Vorbereitung beteiligt sind (DLPFC und der PPC, außerhalb des PEF). Die Funktion der SMA wird noch kontrovers diskutiert, sie soll für die Initiierung von intern getriggerten Willkürsakkaden und Ausführung von Sakkadensequenzen von Bedeutung sein (Gaymard et al., 1990 und 1993), über die SMA soll es auch eine Verbindung zur Hippocampusregion geben.

Der DLPFC fungiert dabei als räumlicher Arbeitsspeicher, die Hippocampusregion als zeitliches Gedächtnis und der PPC zur Raumorientierung bzw. zur visuomotorischen Integration. Es existieren für die Sakkadengenerierung drei wichtige Projektionswege von kortikalen Strukturen herab zum Hirnstamm (siehe Abbildung 3). Das FEF als die wichtigste kortikale Region für Sakkaden projiziert direkt zu den supranukleären Blickzentren im Hirnstamm PPRF und riMLF. Vom PPC werden vor allem visuell induzierte Sakkaden initiiert, er projiziert über den Colliculus superior ebenfalls zur PPRF. Der dritte Projektionsweg läuft vom FEF über Nucleus Caudatus, Substantia nigra und CS zur PPRF (siehe Abbildung 3). Diese tonisch-inhibitorische Bahn scheint beim Morbus Parkinson beeinträchtigt zu sein, sie wird durch die besondere Versuchsanordnung dieser Studie untersucht (weitere Erläuterungen dazu im Abschnitt 1.3 Augenbewegungsstörungen bei Morbus Parkinson). Im Hirnstamm werden dann in der PPRF und der riMLF unter Integration aller Informationen die endgültigen Sakkaden

generiert. Nach Bewegungsbeginn ist die Ausführung der Sakkade nicht mehr beeinflussbar.

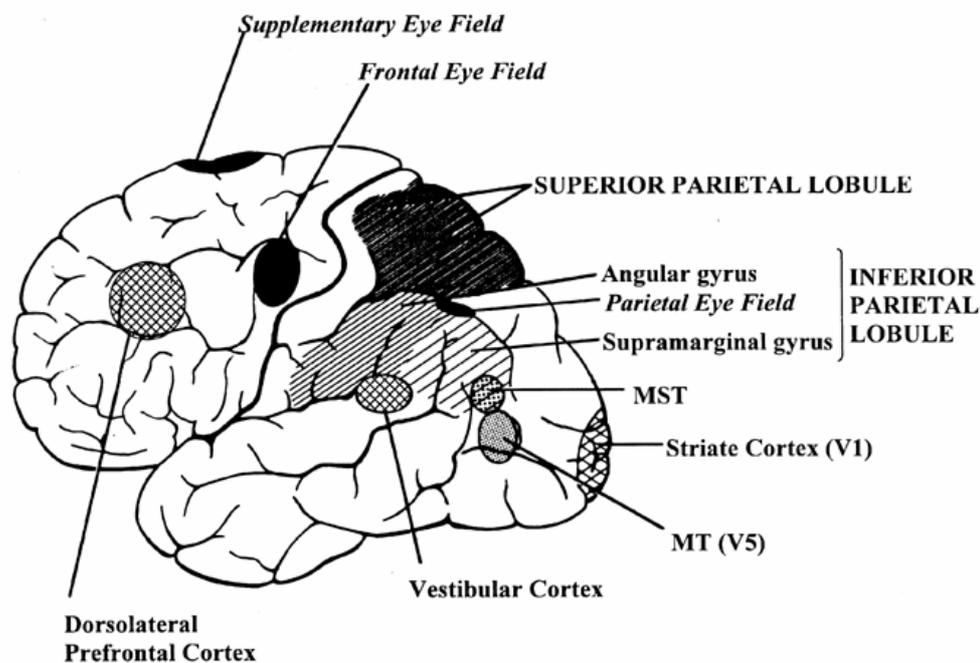


Abbildung 3. Kortikale Felder der Sakkadengenerierung (aus *Neurology of Eye Movements*, 1999)

1.2.3.4 Cerebellum

Dem Kleinhirn kommt im Prozess der Sakkadengenerierung die Regulation der Metrik zu. Es ist für Feinabstimmung der sakkadischen Amplitude im Hirnstamm verantwortlich, diese Funktion wird auch als „sakkadische Pulskalibrierung“ bezeichnet.

Als „sakkadische Stepkalibrierung“ definiert man die Funktion, das tonische Stepsignal auf das phasische Pulssignal abzustimmen, sodass am Ende der Sakkade die finale Augenposition gegen die elastischen Kräfte der Orbita gehalten wird. Außerdem wird der im Hirnstamm lokalisierte neuronale Sakkadenintegrator (Zellen des Nucleus praepositus hypoglossi und der Vestibulariskerne (Glickstein et al. 1994) für horizontale Geschwindigkeitssignale und Zellen des Nucleus interstitialis (Cajal) für vertikale und torsionelle Signale (Heinen, 1995) so reguliert, dass der postsakkadische Drift minimal bleibt. Anatomisch ist für die „sakkadische Pulskalibrierung“ der dorsale Vermis (Lobuli VI und VII) und der darunter liegende kaudale Ncl. fastigii verantwortlich

(Schlag und Schlag-Rey, 1987). Die sakkadische Stepkalibrierung und die Regulation des Hirnstammintegrators ist Aufgabe des Flokkulus und Paraflokkulus.

Weitere Details zu der Neurophysiologie von Sakkaden werden im Abschnitt 1.3 im Zusammenhang mit der Pathophysiologie beim Morbus Parkinson erläutert.

1.2.4 Langsame Augenfolgebewegungen

Neben Sakkaden sind die langsamen Augenfolgebewegungen (AFB oder „smooth pursuit eye movements“) in dieser Studie von besonderer Bedeutung, auf sie wird im Folgenden näher eingegangen. Das Ziel der AFB ist es, die Geschwindigkeit der Augen der Geschwindigkeit eines sich langsam bewegenden Objektes anzugleichen, um das entsprechende retinale Abbild in der Fovea zu stabilisieren, dies gilt für Objektgeschwindigkeiten unterhalb von etwa 50-100°/s. Die Genauigkeit der AFB wird als „pursuit gain“ bezeichnet, sie beschreibt das Verhältnis der Geschwindigkeit der Augenfolgebewegung zur Objektgeschwindigkeit. Im Laufe des Lebens und bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen nimmt der „pursuit gain“ ab (Morrow und Sharpe, 1993).

Der adäquate Stimulus für das System der AFB ist eine kontinuierliche Verschiebung des retinalen Abbildes eines visuellen Objektes, dies wird als „retinale-Verschiebungsgeschwindigkeit“ („retinal slip velocity“) bezeichnet. Die physiologische Antwort ist eine Beschleunigung der Augenbewegung, die in eine langsame Augenfolgebewegung einmündet, um die retinale Verschiebung zu minimieren. Der ideale „pursuit gain“ ist als Wert Eins festgelegt, dann stimmt die Augengeschwindigkeit genau mit der Objektgeschwindigkeit überein. Bei Normalpersonen wird dies erreicht für Objektgeschwindigkeiten kleiner als 25°/s. Liegt die Objektgeschwindigkeit über 25°/s fällt der „pursuit gain“ unter Eins ab, sodass das Auge hinter dem Objekt zurückbleibt. Zur Kompensation werden dann wiederholt kleine Aufholsakkaden („catch-up-sakkades“) generiert. Aber im Gegensatz zu Sakkaden ist die Geschwindigkeit der AFB auf kleinere Geschwindigkeiten begrenzt, sie erreichen beim Menschen Spitzengeschwindigkeiten von 80°/s. Wenn ein visuelles Objekt anfängt sich zu bewegen, werden AFB mit einer Latenz von 125-150 ms initiiert.

Weitere wichtige Parameter bei der Initiierung von langsamen Augenfolgebewegungen sind die anfängliche Beschleunigung der Augenbewegung, welche zwischen 40-200°/s² liegt (abhängig von der Objektgeschwindigkeit) und die initiale Augengeschwindigkeit

innerhalb der ersten 100 ms, in denen es noch kein visuelles Feedback gibt. Diese Parameter können jedoch nur unter Laborbedingungen mittels Okulographie bestimmt werden, wie es im Rahmen dieser Studie erfolgt.

Die prädiktive Komponente der AFB wird durch okulographische Verfahren untersucht, indem man sogenannte prädiktive Stimuli, mit einer periodischen Bewegung des visuellen Blickziels, benutzt. Die Versuchsperson vermutet dabei nach kurzer Zeit schon im Voraus, wie sich das Ziel bewegen wird. Dazu muss eine interne Repräsentation (Antizipation) der Bewegungstrajektorien vorhanden sein. Für diese interne Repräsentation sind vor allem kortikale Areale verantwortlich (siehe Kapitel 1.2.5.1 Kortikale Areale). In dieser Studie werden Wellenformen mit Sinus- und Dreiecksbewegungen als Stimuli präsentiert, um die prädiktive Komponente der Augenfolgebewegungen zu analysieren (mit einem Optimum von 0,2-0,5 Hz; in der vorliegenden Studie werden 0,3 Hz benutzt). Der „pursuit gain“ und die phasische Verzögerung der Augenbewegungsspur sind hierbei die wichtigsten Untersuchungsparameter. Die phasische Verzögerung liegt nahe bei dem Wert 0 für Frequenzen bis zu 2 Hz bei Normalpersonen.

1.2.5 Die Neurophysiologie von langsamen Augenfolgebewegungen

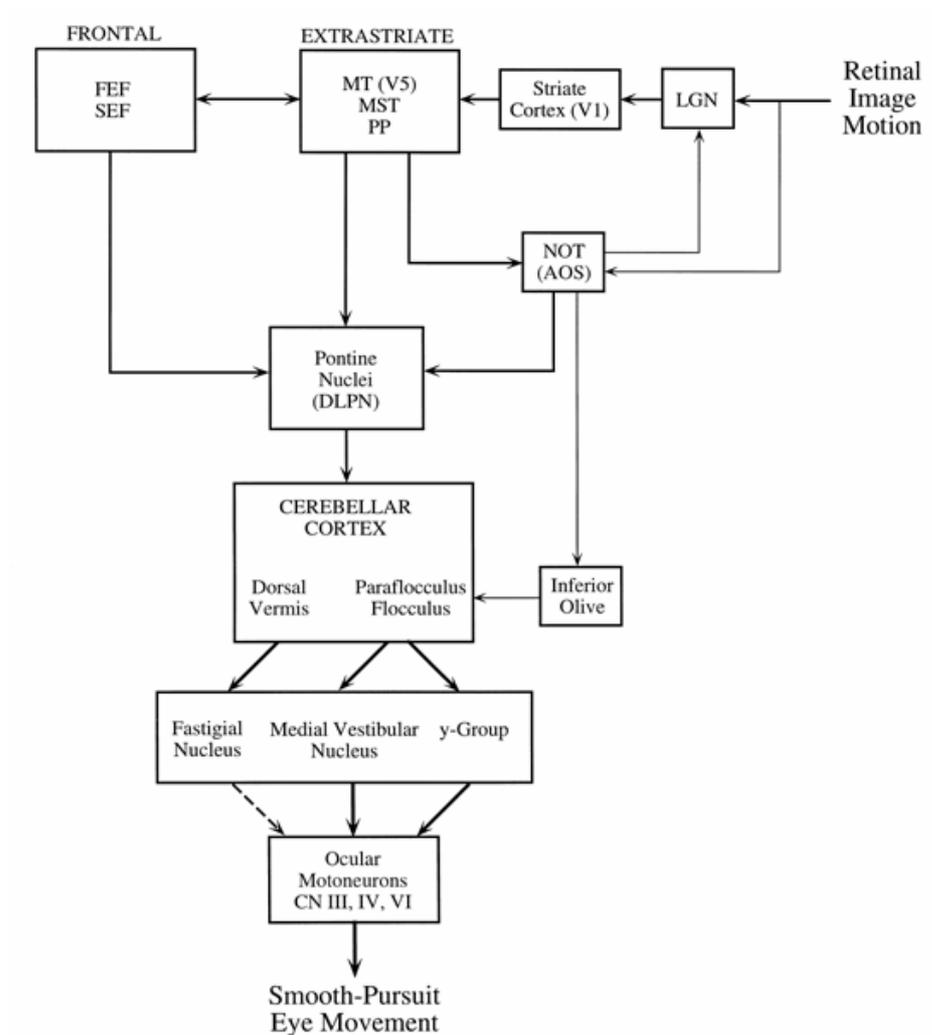


Abbildung 4: Die neuronalen Bahnen langsamer Augenbewegungen (aus Neurology of Eye Movements, 1999)

1.2.5.1 Kortikale Areale

Die kortikale Kontrolle über die langsamen Augenfolgebewegungen beim Menschen und Affen wird durch ein Netzwerk bewerkstelligt, welches in den letzten 20 Jahren durch zahlreiche Studien identifiziert wurde. Um AFB zu generieren werden vor allem kortikale visuelle Signale benötigt, welche zum geniculo-striatalen System und der extrastriatalen Area MT im superior-temporalen Sulcus zur Analyse von visuellen Bewegungen geleitet werden. Von hier erreichen richtungsselektive Neurone die anliegende Area MST, welche

visuelle Augenbewegungen (durch Efferenzkopien der Signale an die Augenmuskeln) und Kopfbewegungen kombiniert, um dadurch einen stabilen Eindruck von der Bewegung eines visuellen Ziels im dreidimensionalen Raum zu generieren (Erickson und Thier, 1991). Weiterhin enthält die Area MST Neurone, die sensibel auf optokinetische Bewegung von großen Feldern reagieren, um Objekt-Hintergrund Interaktionen während der Augenbewegung zu interpretieren (Kawano et al., 1984). Außerdem beginnt hier die wichtigste kortiko-subkortikale Verbindung herunter zu den pontinen Kernen und zum Cerebellum.

Im Menschen sind die homologen Areale von MT und MST in der parieto-temporo-occipitalen Verbindung, um den Schnittpunkt des Brodmann Areals 39, 37 und 19 herum gelegen (Tootell et al., 1995).

MT und MST projizieren beide zum posterioren parietalen Kortex (PPC), welcher um den intraparietalen Sulcus herum gelegen ist. Er scheint für die Aufmerksamkeitskontrolle von AFB verantwortlich zu sein. Von besonderer Wichtigkeit ist auch die Verbindung zum frontalen Augenfeld (FEF), welches metrische Aspekte (Geschwindigkeit und Beschleunigung) von gleichseitigen Augenfolgebewegungen beinhaltet. Diese sind ebenfalls wichtig für die prädiktive Vorhersage von Objektbewegungen; auch das FEF projiziert zu den pontinen Kernen.

Parallel dazu bekommt das supplementäre Augenfeld (welches im rostralen Anteil der supplementärmotorischen Region liegt) Informationen von der Area MST. Es projiziert efferent zum FEF und zu den pontinen Kernen. Funktionell ist es in die Kontrolle der prädiktiven Komponente involviert, durch Vorausberechnung der Bewegungsbahn eines sich bewegenden visuellen Ziels. Die Rolle der Basalganglien bei AFB wurde noch nicht ausreichend erforscht. Da sich jedoch bei Krankheiten, die die Basalganglien betreffen (wie zum Beispiel Morbus Parkinson oder Morbus Huntington) auch die Performance der AFB verschlechtert, scheinen sie doch eine wichtige Rolle bei ihrer Generierung zu spielen. Daher erfolgt bei dieser Studie die Untersuchung der AFB durch zwei unterschiedliche Paradigmen (Dreieck- und Sinuspursuit-Paradigma).

1.2.5.2 Hirnstamm und Cerebellum

Kortikofugale Bahnen von den analogen Regionen der MT/MST projizieren herab zu den Hirnstammkernen, welche in Augenbewegungen involviert sind, besonders der dorsolaterale pontine Kern (DLPN).

Dies ist eine wichtige Relaisstation im kortiko-ponto-zerebellären Kreislauf der AFB. Die Neurone des DLPN zeigen eine richtungsbezogene Erregbarkeit während der Ausführung von AFB.

Auf ihrem Weg zum DLPN kreuzen die kortikofugalen Fasern die Region des Pulvinars und den posterioren Schenkel der Capsula interna. Axone von frontalen kortiko-fugalen Neuronen, welche bei den langsamen AFB beteiligt sind, entspringen dem FEF oder der SMA und gelangen durch die Capsula interna zusammen mit anderen fronto-pontinen Fasern zu den pontinen Kerngebieten. Eine Minderheit von ihnen erreicht nicht die pontinen Kerne, sondern den Nucleus reticularis tegmenti pontis (NRTP) im pontinen Tegmentum und den Nucleus prepositus hypoglossi (NPH) in der kaudalen Pons, nahe den vestibulären Kernen.

Neurone des DLPN geben ihre Impulse an die Moosfasern des kontralateralen Cerebellums weiter, vorwiegend an den posterioren Vermis (Lobuli VI und VII) und die Region des Flocculus, besonders an den dorsalen Paraflocculus.

Viele der Purkinje-Zellen in der Region des (Para-)Flocculus sind „Blickgeschwindigkeitszellen“. Sie sind nicht nur während AFB aktiv, sondern auch bei Kopfbewegungen, während kombinierter Kopf-Augen Suchbewegungen und während der Suppression des optokinetischen Nystagmus (OKN) bei AFB-induzierten, retinalen Bildverschiebungen. Besonders Neurone des posterioren Vermis reagieren auf Bewegungen eines Objekts auf der Retina. Sie projizieren inhibitorische Fasern zum kaudalen Nucleus fastigii, während die Neurone des Flocculus zu den vestibulären Kernen projizieren.

Die genauen Wege, auf welchen die motorischen Signale für AFB im Hirnstamm verschaltet sind, sind jedoch noch unbekannt.

Neben dem Nucleus fastigii umfassen diese Regionen den medialen und superioren Anteil der vestibulären Kerne, von wo aus ein zweiter Projektionsweg zum kontralateralen Nucleus abducens verläuft. Es existieren also zwei absteigende Wege für die Signale der AFB zwischen Hirnstamm und Cerebellum (siehe Abbildung 4).

1.3 Augenbewegungsstörungen bei Morbus Parkinson

1.3.1 Einleitung

Verschiedene neuropsychologische und okulomotorische Untersuchungen der letzten Jahrzehnte haben beim Morbus Parkinson neben den bekannten motorischen Störungen eine Reihe weiterer Veränderungen festgestellt, die unter anderem die über den präfrontalen Cortex vermittelten Exekutivfunktionen und die subkortikale Sakkadengenerierung und -modifikation betreffen. Dabei handelt es sich im Besonderen um Störungen der visuellen Raumwahrnehmung (Blankenburg et al., 1994), des räumlichen Arbeitsgedächtnisses (Chan et al., 2004; Hodgson et al., 1999; Owen et al., 1993; Pillon et al., 1996; Postle et al., 1997), Schwierigkeiten bei visueller Problembewältigung (Hodgson et al., 2002), die Suppression verhaltensirrelevanter Reize (Chan et al., 2004; Vidailhet et al., 1994) und Störungen der Verhaltens-Antizipation (Lekwuwa et al., 1999). Viele dieser Funktionen lassen sich mit Hilfe okulomotorischer Paradigmen anhand von Sakkaden und langsamen Augenfolgebewegungen untersuchen.

Sakkaden der Parkinson Patienten sind in ihrer Amplitude typischerweise zu klein (hypometrisch), besonders vertikale Sakkaden (Muller et al., 1994; Rascol et al., 1989; Rottach et al., 1996; White et al., 1983). Des Weiteren sind Sakkaden hypometrisch, wenn sie zu erinnerten Zielen ausgeführt werden („memory guided saccades“ oder MGS) oder in die Gegenrichtung eines erscheinenden Blickobjektes (Antisakkaden) (Crawford et al., 1989; Lueck et al., 1992(1); Lueck et al., 1992(2)). Besonders tritt dieser Effekt zutage, wenn Patienten Sakkaden zu Sequenzen von MGS ausführen (Nakamura et al., 1994; Vermersch et al., 1994). Im Gegensatz dazu werden reflexive Sakkaden zu neu erscheinenden Stimuli mit normaler Amplitude und ohne große Latenz ausgeführt (Rottach et al., 1996; Vidailhet et al., 1994). Daher scheinen Parkinson Patienten Schwierigkeiten mit der Zielerfassung, besonders bei intern getriggerten Sakkaden, zu haben (Bronstein und Kennard, 1985; Ventre et al., 1992; Waterston et al., 1996).

Latenzen bei nichtprädiktiven Sakkaden sind oft normal oder leicht erhöht (Bronstein und Kennard, 1985; White et al., 1983). Wenn das sogenannte „Gap-Paradigma“ angewendet wird, neigen Patienten dazu, schnelle „Express-Sakkaden“ auszuführen (Vidailhet et al., 1994). Die Geschwindigkeit der Sakkaden ist meist normal, in fortgeschrittenen Stadien des Morbus Parkinson sinkt sie jedoch ab (Rottach et al., 1996; White et al., 1983). Auch andere Erkrankungen der Basalganglien (z.B. atypische Parkinson-Syndrome) sind mit

Augenbewegungsstörungen assoziiert. Bei der progressiven supranukleären Lähmung (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom) zeigen sich beispielsweise neben der vertikalen Blickparese verminderte Sakkadenlatenzen durch einen Zelluntergang in verschiedenen Kerngebieten (Substantia nigra, Globus pallidus, Nucleus subthalamicus). Auch bei der autosomal-dominant vererbten Chorea Huntington kommt es zu einer Vielzahl von okulomotorischen Störungen wie zum Beispiel einer verminderten Suppression von verhaltensirrelevanten Reizen, einer verringerten Sakkadengeschwindigkeit sowie Störungen von langsamen Augenfolgebewegungen.

1.3.2 Klinische Befunde bei Morbus Parkinson

Viele der Parkinson-Patienten zeigen bei der orientierenden neurologischen Untersuchung („bedside-test“) bezüglich der Augenbewegungen nur wenige pathologische Auffälligkeiten. Bei der Fixation eines Objekts, zum Beispiel, findet man kurze sakkadische Bewegungen (sogenannte „square wave jerks“) (Rascol et al., 1991; White et al., 1983), aber diese Störbewegungen werden auch bei älteren Normalpersonen beobachtet. Langsame Augenfolgebewegungen scheinen bei klinischen Tests nicht gestört zu sein, Abweichungen hierbei zeigen sich nur im Labortest (Rottach et al., 1996). Eine bekannte Störung ist die Ungenauigkeit bei Konvergenzbewegungen beider Augen (Repka et al., 1996). Auch die Bewegungen der Augenlider sind bei Parkinson-Patienten gestört, es kommt unter anderem zu Lidretraktionen beim Blick geradeaus und Verzögerungen der Lidschlussbewegung beim Blick nach unten (Averbuch-Heller, 1997).

Unter Laborbedingungen zeigt sich jedoch eine Vielzahl von Augenbewegungsstörungen, die besonders Sakkaden und langsame Augenfolgebewegungen betreffen, beide Arten von Augenbewegungen werden in dieser Studie mittels unterschiedlicher Paradigmen eingehend untersucht.

1.3.3 Beeinträchtigungen kortikaler Funktionen bei Morbus Parkinson

Sakkadenmessungen eignen sich vor allem zur Untersuchung von Funktionen der Orientierung im dreidimensionalen Raum und von kognitiven Leistungen, betreffend das räumliche Arbeitsgedächtnis, und der damit verbundenen internen Repräsentation räumlicher Koordinaten. Anatomisch betrachtet sind die kortikalen Areale, die für die Generierung von Sakkaden zuständig sind, wahrscheinlich auch für die räumliche Orientierung verantwortlich (Nobre et al., 1997). Dies belegte unter anderem eine funktionelle MRT-Studie, bei der Sequenzen von Sakkaden zu erinnerten Blickzielen das

gleiche kortikale Netzwerk aktivierten, wie auch spezielle Aufgaben für das räumliche Arbeitsgedächtnis. Zu diesem Netzwerk gehören die beiden frontalen Augenfelder (FEF), die supplementärmotorische Region (SMA), der dorsolaterale Präfrontalcortex (DLPFC), der anteriore cinguläre Cortex und Gebiete im posterioren parietalen Cortex (PPC) (Heide et al., 2001). Die Arbeitsgruppe um Heide und Kömpf konnte weiterhin zeigen, dass Patienten mit Läsionen im PPC eine Verschlechterung in der Exploration des visuellen Raumes zeigten, was sich in verzögerten und hypometrischen, visuell getriggerten Sakkaden in das kontralaterale Hemifeld manifestierte. Ausserdem zeigten „PPC-Patienten“ beeinträchtigte Basisfunktionen in der Raumanalyse, bezüglich der internen Speicherung von Raumkoordinaten und der räumlichen Konstanz zwischen den Sakkaden. Läsionen in den frontalen Augenfeldern (FEF) zeigten eine verschlechterte systematische und willkürliche Untersuchung des Raumes. Läsionen im präfrontalen Cortex (PFC) verringerten die Leistung des Arbeitsgedächtnisses für räumliche, sakkadenspezifische Informationen, während Läsionen in der SMA Veränderungen in der zeitlichen Abstimmung von Sakkadensequenzen, jedoch keine visuell-räumlichen Defizite verursachten (Heide und Kömpf, 1998(2)). Daraus wird ersichtlich, dass Sakkaden ein unverzichtbarer Mechanismus für die Erfassung des visuellen Raumes sind. Andererseits ist eine genaue interne Repräsentation von räumlichen Koordinaten eine Vorbedingung für die akkurate Ausführung räumlich korrekter Sakkaden. Die Genauigkeit von Sakkaden zu erinnerten, visuellen Blickzielen (MGS) ist ein Indikator für das räumliche Arbeitsgedächtnis (Pierrot-Deseilligny et al., 1991; Heide et al., 2001).

In dieser Studie soll nun die Leistung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses bei Patienten mit Morbus Parkinson anhand der Durchführung von Sakkaden zu erinnerten Blickzielen, mit einer variablen Memorierungszeit („Delay“) zwischen 1s und 30s, untersucht werden. Das Review von Pierrot-Deseilligny (Pierrot-Deseilligny et al., 2002) weist darauf hin, dass an der Ausführung von MGS, je nach Memorierungszeit, verschiedene kortikale Areale beteiligt sind. Bei kurzen MGS mit einem Delay von 1-20s, wird der DLPFC aktiviert, möglicherweise auch der rechte PPC, sie stellen somit einen räumlichen Kurzzeitspeicher dar.

Eine experimentelle dopaminerge Blockade des DLPFC, die einem Dopaminabfall im Frontalcortex bei Parkinson-Patienten entsprechen könnte, zeigte eine Ungenauigkeit der finalen Augenposition bei MGS (Sawaguchi et al., 1994). Ein Dopaminmangel im

präfrontalen Cortex könnte auch die weiteren kognitiven Defizite beim Morbus Parkinson erklären, möglicherweise kommt ein solcher Dopaminmangel durch Degeneration von frontostriatalen Projektionen zustande (Alexander et al., 1986;).

Die Basalganglien scheinen einen wichtigen Einfluss auf die Ausführung kurzer MGS zu haben (Hikosaka et al., 2000). Nach Läsionen des Corpus nuclei caudati zeigte sich bei MGS eine mit zunehmendem Delay (bis 7s) abnehmende Genauigkeit der finalen Augenposition, was darauf hindeutet, dass das Korpus des Nucleus Caudatus am räumlichen Kurzzeitspeicher beteiligt ist (Vermersch et al., 1999). Daraus könnte sich auch eine Beeinträchtigung kurzer MGS bei Patienten mit Morbus Parkinson ergeben. Sind jedoch die Memorierungszeiten länger als 20s, so scheint der parahippocampale Cortex (PHC) die räumliche Speicherung zu übernehmen (Pierrot-Deiseilligny et al., 2002; Ploner et al., 2000). Patienten mit Läsionen im PHC sind in fremder Umgebung desorientiert, außerdem weisen sie eine signifikante Ungenauigkeit bei MGS auf, die länger als 20s sind (Ploner et al., 2000). Die Genauigkeit von MGS verschlechtert sich in den ersten Sekunden zunehmend (Fehleranstieg bis 20 +5s), dann verbessern sich die MGS signifikant. Dies könnte ein Hinweis für einen stabileren, räumlichen Intermediärspeicher im PHC sein, welcher die räumliche Information größtenteils unabhängig vom räumlichen Kurzzeitspeicher abspeichert (Pierrot-Deiseilligny et al., 2002). Eine zumindest teilweise parallele Verarbeitung der visuell-räumlichen Informationen lässt sich daraus ableiten (Ploner et al., 1998). Weiterhin ist der PHC reziprok mit neokortikalen Feldern verbunden, welche der visuell-räumlichen Integration zugeordnet werden, dazu gehören der PPC und der DLPFC (Goldman et al., 2005; Suzuki et al., 1994).

Patienten mit Morbus Parkinson zeigten bei der Ausführung von MGS eine überwiegend hypometrische initiale Sakkade, während visuelle Reflextsakkaden keine Abweichungen aufwiesen. Im fortgeschrittenen Stadium der Parkinson-Erkrankung werden im Memory-Sakkaden-Test auffallend mehr Fehler beobachtet (Crevits und DeRidder, 1997). Die endgültige Augenposition bei einfachen MGS ist bei Parkinson-Patienten jedoch nach mehreren kleinen Korrektursakkaden normal („multi-stepping“).

Einige Autoren meinen daher, dass die Kodierung von Objekten im dreidimensionalen Raum bei Parkinson Patienten nicht beeinträchtigt sei (Crawford et al., 1989; White et al., 1983; Blankenburg et al., 1994). Werden jedoch Sequenzen von MGS bei Parkinson-Patienten durchgeführt, ist die finale Augenposition hypometrisch, was auf eine Störung

des räumlichen Arbeitsgedächtnisses hindeuten könnte (Hodgson et al., 1999). In dieser Studie werden nun MGS mit Memorierungszeiten bis zu 30 Sekunden verwendet, um auch die Fähigkeit des räumlichen Langzeitgedächtnisses, besonders des parahippocampale Cortex, bei Parkinson Patienten zu untersuchen.

1.3.4 Störungen der Basalganglien bei Morbus Parkinson

Da bei Parkinson Patienten die Endposition von einfachen MGS normal ist, wird neben einer Störung im räumlichen Arbeitsgedächtnis auch ein okulomotorisches Defizit diskutiert, welches die initiale hypometrische Sakkade und die nötige Korrektur verursacht (Blankenburg et al., 1994; Shaunak et al., 1999). Dieses Defizit kann durch eine für den Morbus Parkinson wichtige Theorie auf der Ebene der Basalganglien erklärt werden. In verschiedenen Versuchen an Primaten wurde diese Theorie verifiziert.

Demnach kontrollieren die Basalganglien über einen inhibitorischen Projektionsweg, welcher von den frontalen Augenfeldern ausgeht, die Initiierung von Willkür- und Reflexsakkaden durch Neurone des Colliculus superior (siehe Abbildung 2).

Die frontalen Augenfelder stellen für alle Arten von Willkürsakkaden, und auch für Reflexsakkaden, die wichtigste Struktur dar. Die Neurone des Colliculus superior stehen dabei unter einem GABAergen tonisch-inhibitorischen Einfluss der Substantia nigra Pars reticulata (SNPR), welche wiederum durch GABAerge Neurone des Nucleus Caudatus inhibiert wird. Dieses neuronale System dient so der Suppression nicht erwünschter visueller Reflexsakkaden. Diese Funktion kann experimentell besonders durch den Antisakkaden-Task überprüft werden (Heide et al., 1990; Hikosaka und Wurtz, 1985). Wenn eine Willkürsakkade initiiert werden soll, muss der inhibitorische Einfluss der SNPR-Neurone vorübergehend supprimiert werden, was durch eine erhöhte Aktivität von Caudatusneuronen auf die SNPR zu einer Disinhibition führt. Beim Morbus Parkinson führt die Degeneration der SNPC und ihrer dopaminergen Projektionen zum Striatum zu einer verminderten Suppressionsfähigkeit des Nucleus Caudatus. Es kommt zu einer Latenzverzögerung und Hypometrie von Willkürsakkaden.

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass nach pharmakologischer Verstärkung dieser Inhibition auf den Colliculus superior (durch eine lokale Injektion des GABA-Agonisten Muscimol) eine Hypometrie und Latenzverzögerung zu erinnerten Blickzielen beobachtet wird, wie sie auch für den Morbus Parkinson bekannt ist (Hikosaka und Wurtz, 1985). Durch PET-Untersuchungen konnte auch beim Menschen eine Beteiligung der

Basalganglien bei intern getriggerten Willkürsakkaden nachgewiesen werden (Petit et al., 1993).

Eine weitere Studie (Slovin et al., 1999) weist wiederum auf die Mitbeteiligung frontaler kortikaler Areale bei Parkinson-Patienten hin. Die Arbeitsgruppe zeigte an Primaten, bei denen man durch Gabe des Neurotoxins MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) eine Parkinson-ähnliche Symptomatik induziert hatte, dass Willkürsakkaden hypometrisch wurden und ihre Frequenz abnahm, wobei visuell getriggerte Reflexsakkaden weniger beeinträchtigt wurden. Dies könnte darauf hindeuten, dass intern getriggerte Willkürsakkaden (wozu unter anderem die MGS gehören) beim Morbus Parkinson stärker betroffen sind als Sakkaden, die sich auf einen externen Stimulus beziehen. Weiterhin beobachtete diese Arbeitsgruppe, dass bei MPTP behandelten Affen die motorischen und die kognitiven Defizite dissoziiert sein können, wobei sich die okulomotorischen und die kognitiven Defizite vor Beginn der skelettmotorischen Symptome zeigten.

Dies weist auf die Notwendigkeit hin, genaue Untersuchungen von Augenbewegungen und von frontalen kognitiven Funktionen bei der Frühdiagnose vom Morbus Parkinson einzubeziehen. Kognitive Beeinträchtigungen wurden auch beim Menschen schon im Frühstadium der Parkinson'schen Erkrankung beobachtet (Brown und Marsden, 1990; Hodgson et al., 1999; Owen et al., 1995; Postle et al., 1997; Taylor et al., 1986).

1.3.5 Suppression verhaltensirrelevanter Reize bei Morbus Parkinson

Eine weitere Auffälligkeit, durch eine Störung in den genannten neuronalen Systemen, wurde bei Parkinson-Patienten beobachtet, welche bei der Aufgabe visuell getriggerte Reflexsakkaden zu supprimieren, Schwierigkeiten hatten. Bei dem sogenannten Antisakkaden-Test zeigen Parkinson-Patienten im Vergleich zu Normalpersonen eine erhöhte Fehlerrate, eine langsamere Sakkadengeschwindigkeit und einen reduzierten Gain (Briand et al., 1999).

Die Ausführung reflexiver Sakkaden war hierbei normal, was die zuvor schon beschriebene These von Schwierigkeiten der internen Sakkadengenerierung beim Morbus Parkinson erhärtet. Defizite bei dem Ausführen verschiedener Typen von Willkürsakkaden oder Schwierigkeiten bei der Unterdrückung reflexiver Sakkaden können möglicherweise einer frontalen oder präfrontalen Schädigung zugeschrieben werden, da Patienten mit

Frontallappenläsionen bei diesen Aufgaben ebenfalls Schwierigkeiten haben (Guitton et al., 1985; Munoz und Everling, 2004).

Das Defizit in der Kontrolle von Willkürsakkaden beim Morbus Parkinson könnte durch eine Dysfunktion in striato-pallido-präfrontalen Projektionen entstehen (Crevits und DeRidder, 1997; Slovin et al., 1999) oder alternativ auf einem Abfall des Dopaminspiegels im Frontalcortex, durch eine Degeneration im mesolimbischen-dopaminergen System beruhen (Brozoski et al., 1979). Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung zeigen normale Resultate im Antisakkaden-Test, wobei die Fehlerrate in fortgeschrittenen Fällen stark anstieg (Crevits und De Ridder, 1997), besonders, wenn die Patienten unter einer anticholinergen Medikation stehen (Kitagawa et al., 1994). In dieser Studie soll unter anderem auch diese Fähigkeit der Suppression visuell getriggelter Reflexsakkaden, im Antisakkaden-Test bei Parkinson-Patienten mit verschiedenen genetischen Veränderungen, geprüft werden.

1.3.6 Langsame Augenfolgebewegungen bei Morbus Parkinson

Eine zusätzliche Aufgabe bei dieser Studie ist die Ausführung langsamer Augenfolgebewegungen (AFB oder „smooth eye pursuit movements“), bei welchen ebenfalls eine Störung, insbesondere eine Sakkadierung und Verringerung des „pursuit gains“, bei Parkinson-Patienten nachgewiesen wurde (Rascol et al., 1989; White et al., 1983). Dabei weichen die Resultate von leicht erkrankten Patienten nur wenig von gleichaltrigen Normalpersonen ab (Rottach et al., 1996; Waterston et al., 1996). Zustande kommt dies möglicherweise durch eine insuffiziente Antizipation (Vorwegnahme) des prädiktiv bewegten Lichtreizes (Waterston et al., 1996; Lekwuwa et al., 1999; O`Sullivan et al., 1997). Dabei zeigte sich, dass der „pursuit gain“ bei niedrigen Frequenzen bei Parkinson-Patienten fast normal ist, während er sich bei höheren Frequenzen verschlechtert, durch eine reduzierte Fähigkeit Aufholsakkaden zu generieren (Waterston et al., 1996).

Beim Verfolgen eines sich periodisch bewegenden Objektes ist jedoch die Periodik der Verfolgung normal, was eine ungestörte prädiktive Strategie bei AFB impliziert (Bronstein und Kennard, 1985). Interessanterweise stellte sich nach der Applikation von L-DOPA keine Verbesserung des Gains bei langsamen AFB ein (Waterston et al., 1996).

Eine weitere Studie zeigte ausgeprägte antizipatorische Bewegungen bei der Ausführung langsamer AFB von Parkinson-Patienten, die maximale Sakkadengeschwindigkeit („peak

velocity“) der Aufholsakkaden und der Gain waren reduziert, bei Wiederholungen fielen sie weiter ab, wahrscheinlich durch eine frühzeitige Ermüdung, welche beim Morbus Parkinson auch bei skelettmotorischen Bewegungen beobachtet wird.

Es ist theoretisch noch nicht geklärt, warum Störungen der Basalganglien mit einem reduzierten „smooth eye pursuit gain“ vergesellschaftet sind, da die neuronalen Bahnen für Augenfolgebewegungen nicht durch die Basalganglien verlaufen (Lekwuwa et al., 1999) (siehe Abbildung 4).

1.4 Die Genetik der Parkinson-Erkrankung

1.4.1 Einleitung und Übersicht über die Mutationen bei der Parkinson Erkrankung

Durch klinisch-epidemiologische Studien und molekulargenetische Untersuchungen konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass verschiedene Parkinson-Syndrome zu einem gewissen Anteil eine genetische Grundlage haben. Es werden unter anderem vier autosomal-dominante (PARK1 und 3 bis 5) und drei rezessive Syndrome (PARK2, 6, 7) unterschieden, wobei im Gegensatz zu den sehr selten vorkommenden dominanten Formen die rezessiven Parkinsonsyndrome eine weitaus bedeutendere Rolle zu spielen scheinen (Gasser, 1998).

Das erste veränderte Gen, welches man bei Parkinson-Patienten fand, war das Gen für α -Synuclein, wobei zwei verschiedene Punktmutationen bei Familien mit dominant vererbtem Morbus Parkinson gefunden wurden (Polymeropoulos et al., 1997; Krüger et al., 1998).

Das Protein α -Synuclein ist eine hauptsächliche Komponente der Lewy-bodies, welche bei verschiedenen familiären und idiopathischen Formen des Morbus Parkinson histologisch gefunden wurden.

Das zweite, mit dem Morbus Parkinson assoziierte und veränderte Gen, wurde bei japanischen Familien mit einem autosomal-rezessiven Erbgang beobachtet (Ishikawa und Tsuji, 1996). Dieses Gen ist dafür bekannt geworden, eine wichtige Ursache für die Frühform der Parkinson-Erkrankung (ARJP: „autosomal-rezessive juvenile parkinsonism“) mit einem Erkrankungsbeginn von 38 ± 12 Jahren zu sein. Der frühe Beginn ist für den idiopathischen Morbus Parkinson untypisch (Beginn mit 42 ± 11 Jahren).

Bei einigen der ARJP-Patienten fehlt das Parkin-Protein völlig, was einen Mechanismus des Funktionsverlustes vermuten lässt, der möglicherweise in der Degeneration von Nervenzellen der Substantia nigra mündet. Zwei weitere Gene bei Familien mit autosomal-dominanten Vererbungsmodus wurden kürzlich entdeckt. Diese liegen auf Chromosom 2 (Gasser, 1998) und auf Chromosom 4 (Farrer et al., 1999).

Letztendlich wurde bei einer kleinen deutschen Familie eine Mutation im Gen für das Enzym Ubiquitin-Hydrolase L1 (UCH-L1) identifiziert (Leroy et al., 1998).

Alle identifizierten Gene sind jedoch nur für einen sehr kleinen Anteil von familiärem Morbus Parkinson verantwortlich. Die genetische Basis für den Großteil der Parkinson-Patienten, bei denen kein Erbgang nach Mendel-Regeln erkennbar ist, bleibt noch unbekannt (Gasser, 2001).

1.4.2 Die Parkin-Mutationen

Von besonderer Bedeutung in dieser Studie ist das autosomal-rezessive Parkin-Gen (PARK2), ein Gen mit noch unbekannter Funktion, welches das Protein Parkin kodiert. Parkin hat Ähnlichkeiten mit der Proteinfamilie der Ubiquitine, welche in die Pathogenese von verschiedenen neurodegenerativen Krankheiten involviert ist und eine Komponente der paarigen helikalen Filamente bei der Alzheimer-Demenz und der Lewy-bodies beim Morbus Parkinson darstellt (Love et al., 1988; Iwatsubo et al., 1996).

Histologisch werden jedoch beim ARJP keine Lewy-bodies nachgewiesen, die für den idiopathischen Morbus Parkinson pathognomonisch sind (Takahashi et al., 1994). Zu dem als ARJP bezeichnetem Komplex gehören neben dem frühen Krankheitsbeginn charakteristische Symptome, wie ein gutes Ansprechen auf die L-DOPA Therapie, eine Verschlechterung der Symptome im Tagesverlauf, frühe L-DOPA induzierte Dyskinesien, ein symmetrischer Befall, Dystonien bei Beginn und Hyperreflexien bei Beginn oder im späteren Verlauf (Gasser, 2001; Lücking et al., 2000). Es kommt beim ARJP zu einer starken und selektiven Degeneration der Neurone der Substantia nigra (Takahashi et al., 1994). Der genetische Locus des Parkin-Gens liegt auf Chromosom 6 (Matsumine et al., 1997). Unter erkrankten Geschwistern mit einem typischen L-DOPA sensiblen Morbus Parkinson wurde in 30% eine Mutation im Parkin-Gen gefunden (Abbas et al., 1999), was darauf hindeutet, dass Parkin-Mutationen in nicht unerheblicher Anzahl der Fälle für den juvenilen Parkinson verantwortlich sein könnten.

Weitere Mutationen im Parkin-Gen wurden weltweit, unter anderem auch von der eigenen Arbeitsgruppe, bei zahlreichen ARJP-Patienten gefunden (Kitida et al., 1998; Lücking et al., 2000). Auch bei dem sogenannten isolierten, juvenilen Morbus Parkinson (Beginn mit 20 Jahren oder jünger) scheinen Mutationen im Parkin-Gen eine wichtige Rolle zu spielen (Lücking et al., 2000). Weitere Auffälligkeiten bei Parkinson-Patienten mit Mutationen im Parkin-Gen waren eine langsamere Progression der Erkrankung und eine verminderte Häufigkeit einhergehender Demenzen.

Die große Vielfalt der Symptome sogar innerhalb einzelner Familien mit Mutationen (zum Beispiel Unterschiede des Krankheitsbeginns von bis zu 20 Jahren), lässt zusätzliche Faktoren vermuten, welche den Phänotyp beeinflussen. Die eigene Arbeitsgruppe hat bei fast 100 Mutationsträgern inzwischen über 30 verschiedene Parkin-Mutationen identifiziert (Klein et al., 2000(1); Klein et al., 2000(2); Hedrich et al., 2001; Kann et al., 2002(2); Pramstaller et al., 2002).

Die Studie von Hedrich (Hedrich et al., 2002) offenbarte weitere Hinweise für die Wichtigkeit von heterozygoten Mutationsträgern beim juvenilen Morbus Parkinson. Bei 50 Patienten mit Morbus Parkinson mit einem Alter von 50 Jahren oder jünger konnten in 14% „compound“-heterozygote Mutationen (das heisst zwei unterschiedliche Mutationen im Parkin-Gen), in 12% heterozygote Mutationen und in 74% keine Parkin-Mutationen identifiziert werden. Eine interessante Beobachtung weist darauf hin, dass das Erkrankungsalter bei Parkin-Mutation-positiven Parkinson-Patienten mit dem Mutationsstatus korreliert. Das niedrigste Erkrankungsalter hatten dabei Patienten mit einem „compound“-heterozygoten Mutationsstatus, bei heterozygoten Parkin-Mutationen trat die Erkrankung etwas später auf und mutationsnegative Individuen mit Morbus Parkinson zeigten den spätesten Krankheitsbeginn (Hedrich et al., 2002; Kann et al., 2002(1)). Dies könnte bedeuten, dass auch heterozygote Mutationen an der Entstehung oder Ausprägung der Parkinson-Erkrankung beteiligt sein können, obwohl nur ein Allel verändert ist.

Bei PET Studien an „compound“-heterozygoten Mutationsträgern zeigte sich nach Fluordopa-Gabe (FDOPA) eine herabgesetzte striatale FDOPA-Aufnahme. Die größte Reduktion wurde im posterioren Anteil des Putamens und im Nucleus Caudatus beobachtet (Hilker et al., 2001).

Weitere PET-Studien bei asymptomatischen Trägern einer heterozygoten Parkin-Mutation zeigten einen leichten, aber signifikanten Abfall der mittleren FDOPA-Aufnahme in allen striatalen Regionen, was vermuten lässt, dass sogar heterozygote Parkin-Mutationen mit Veränderungen im dopaminergen System assoziiert sind. Es stellt sich daher die Frage, ob auch die in der Allgemeinbevölkerung viel häufigeren heterozygoten Parkin-Mutationen ein (leichtes) Parkinson-Syndrom verursachen oder dazu prädisponieren können (Hilker et al., 2001; Hilker et al., 2002).

Ein weites Spektrum an Mutationen und die Grösse des Parkin-Gens machen jedoch eine Molekulardiagnose schwierig.

In dieser Studie werden ebenfalls heterozygote Parkin-Mutationsträger, welche sich noch im asymptomatischen Stadium befinden, mithilfe der oben genannten okulomotorischen Paradigmen untersucht. Hierbei könnten sich möglicherweise schon diskrete Defizite in präfrontalen und okulomotorischen Leistungen zeigen.

1.5 Ziel der Arbeit und Fragestellung

In der vorliegenden Studie sollen nun Patienten mit genetisch determinierter Parkinson-Erkrankung in Abhängigkeit von der Art der möglichen Gendefekte und dem Mutationsstatus (homozygot, heterozygot oder „compound“-heterozygot) anhand verschiedener okulomotorischer Paradigmen untersucht werden. Augenbewegungen sind quantitativ relativ einfach standardisiert messbar und eignen sich gut, wie oben dargestellt, für die Leistungserfassung verschiedener neuronal-okulomotorischer Systeme. Die Patientengruppe dieser Studie gehört zum einen zu einer großen Familie aus Südtirol, bei der zwei unterschiedliche Mutationen im Parkin-Gen vorkommen (eine Exon-Deletion im Exon 7 [MUT1] und eine Einbasenpaardeletion, del1072 [MUT2]). Zum anderen werden Parkinson-Patienten aus Deutschland mit einem Erkrankungsalter von unter 50 Jahren mit unterschiedlichen heterozygoten, „compound“-heterozygoten und homozygoten Mutationen sowie ein Patient mit je drei Parkin-Mutationen im Okulomotorik-Labor untersucht. Weiterhin wurden Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson ohne Mutationen im Parkin-Gen untersucht und mit den genetisch determinierten Parkinson-Patienten verglichen.

Folgende Fragen ergeben sich für diese Studie: Erstens, welche Augenbewegungsstörungen sind charakteristisch für die verschiedenen Parkin-

Mutationen? Zweitens, sind die Augenbewegungsstörungen so ausgeprägt, dass es sich hier um einen einfach zu untersuchenden phänotypischen Marker für einen bestimmten Gendefekt handelt (zum Beispiel im Rahmen einer Frühdiagnostik)? Drittens, können die aufgezeigten Augenbewegungsstörungen sensomotorische Defizite aufzeigen, welche auf bestimmte neuronale Korrelate hinweisen?

Es kommen folgende Paradigmen zur Anwendung:

- Sakkaden zu erinnerten Blickzielen mit unterschiedlichen Memorierungszeiten („memory guided saccades“)
- langsame Augenfolgebewegungen („smooth eye pursuit movement“)
- Suppression visuell getriggelter Reflexsakkaden (Antisakkaden)
- nicht-prädiktive visuell geführte Reflexsakkaden (Pro-Sakkaden)

Der Nachweis spezifischer Ausfallmuster könnte die therapeutische Möglichkeit beinhalten, dem genetisch determinierten Parkinson-Patienten in einem möglichst frühen Erkrankungsstadium spezielle kognitive Trainingsmethoden anzubieten, um den Krankheitsprozess bestenfalls zu verlangsamen beziehungsweise, um bestimmte neuronale Leistungen möglichst lange zu erhalten und dadurch die Lebensqualität des Patienten zu verbessern.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Es wurden 37 Patienten nach eingehender Aufklärung und Einwilligung („written informed consent“) im Okulomotriklabor untersucht. Das Alter der Patienten lag zwischen 29 und 76 Jahren, im Durchschnitt lag es bei 48,08 Jahren. Die UPDRS (United Parkinson's Disease Rating Scale) lag zwischen 0 und 49 (Patienten mit 1 Mutation UPDRS 0-45; Pat. mit 2 Mutationen UPDRS 5-38; Parkinson Patienten ohne Mutationen UPDRS 1-49).

2.1.1 Mitglieder der Familie LA und weitere Patienten aus Südtirol

In der Familie LA kommen zwei unterschiedliche Mutationen im Parkin-Gen (PARK2) vor. Eine Exon-Deletion des Exon 7 (MUT1) und eine Einbasendeletion, del1072T (MUT2). Im Einzelnen nahmen Patienten mit folgenden Mutationen bzw. Mutationskombinationen an den Untersuchungen teil (siehe Tabelle 3).

MUT1 (heterozygot)	n=6
MUT2 (heterozygot)	n=7
MUT1 + MUT2 („compound“-heterozygot)	n=2
MUT1 + MUT1 (homozygot)	n=1
MUT2 + MUT2 (homozygot)	n=1

Tabelle 3: Mutationsarten der Patienten aus Südtirol

2.1.2 Patienten mit unterschiedlichen Parkin-Mutationen

Parkinson-Patienten mit Erkrankungsalter <50 Jahre aus Deutschland mit unterschiedlichen heterozygoten und „compound“-heterozygoten Mutationen, sowie ein Patient mit je drei Parkin-Mutationen (n=5) (siehe Tabelle 4).

DelEx3-4+DupEx7+DupEx9 („compound“-heterozygot)	n=1
DelEx4+924C>T („compound“-heterozygot)	n=1
211C>T (heterozygot)	n=1
DelEx2 (heterozygot)	n=1
DelEx2-5 (heterozygot)	n=1

Tabelle 4: Mutationsarten weiterer Patienten

2.1.3 Patienten mit „idiopathischem“ Morbus Parkinson

Nach Alter, Geschlecht und Erkrankungsalter vergleichbare Parkinson-Patienten, bei denen eine Mutation im Parkin-Gen ausgeschlossen wurde (n=15).

2.1.4 Genanalyse im Institut für Humangenetik

Die genetische Analyse aller Patienten und Kontrollpersonen dieser Studie wurde im Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck durchgeführt. Weitere Informationen und Methoden bezüglich der genetischen Analyse sind in der Studie von Hedrich nachzulesen (Hedrich et al., 2001).

2.2 Probanden

Als Probanden wurden nach Aufklärung und Zustimmung 27 gesunde männliche und weibliche Probanden untersucht. Ihr Alter lag zwischen 25 und 68 Jahren, im Durchschnitt betrug es 50,23 Jahre. Bei allen Probanden wurde mittels genetischer Analyse eine Mutation im Parkin-Gen ausgeschlossen.

2.3 Grundsätzlicher Ablauf der Untersuchungen

Die vorliegende Arbeit ist entstanden als Teil einer Untersuchungsserie an Parkinson-Patienten, welche von dem Institut für Humangenetik (Adresse siehe oben) initiiert wurde. Es wurde die Erlaubnis von der Ethikkommission der Universität Lübeck eingeholt (siehe Anhang). Im Rahmen einer mehrteiligen Studie wurden außer den hier dargestellten Augenbewegungsmessungen folgende Untersuchungen im Universitätsklinikum Lübeck durchgeführt:

- standardisierte klinisch-neurologische Untersuchung bzw. Nachuntersuchung aller Patienten mit Erhebung des UPDRS-Score (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).
- Kerspintomographische Untersuchungen (funktionelle Magnetresonanztomographie)
- Sakkaden- und Liedschlagmessung mittels der „skleralen-Magnetspulven-Methode (Scleral Search Coil)“

2.4 Ablauf im Okulomotoriklabor

2.4.1 Aufnahmebedingungen im Okulomotoriklabor

Das Okulomotoriklabor befindet sich im Haus 25 der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Der Aufnahmeraum, in dem die Messungen an den Patienten und Normalpersonen vorgenommen wurde, war absolut dunkel, um den Probanden jegliche Orientierungspunkte zu nehmen. Die Probanden saßen auf einem Stuhl, davor befand sich ein Tisch mit integrierter Kinnstütze. Die Kinnstütze verhinderte Kopfbewegungen, welche die Augenbewegungen überlagert hätte.

Die Entfernung vom Auge zum Bildschirm, auf dem das Blickziel präsentiert wurde, betrug 1,4 Meter. Die Dauer der Messungen betrug pro Patient/Proband 30-40 Minuten.

2.4.2 Stimulusgenerierung

Das präsentierte Blickziel wurde durch einen roten Dioden-Laser (HL 11, Firma LISA-Lasersystems, Katlenburg-Lindau, Deutschland) generiert. Die Auslenkung des Lasers geschah durch Galvo-Scanner (XY-Ablenk-Einheit 3037 S, Firma General Scanning, Deutschland). Die Ansteuerung erfolgte durch eine Digital-Analog-Karte (AT-A0 6/10, Firma National Instruments, München, Deutschland). Projiziert wurde dieser Laserpunkt auf eine Marata-Scheibe (Firma BKE, Nörten-Hardenberg, Deutschland) nach dem Prinzip der Rückwandprojektion.

2.4.3 Registrierung der Augenbewegungen

Mittels Ag/AgCl-Elektroden wurde ein Elektrookulogramm (EOG) (Sprenger et al. 2000) abgeleitet. Supra- und infraorbital der Mitte des linken Auges (monokuläre, vertikale Ableitung) und am äußeren Augenwinkel des linken und rechten Auges (binokuläre, horizontale Ableitung) wurden die Elektroden befestigt.

Als Erdelektrode diente eine Clipelektrode am rechten Ohrläppchen. (Abbildung 5 zeigt die Befestigung der Elektroden)



Abbildung 5: Platzierung der EOG-Elektroden am Probanden

Die EOG-Daten wurden mit einem EOG-DC-Verstärker (Firma Tönnies, Höchberg, Deutschland) verstärkt. Bei diesem Gerät handelt es sich um einen Analog-Verstärker. In der Studie wurde ein low-pass-Filter von 300 Hz, eine DC-Ableitung und ein Verstärkungsfaktor von $50 \mu\text{V}/\text{V}$ benutzt. Die Umwandlung der Daten in digitale Form erfolgte mittels einer Analog-Digital-Wandlerkarte (PCI 6071E, Firma National Instruments, München, Deutschland) bei einer Sampling-Rate von 600 Hz. Die aufgenommenen Daten wurden binär im Computer gespeichert.

Die Augenbewegungen wurden in vivo kalibriert. Dazu dienten horizontale und vertikale Sakkaden mit Amplituden von 5° bis 20° .

2.4.4 Aufgaben im Okulomotoriklabor

Folgende Tests wurden durchgeführt:

- 40 Prosakkaden
- 40 Antisakkaden
- 40 Memorysakkaden (4 Einheiten mit je 10 Sakkaden)

- 1 Durchgang Sinuspursuit
- 1 Durchgang Dreieckpursuit

Vor Durchführung der Messung wurde jedes Paradigma mit dem Patienten/Probanden eingeübt. Es wurde jeweils ein Testdurchlauf der verschiedenen Paradigmen durchgeführt. Während der Testphase wurde je nach Belastbarkeit des Patienten/Probanden eine kleine Pause von 2-5 Minuten eingeschoben.

2.4.5 Versuchsdesign Prosakkaden-Paradigma

Der Patient/Proband musste einen zentralen Fixationspunkt (Laserpunkt, Durchmesser circa $0,1^\circ$) für 800 bis 1200 ms fixieren. Dann erlosch der Fixationspunkt, und nach einer kurzen Pause von 200 ms erschien das Blickziel für 1000 bis 1500 ms, zu dem der Proband so schnell und so genau wie möglich hinsehen sollte. Dieses Paradigma, mit Unterbrechung der kontinuierlichen Blickführung, wird als „Gap“-Paradigma bezeichnet (Fischer und Weber, 1988). Das Blickziel wurde peripher mit Amplituden von 8° bis 12° nach rechts und links projiziert, jede Amplitude wurde 10 mal in pseudorandomisierter Reihenfolge gezeigt. Nach jeder Prosakkade sprang das Blickziel zurück in die Mitte und diente dann als Fixierpunkt für die nächste Aufgabe.

2.4.6 Versuchsdesign Antisakkaden-Paradigma

Bei dem Antisakkaden-Paradigma wurde ebenfalls ein zentraler Fixationspunkt für 1000 bis 1300 ms präsentiert. 200 ms nach Erlöschen des Laserpunktes erschien das Blickziel für 1200 bis 1700 ms mit einer Amplitude von 8° bis 12° links oder rechts. Die Präsentation des Lichtpunktes erfolgte nach links und rechts jeweils 20-mal in pseudorandomisierter Reihenfolge. Die Aufgabe der Versuchsteilnehmer bestand darin, den peripher auftauchenden Lichtpunkt wahrzunehmen, aber so schnell und so genau wie möglich gespiegelt vom Mittelpunkt in die entgegengesetzte Richtung zu blicken.

2.4.7 Versuchsdesign Sinuspursuit-Paradigma

Untersuchung der langsamen Augenfolgebewegungen mittels eines sich periodisch zwischen 15° horizontaler Exzentrizität mit einer Frequenz von 0,3 Hz bewegten Lichtreizes. Diese Messungen dauern 3-4 min. Die exakte Dauer der Stimuluspräsentation betrug für 6 Sinusschwingungen bei 0,3 Hz = $6 * (1/0,3) = 20$ s

2.4.8 Versuchsdesign Dreieckspursuit-Paradigma

Untersuchung der langsamen Augenfolgebewegungen mittels eines sich periodisch zwischen 15° horizontaler Exzentrizität mit konstanter Geschwindigkeit von $15^\circ/\text{s}$ bewegten Lichtreizes. Diese Messungen dauern 3-4 min. Die exakte Dauer der Stimuluspräsentation betrug für 20 Rampen von je 30° bei $15^\circ/\text{s} = 40 \text{ s}$.

2.4.9 Versuchsdesign Memorysakkaden-Paradigma

Zusätzlich zu einem zentralen Fixationspunkt wurde nach einer Dauer von 1800 ms bis 2300 ms ein peripherer Lichtpunkt für 200 ms präsentiert. Die Amplitude des peripheren Laserpunktes betrug 10° oder 20° nach links oder rechts. Der zentrale Fixationspunkt blieb für eine Dauer von 1 bis 30 s weiterhin an. Der Patient/Proband sollte dabei permanent diesen zentralen Punkt fixieren und das seitlich auftauchende Zielobjekt nur wahrnehmen und sich die Position merken, aber keinen Blicksprung dorthin ausführen.

Nach Ablauf der vorgegebenen Dauer erlosch der zentrale Fixationspunkt, und der Versuchsteilnehmer sollte so schnell und so genau wie möglich einen Blicksprung auf das erinnerte Blickziel ausführen. Nach weiteren 2500 ms tauchte das Zielobjekt vom vorher gezeigten peripheren Punkt auf, damit der Proband ein Feedback über die gezeigte Leistung bekam. Danach wurde das Blickziel in die Mitte zurückgeführt und ein neuer Versuchsdurchlauf begann. Die Blickzielrichtung, die Memorisierungszeiten und die Amplituden wurden in pseudorandomisierter Form präsentiert (4 Einheiten mit jeweils 10 Blickzielpräsentationen). Die Memorisierungszeiten in dieser Studie betragen 1s, 10s, 20s, 25s und 30s.

2.5 Datenanalyse

2.5.1 Allgemeine Datenanalyse und Statistik

Die Analyse der EOG-Daten für sämtliche Sakkaden- und Pursuit-Tests erfolgte halbautomatisch (interaktiv) mit Programmen, die im Labor für Okulomotorik entwickelt worden waren, geschrieben in MATLAB 6.5 (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA).

Die Daten wurden nach der Kalibrierung mit einem kombinierten Gauss- (50Hz) und Median-Filter (15 Samples) gefiltert. Die Daten der Pro-, Anti- und Memory-Sakkaden wurden nach einer initialen Augengeschwindigkeit von $30^\circ/\text{s}$ abgesucht. Bei dem Dreieck-Pursuit betrug dieser Parameter $40^\circ/\text{s}$ und bei dem Sinus-Pursuit $60^\circ/\text{s}$. Die Peak-Velocity (PV) wurde in einem Fenster von 100 ms nach dem Entdecken einer initialen

Augengeschwindigkeit bestimmt. Beginn und Ende einer Sakkade wurden als der Punkt vor bzw. nach Erreichen der PV definiert, an dem die Geschwindigkeit bei 20% der PV liegt (30% für Dreick- und Sinus-Pursuit) (Rambold et al., 2002).

Nach automatischer Erkennung der Sakkaden durch das MATLAB-Programm wurden alle Sakkaden manuell auf Korrektheit nachuntersucht. In einem zweiten Arbeitsschritt wurden die einzelnen Messdurchgänge auf Auswertbarkeit überprüft und zugehörige Sakkaden – auch antizipatorische- und Error Sakkaden – markiert. Als antizipatorische Sakkaden bezeichnet man jene Sakkaden, welche vor Erscheinen des Blickziels ausgeführt werden bzw. bei Memory-Sakkaden solche, die vor Erlöschen des Fixierpunktes erfolgten. Sakkaden, die in die falsche Richtung ausgeführt werden, bezeichnet man als Error-Sakkaden.

Error-Sakkaden wurden bei den Pro- und Memory-Sakkaden ausgeschlossen, bei den Antisakkaden wurden sie separat ausgewertet und ihre Häufigkeit berechnet. Außerdem wurden bei den Memory-Sakkaden solche Trials ausgeschlossen, in denen reflektorische Sakkaden zum Blickziel beim ersten Erscheinen des Blickziels gemacht wurden.

Zur Unterscheidung der Sakkaden wurden folgende Kriterien für die verschiedenen Sakkadentests festgelegt:

Pro-Sakkaden:

- Zu früh generierte („geratene“) Sakkaden mit einer Latenz < 70 ms
- Express-Sakkaden mit einer Latenz von $70 - 135$ ms (siehe Fischer & Weber 1983)
- Zu kleine Sakkaden mit einem Gain $< 0,5$
- Reguläre Sakkaden mit einem Gain $> 0,5$ und $< 1,5$ und einer Latenz > 135 ms und < 400 ms

Antisakkaden:

- Sakkaden in die entgegengesetzte Richtung zum Stimulus mit einem Gain $> -1,5$ und einem Gain $< -0,5$
- Latenz > 70 ms und < 400 ms
- Express-Sakkaden mit einer Latenz von $70 - 135$ ms (siehe Fischer & Weber 1983)

Memory-Sakkaden:

- Sakkaden mit einem Gain > 0 und einem Gain < 2
- Latenz > 70 ms und Latenz < 800 ms

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 12.0 (SPSS Inc. München, Deutschland). Die statistische Signifikanzprüfung wurde mit T-Tests und einer ANOVA (Univariate Varianzanalyse) anhand von Medianen und den verschiedenen Bedingungen der Sakkadentests durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei dem Wert $p=0,05$ festgelegt. Dabei wurde zum einen der statistische Vergleich von Patient und Proband vorgenommen und zum anderen mittels ANOVA der Vergleich unterschiedlicher Patientenuntergruppen mit den Normalpersonen.

2.5.2 Einteilung der Patientenuntergruppen

Die Aufteilung der Patientenuntergruppen erfolgte in zweifacher Hinsicht:

Gruppeneinteilung a) vergleicht die Kontrollpersonen, Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson, Patienten mit zwei Mutationen („compound-heterozygot“ und homozygot) und Patienten mit einer Mutation (heterozygot) untereinander. Die Patienten mit einer Mutation können hierbei symptomatisch oder asymptomatisch sein.

Gruppeneinteilung b) vergleicht hingegen Kontrollpersonen (Asymp., no mut.), Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson (PD, no mut.), symptomatische Parkinson-Patienten mit Mutationen (eine oder zwei Mutationen) (PD, mut.) und asymptomatische Patienten mit Mutationen (eine Mutation) (Asymp., mut.).

Anmerkung: asymptomatische Patienten mit zwei Mutationen kamen in dem Patientenkollektiv dieser Studie nicht vor, Patienten mit einer Mutation waren überwiegend asymptomatisch (symptomatisch $n = 3$; asymptomatisch $n = 13$).

2.5.3 Datenanalyse Pro-Sakkaden

Als Parameter für die okulomotorische Leistungsfähigkeit wurde die Maximalgeschwindigkeit (PV) und die Latenz der Sakkaden ausgewertet. Als Parameter für die Genauigkeit wurde der Amplituden-Gain berechnet. Für die PV wurde die Beziehung zwischen Amplitude und Sakkade und ihrer PV („main sequence“) bestimmt durch folgende Fit-Funktion mit der Downhill-Simplex-Methode:

$$PV = PV_{\max} * (1 - e^{(-A/A63)})$$

wobei PV_{\max} der maximale asymptotische Wert der Maximalgeschwindigkeit und $A63$ die Amplitude einer Sakkade ist, bei der 63% der PV bereits erreicht sind (Becker, 1989).

Dieses Verfahren ermöglicht es, vergleichbare Maximalgeschwindigkeiten bei einer bestimmten Amplitude, zum Beispiel 10°, zu berechnen.

In die statistische Auswertung wurden die Mediane folgender abhängiger Variablen benutzt:

- Latenz
- Genauigkeit (Gain)
- Maximale Geschwindigkeit der ersten Sakkade (Peak Velocity)
- Anzahl Sakkaden bis zur Erreichung des Fixationspunktes

2.5.4 Datenanalyse Antisakkaden

In die statistische Auswertung wurden die Mediane folgender abhängiger Variablen benutzt:

- Latenz
- Genauigkeit (Gain)
- Maximale Geschwindigkeit der ersten Sakkade (Peak Velocity)
- Anzahl Sakkaden bis zur Erreichung des Fixationspunktes
- Anzahl Sakkaden in die falsche Richtung (Gain<0)

2.5.5 Datenanalyse Sinuspursuit

In die statistische Auswertung wurden die Mediane folgender abhängiger Variablen benutzt:

- Geschwindigkeits-Gain (Quotient aus Augen- und Stimulusgeschwindigkeit)
- Phasenverschiebung zwischen Auge und Stimulus

2.5.6 Datenanalyse Dreieckspursuit

In die statistische Auswertung wurden die Mediane folgender abhängiger Variablen benutzt:

- Anzahl der Sakkaden
- Pursuit-Geschwindigkeit
- Latenz des Umkehrpunktes
- Anzahl der Blinks (Lidschluss)

2.5.7 Datenanalyse Memory-Sakkaden

In die statistische Auswertung wurden die Mediane folgender abhängiger Variablen benutzt:

- Latenz
- Genauigkeit (Gain)
- Maximale Geschwindigkeit der ersten Sakkade (Peak Velocity)
- Anzahl Sakkaden bis zum Erreichen des Blickzieles
- Relative Anzahl von Staircases
- Fehler der finalen Augenposition
- Relative Anzahl von Reflexsakkaden

2.6 Erläuterungen zum Ergebnissteil

2.6.1 Diagramme der Gruppeneinteilung b)

Erläuterung zur Gruppeneinteilung b):

PD, mut.: symptomatische Parkinson-Patienten mit unterschiedlichen Mutationen im Parkin-Gen

PD, no mut.: idiopathische Parkinson Patienten

Asymp., mut.: asymptotische Patienten mit unterschiedlichen Mutationen im Parkin-Gen

Asymp., no mut.: Kontrollpersonen

2.6.2 Balkendiagramme

Die Balken aller Balkendiagramme im Ergebnissteil zeigen Mittelwerte, die Fehlerbalken zeigen den Mittelwert $\pm 1,0$ Standardfehler.

2.6.3 Punktdiagramme:

Die Punkte/Linien der Punktdiagramme zeigen Mittelwerte, die Fehlerbalken zeigen den Mittelwert $\pm 1,0$ Standardfehler.

3 Ergebnisse

3.1 Prosakkaden-Paradigma

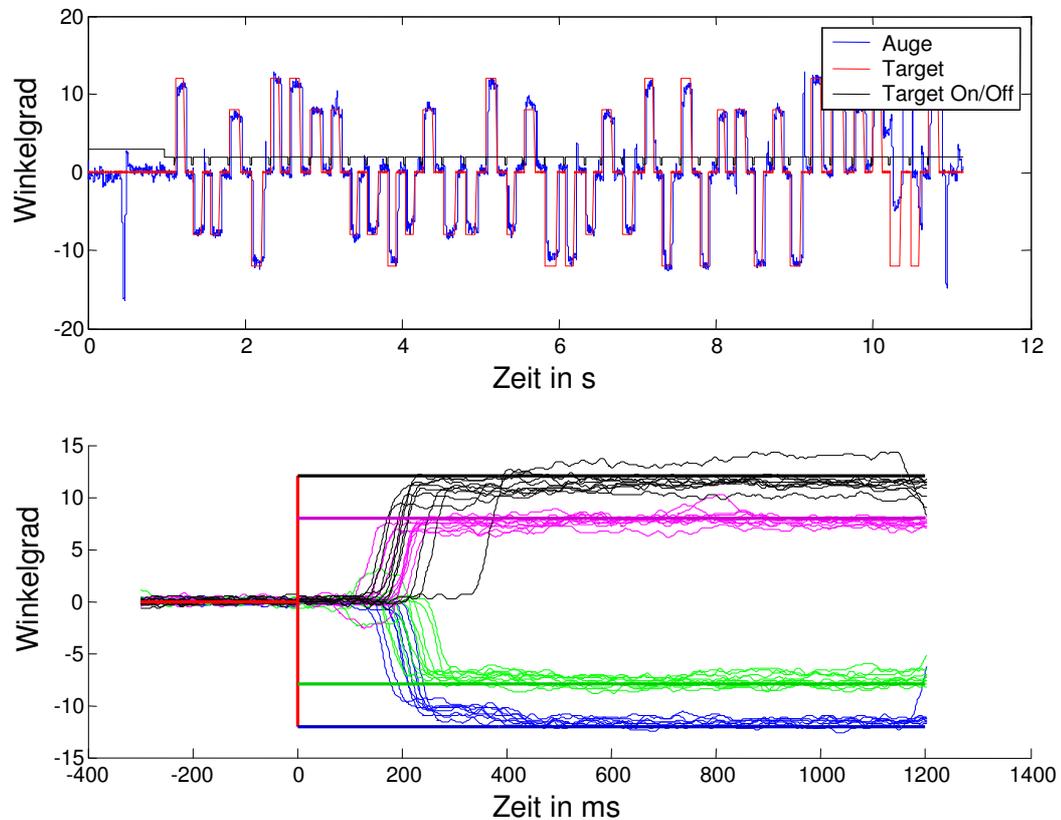


Abbildung 6 : Targetspur und Augenbewegungsspur im Pro-Sakkaden Test (VpNr.12); die obere Abbildung zeigt die Zielspur (rot) und die Spur der Augenfolgebewegung (blau), die untere Abbildung zeigt die Sakkaden nach links und rechts in unterschiedlicher Amplitude nach dem Erscheinen der Targetspur.

3.1.1 Latenz der ersten Sakkade

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede, die Latenz ist bei Patienten tendenziell kürzer als bei den Kontrollen. Die Abbildung 6 zeigt die Augenbewegungsspur im Pro-Sakkaden-Test.

3.1.2 Peak Velocity

Es ergeben sich im T-Test nur signifikante Unterschiede im Vergleich Patient zu Proband, die Peak Velocity der Patienten ist leicht vermindert ($T(60) = -2,040$, $p = 0,046$) (siehe Abbildung 7: Peak Velocity der ersten Sakkade).

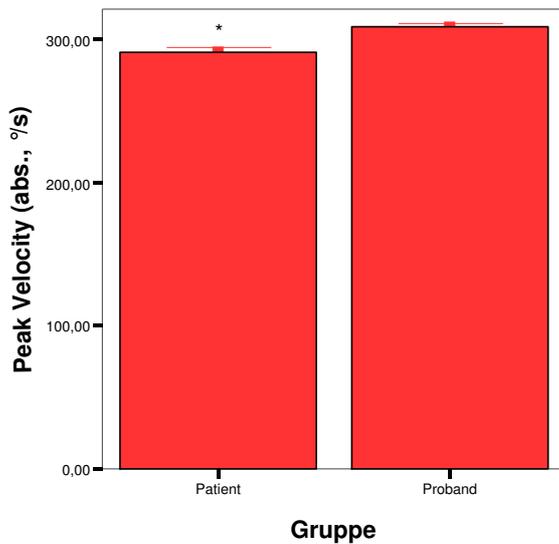


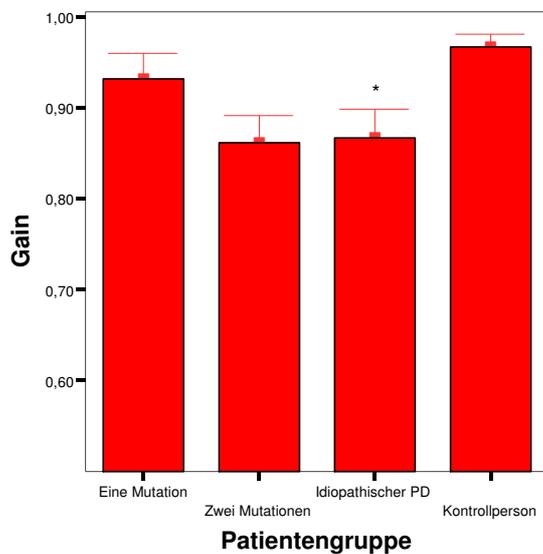
Abbildung 7: Peak Velocity der ersten Sakkade im Prosakkaden-Task (* $p < 0,05$ zwischen Patient und Proband)

3.1.3 Genauigkeit der ersten Sakkade

Die Genauigkeit der Prosakkaden ist bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson signifikant reduziert. Die ANOVA (Univariate Varianzanalyse) zeigt in der Gruppeneinteilung a) einen signifikanten Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 58) = 4,600$, $p < 0,006$). Weiterhin zeigt die Post-Hoc Analyse (Scheffé-Test) einen signifikanten Unterschied zwischen Kontrollpersonen und Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson ($p = 0,02$) (siehe Abbildung 8: Gain erste Sakkade).

Nach der Gruppeneinteilung b) hat der Faktor Gruppe einen signifikanten Einfluss ($F(3, 58) = 5,760$, $p = 0,002$), und es ergibt sich in der Post-hoc Analyse (Scheffé) ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollpersonen (Asymp., no mut.) und Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson (PD, no mut.) ($p = 0,017$), sowie zwischen Kontrollen und symptomatischen Parkinson-Patienten mit Mutationen (PD, mut.) ($p = 0,028$) (siehe Abbildung 8: Gain erste Sakkade).

Gruppeneinteilung a)



Gruppeneinteilung b)

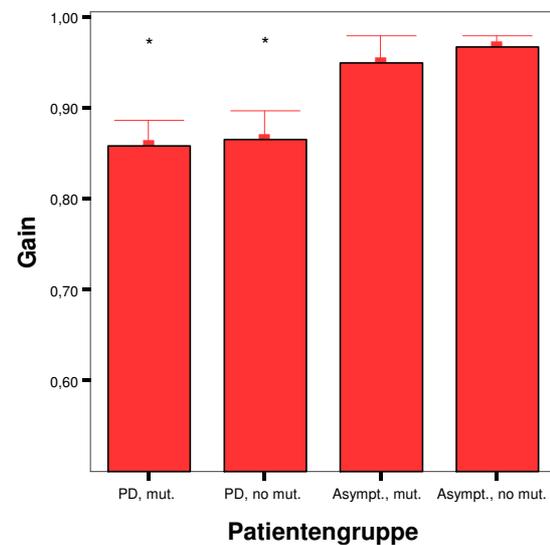


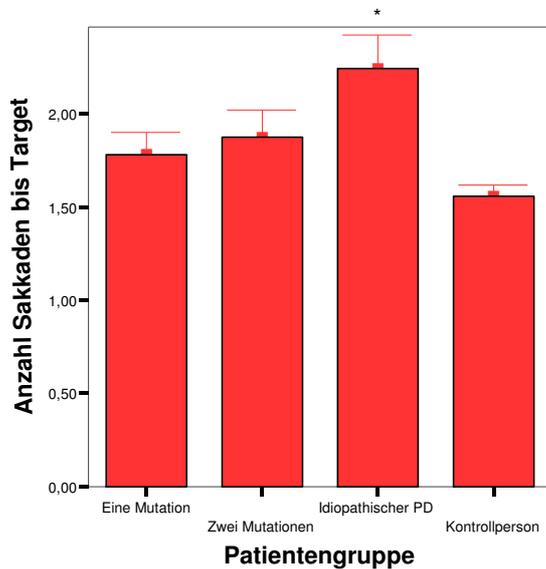
Abbildung 8: Gain erste Sakkade im Prosakkaden-Test (* $p < 0,05$ Unterschied zu den Kontrollpersonen [Asymp., no mut.]). Erläuterung zur Gruppeneinteilung b) siehe Kap. 2.6.1

3.1.4 Anzahl der Sakkaden

Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson benötigen eine signifikant größere Anzahl von Sakkaden um das Blickziel zu erreichen. Die ANOVA (Univariate Varianzanalyse) zeigt in der Gruppeneinteilung a) einen signifikanten Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 58) = 6,819$, $p = 0,001$). Die Post-Hoc Analyse (Scheffé) zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen Kontrollpersonen und idiopathischem Morbus Parkinson ($p = 0,001$) (siehe Abbildung 9: Anzahl der Sakkaden).

Nach der Gruppeneinteilung b) ergibt sich in der ANOVA (Univariate Varianzanalyse) ein signifikanter Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 58) = 7,272$, $p < 0,001$). Die Post-Hoc Analyse (Scheffé) zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen Kontrollpersonen (Asymp., no mut.) und idiopathischer Morbus Parkinson (PD, no mut.) ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 9: Anzahl der Sakkaden).

Gruppeneinteilung a)



Gruppeneinteilung b)

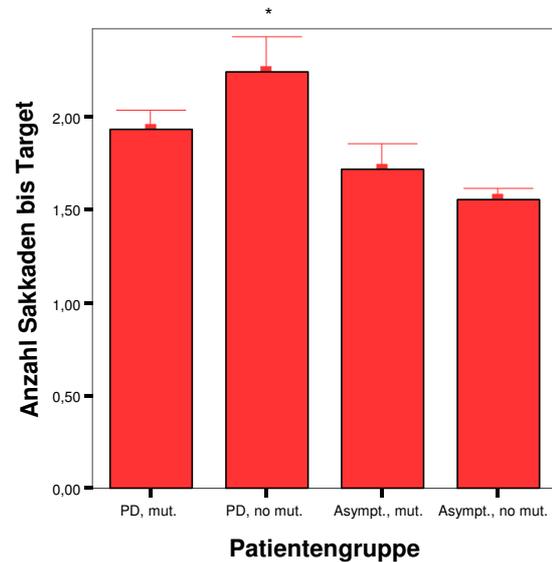


Abbildung 9: Anzahl der Sakkaden im Prosakkaden-Test (* $p < 0,05$ Unterschied zu den Kontrollpersonen [Asymp., no mut.]). Erläuterung zur Gruppeneinteilung b) siehe Kap. 2.6.1

3.1.5 Relative Anzahl zu früher Sakkaden

Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson und Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen generieren signifikant häufiger frühzeitig Sakkaden zu einem vermuteten Blickziel (Sakkaden < 70 ms). Die ANOVA (Univariate Varianzanalyse) zeigt bei der Gruppeneinteilung a) einen signifikanten Einfluß des Faktors Gruppe ($F(3, 58) = 6,143$, $p < 0,001$). In der Post-Hoc Analyse (Scheffé) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen Kontrollpersonen und Patienten mit zwei Mutationen ($p = 0,008$), sowie zwischen Kontrollen und Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson ($p = 0,038$) (siehe Abbildung 10: Relative Anzahl zu früher Sakkaden).

Bei der Gruppeneinteilung b) ergibt sich in der ANOVA (Univariate Varianzanalyse) ein signifikanter Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 58) = 5,264$, $p = 0,003$).

Die Post-Hoc Analyse (Scheffé) zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen Kontrollpersonen (Asymp., no mut.) und symptomatischen Patienten mit Mutationen (PD, mut.) ($p = 0,02$) und zwischen Kontrollpersonen und Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson (PD, no mut.) ($p = 0,043$) (siehe Abbildung 10: Relative Anzahl zu früher Sakkaden).

Gruppeneinteilung a)

Gruppeneinteilung b)

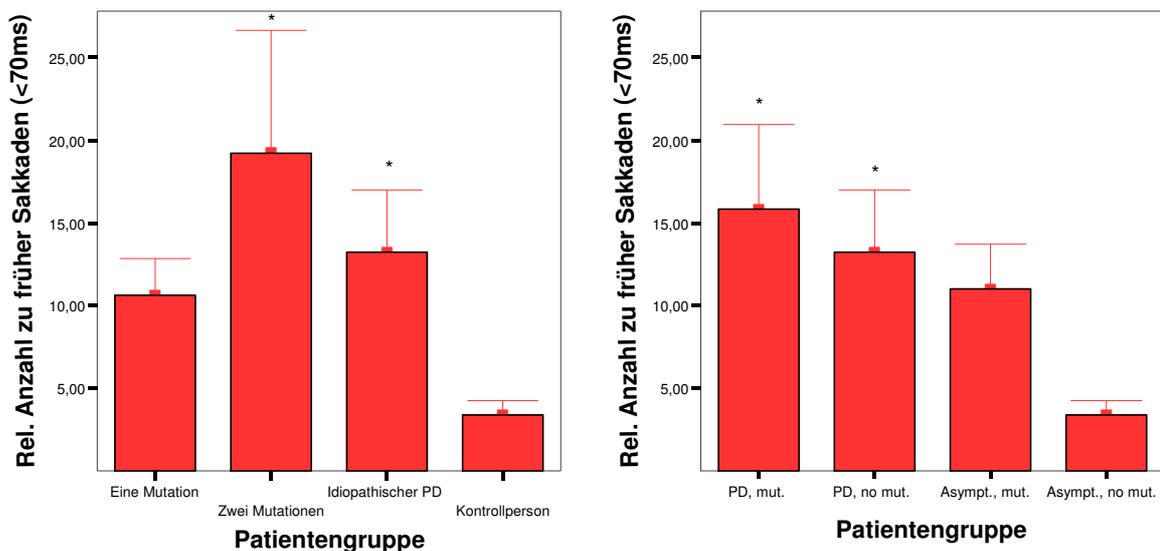


Abbildung 10: Relative Anzahl zu früher Sakkaden im Prosakkaden-Paradigma (* $p < 0,05$ Unterschied zu Kontrollpersonen [Asymp., no mut.]). Erläuterung zur Gruppeneinteilung b) siehe Kap. 2.6.1

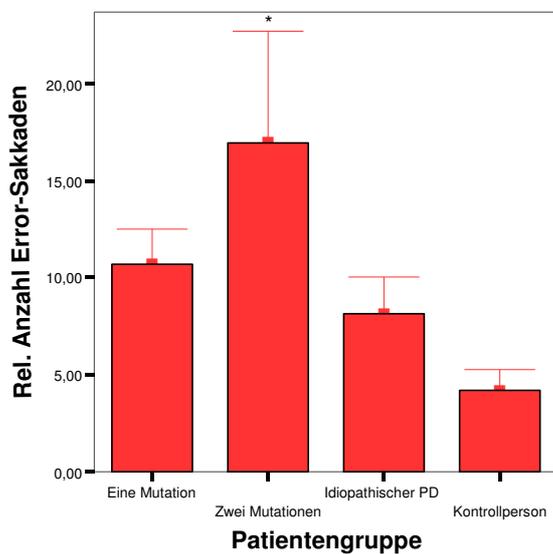
3.1.6 Relative Anzahl von Error-Sakkaden

Patienten mit zwei Mutationen zeigen eine signifikant höhere Anzahl von Error-Sakkaden, das heisst, Sakkaden in die falsche Richtung ($\text{Gain} < 0$) als Kontrollpersonen. Die ANOVA (Univariate Varianzanalyse) ergibt bei der Gruppeneinteilung a) einen signifikanten Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 58) = 5,964$, $p = 0,001$). Weiterhin zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit zwei Mutationen und Kontrollpersonen ($p = 0,005$) (siehe Abbildung 11: Relative Anzahl Error-Sakkaden).

Nach der Gruppeneinteilung b) ergibt sich in der ANOVA (Univariate Varianzanalyse) ein signifikanter Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 58) = 4,781, p < 0,005$).

Die Post-Hoc Analyse (Scheffé) zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen Kontrollpersonen (Asymp., no mut.) und symptomatischen Patienten mit Mutationen (PD, mut.) ($p = 0,027$) und zwischen Kontrollpersonen und asymptomatischen Patienten mit Mutationen (Asymp., mut.) ($p = 0,045$) (siehe Abbildung 11: Relative Anzahl Error-Sakkaden).

Gruppeneinteilung a)



Gruppeneinteilung b)

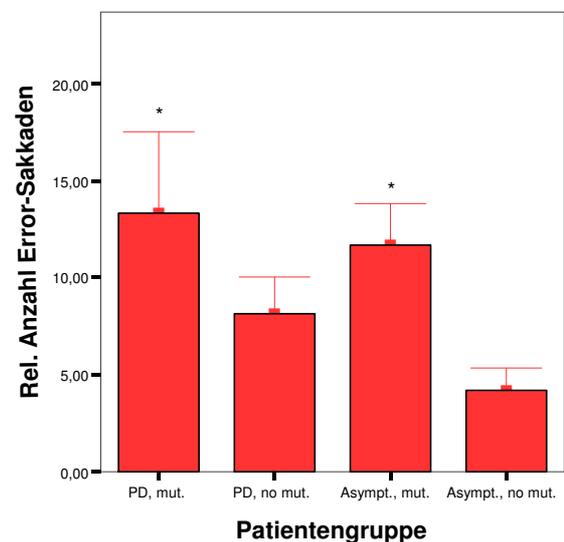


Abbildung 11: Relative Anzahl Error-Sakkaden im Pro-Sakkaden-Test (* $p < 0,05$ Unterschied zu Kontrollpersonen [Asymp., no mut.]). Erläuterung zur Gruppeneinteilung b) siehe Kap. 2.6.1

3.2 Antisakkaden-Paradigma

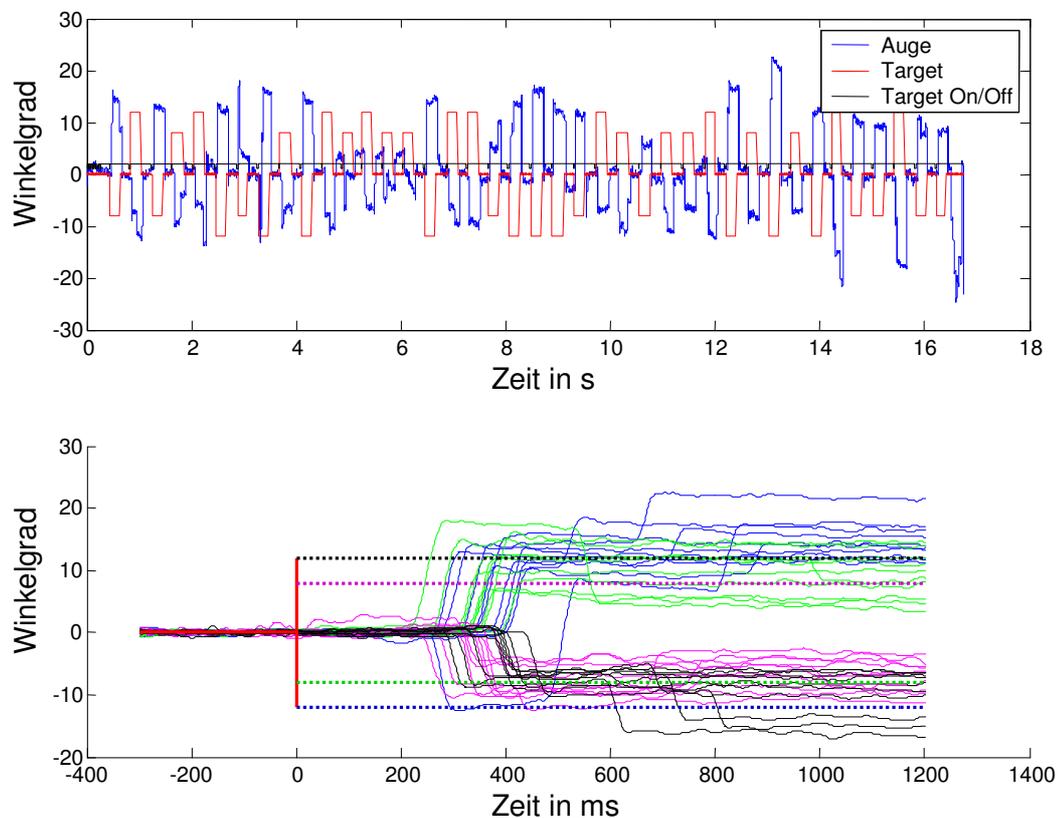


Abbildung 12: Target- und Augenbewegungsspur im Antisakkaden-Paradigma (VpNr: 6); die obere Abbildung zeigt die Zielspur (rot) und die Spur der Augenfolgebewegung (hier der Antisakkaden in blau), die untere Abbildung zeigt die Antisakkaden nach links und rechts in unterschiedlicher Amplitude nach dem Erscheinen der Targetspur.

3.2.1 Latenz und Gain der ersten Sakkade

In der statistischen Auswertung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untergruppen.

3.2.2 Anzahl Sakkaden

Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson und Patienten mit einer Mutation führen signifikant mehr Sakkaden bis zum Erreichen des virtuellen Blickziels aus als Kontrollpersonen. Allerdings ist die Aussagekraft der Sakkadenanzahl im Antisakkadeparadigma als eingeschränkt zu betrachten, da kein Feedback-Signal des

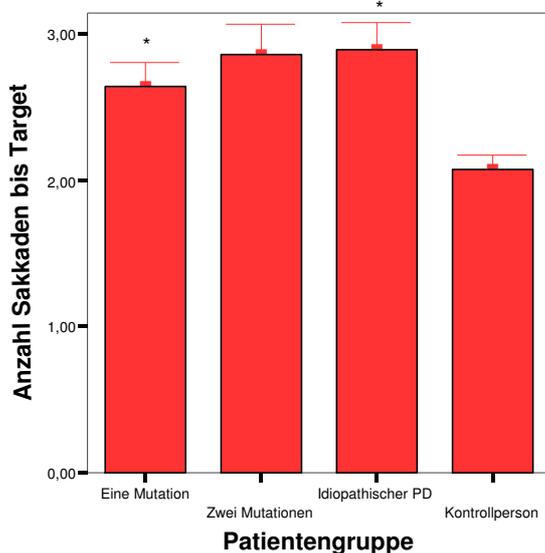
virtuellen Blickziels dargeboten wurde und daher das tatsächliche Erreichen des Blickzieles nur abgeschätzt werden kann.

Die ANOVA (Univariate Varianzanalyse) zeigt bei der Gruppeneinteilung a) einen signifikanten Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 58) = 7,242, p < 0,001$). In der Post-Hoc Analyse (Scheffé) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson und Kontrollen ($p = 0,002$) sowie zwischen Patienten mit einer Mutation und Kontrollpersonen ($p = 0,041$).

Der Unterschied zwischen Patienten mit zwei Mutationen und Kontrollpersonen ist nicht signifikant ($p = 0,079$) (siehe Abbildung 13: Anzahl Sakkaden im Antisakkaden-Paradigma). Die Abbildung 12 zeigt die Augenbewegungsspur im Antisakkaden-Paradigma.

Nach der Gruppeneinteilung b) ergibt sich in der ANOVA (Univariate Varianzanalyse) ein signifikanter Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 58) = 7,066, p < 0,001$). Die Post-Hoc Analyse (Scheffé) zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen Kontrollpersonen (Asymp., no mut.) und Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson (PD, no mut.) ($p = 0,002$) (siehe Abbildung 13: Anzahl Sakkaden im Antisakkaden-Paradigma).

Gruppeneinteilung a)



Gruppeneinteilung b)

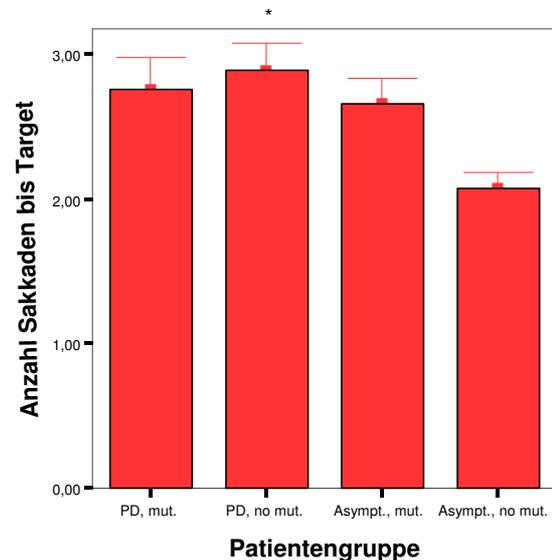


Abbildung 13: Anzahl Sakkaden im Antisakkaden-Paradigma (* $p < 0,05$ Unterschied zu Kontrollpersonen [Asymp., no mut.]). Erläuterung zur Gruppeneinteilung b) siehe Kap. 2.6.1

3.2.3 Anzahl Sakkaden in die falsche Richtung

In dieser Untergruppe wurden Sakkaden ausgewertet, die in die falsche Richtung ($\text{Gain} < 0$) ausgeführt wurden. Patienten mit zwei Mutationen führen in etwa $2/3$ der Antisakkaden (69,91%) Blicksprünge in die falsche Richtung aus. Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson führen in 50,91% Sakkaden in die falsche Richtung aus, Patienten mit einer Mutation tun dies in 24,98% und Kontrollpersonen in 25,51%. Die ANOVA (Univariate Varianzanalyse) ergab hierbei bei der Gruppeneinteilung a) einen signifikanten Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 59) = 13,081, p < 0,001$).

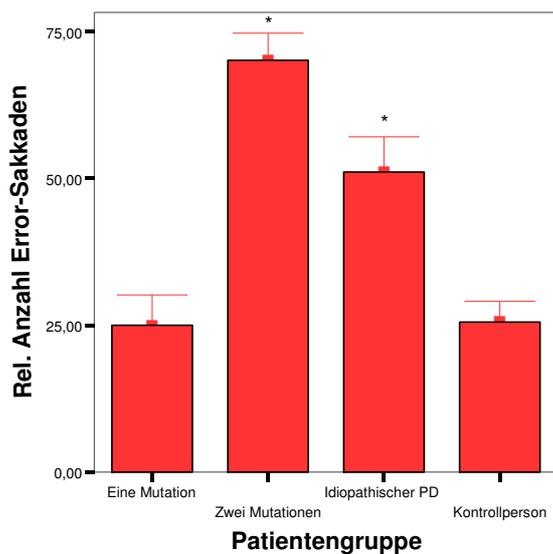
Signifikante Unterschiede ergaben sich bei den Untergruppen zwischen Patienten mit zwei Mutationen und Kontrollen ($p < 0,001$) und Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson und Kontrollpersonen ($p = 0,003$).

Weiterhin zeigte sich ein Unterschied zwischen Patienten mit einer Mutation und Patienten mit zwei Mutationen ($p < 0,001$) und zwischen Patienten mit einer Mutation und Patienten

mit idiopathischem Morbus Parkinson ($p = 0,007$) (siehe Abbildung 14: Relative Anzahl Sakkaden in die falsche Richtung).

Nach der Gruppeneinteilung b) ergibt sich in der ANOVA (Univariate Varianzanalyse) ein signifikanter Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 59) = 5,863$, $p < 0,001$). Die Post-Hoc Analyse (Scheffé) zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen Kontrollpersonen (Asymp., no mut.) und Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson (PD, no mut.) ($p = 0,01$) und zwischen Kontrollpersonen (Asymp., no mut.) und symptomatischen Patienten mit Mutationen (PD, mut.) ($p = 0,049$) (siehe Abbildung 14: Relative Anzahl Sakkaden in die falsche Richtung).

Gruppeneinteilung a)



Gruppeneinteilung b)

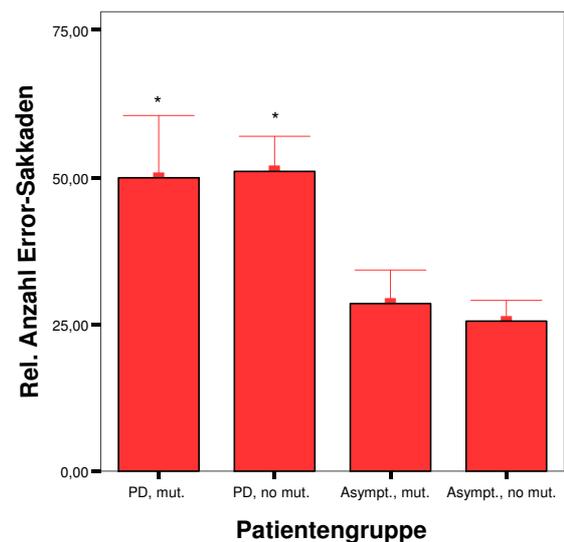


Abbildung 14: Relative Anzahl Sakkaden in die falsche Richtung im Antisakkaden-Test (* $p < 0,05$ Unterschied zu Kontrollpersonen [Asymp., no mut.]). Erläuterung zur Gruppeneinteilung b) siehe Kap. 2.6.1

3.3 Memory-Sakkaden Paradigma

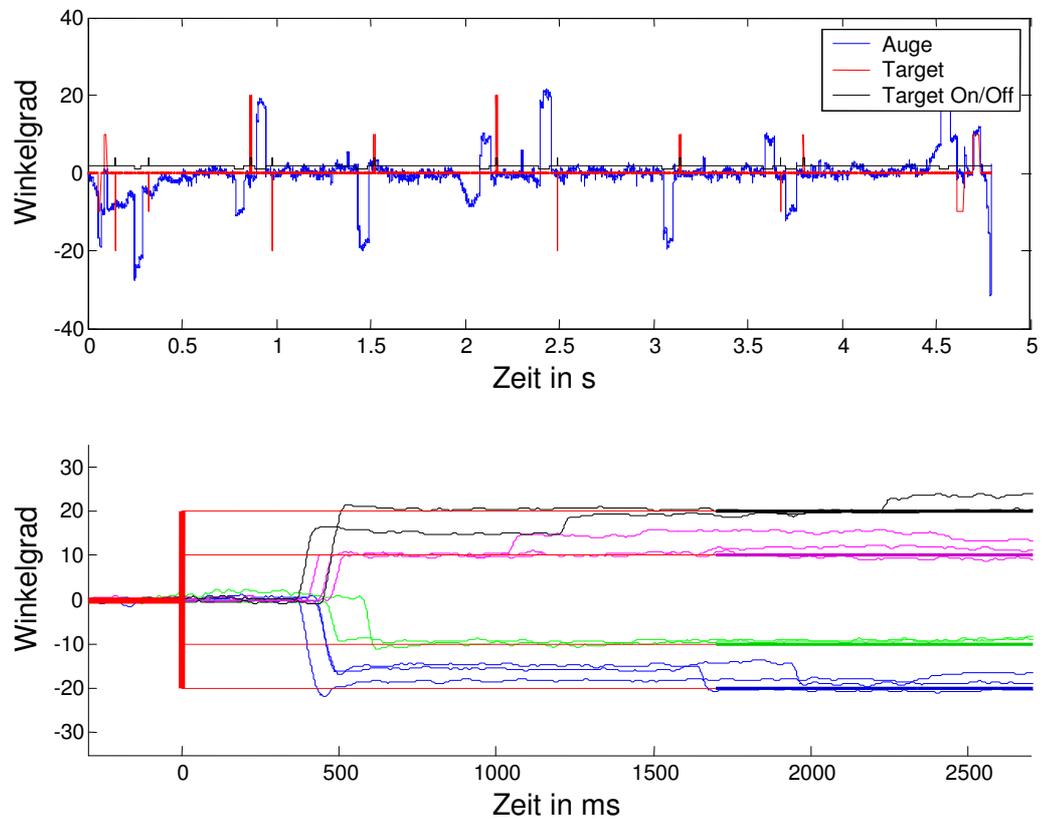


Abbildung 15: Target- und Augenbewegungsspur im Memory-Sakkaden Paradigma (VpNr: 6); die obere Abbildung zeigt die Zielspur (rot) und die Spur der Augenfolgebewegung (blau), die untere Abbildung zeigt die Sakkaden nach links und rechts in unterschiedlicher Amplitude und Memorierungszeit nach dem Erscheinen der Zielspur.

3.3.1 Latenz erste Sakkade

Außer der verlängerten Latenz im 1s-Trial ergeben sich keine signifikanten „within“- oder „between“-Faktor Unterschiede in beiden Gruppeneinteilungen (siehe Abbildung 16: Latenz der ersten Sakkade im Memory-Sakkaden-Paradigma).

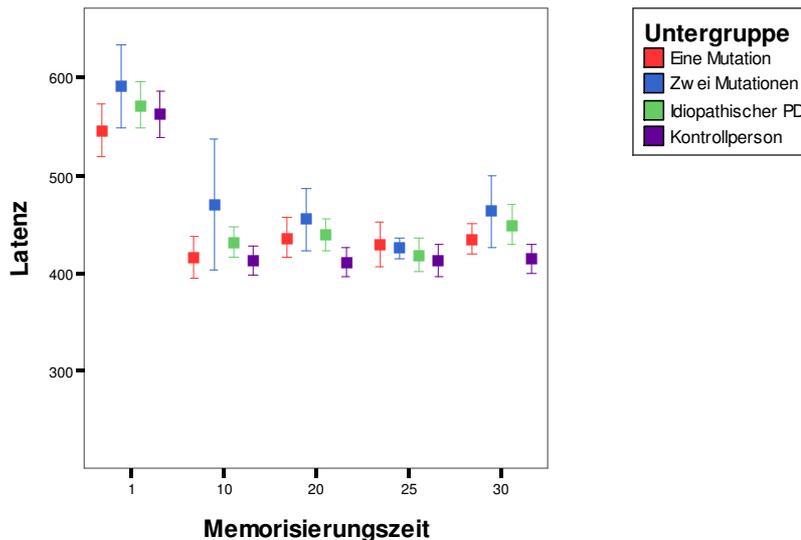


Abbildung 16: Latenz der ersten Sakkade im Memory-Sakkaden-Paradigma

3.3.2 Genauigkeit der ersten Sakkade

Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson zeigen in allen Memorierungszeiten einen signifikant reduzierten Gain gegenüber den Kontrollen. Im 25s- und im 30s-Trial ist der Gain bei Patienten mit zwei Mutationen signifikant größer als bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson. Die Abbildung 15 zeigt die Augenbewegungsspur im Memorysakkaden-Paradigma.

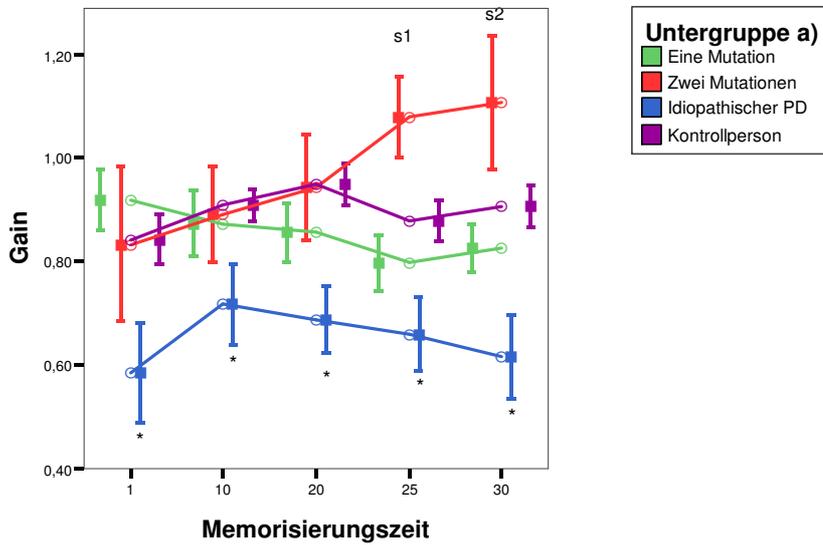
Die ANOVA (Univariate Varianzanalyse) zeigt keine Interaktionen der Memorierungszeit mit der Untergruppe („within“) ($p = 0,1$). Es ergibt sich ein signifikanter Effekt des Faktors Untergruppe („between“) ($F(3, 54) = 6,629$, $p = 0,001$). Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson unterscheiden sich hierbei signifikant von allen anderen Untergruppen ($p = 0,05$). Im Einzelvergleich der Memorierungszeiten unterscheiden sich Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson signifikant von

Kontrollpersonen in allen Memorierungszeiten (1s-Trial: $p = 0,038$; 10s-Trial: $p = 0,040$; 20s-Trial: $p < 0,01$; 25s-Trial: $p < 0,01$; 30s-Trial: $p < 0,01$).

Des Weiteren unterscheiden sich Patienten mit einer Mutation von Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson im 1s-Trial ($p = 0,014$) und Patienten mit zwei Mutationen von Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson im 25s- und 30s-Trial ($p < 0,01$) (siehe Abbildung 17: Genauigkeit der ersten Sakkade).

Nach der Gruppeinteilung b) unterscheiden sich Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson (PD, no mut.) von den Kontrollpersonen (Asymp., no mut.) in den Memorierungszeiten 1s, 25s und 30s (1s-Trial: $p = 0,005$; 25s-Trial: $p = 0,022$; 30s-Trial: $p = 0,02$). Parkinson-Patienten mit Mutationen (PD, mut.) unterscheiden sich von idiopathischen Parkinson-Patienten (PD, no mut.) im 25s- und 30s-Trial (25s-Trial: $p = 0,019$; 30s-Trial: $p = 0,002$) (siehe Abbildung 17: Genauigkeit der ersten Sakkade).

Gruppeneinteilung a)



Gruppeneinteilung b)

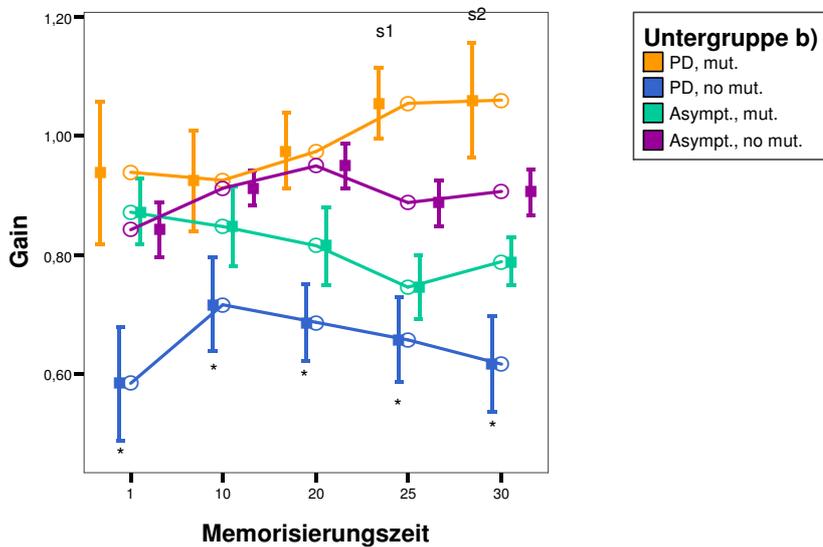


Abbildung 17: Genauigkeit der ersten Sakkade im Memory-Sakkaden Paradigma (* $p < 0,05$ Unterschied zu Kontrollpersonen [Asympt., no mut.]; s1 und s2 $p < 0,05$ Unterschied zu Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson [PD, no mut.]). Erläuterung zur Gruppeneinteilung b) siehe Kap. 2.6.1

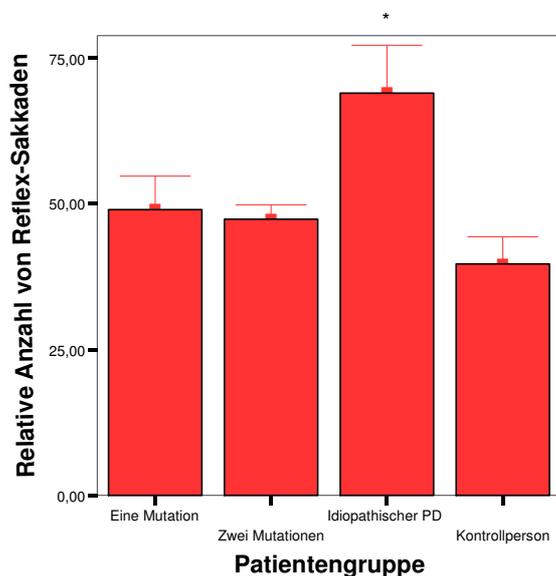
3.3.3 Anzahl von Reflexsakkaden

Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson führen eine signifikant höhere Anzahl von Reflexsakkaden (das heisst, Sakkaden mit einer Latenz < 70 ms) aus als Kontrollpersonen. Die ANOVA (Univariate Varianzanalyse) zeigt einen signifikanten Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 59) = 4,326, p < 0,008$).

Es ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson und Kontrollen ($p < 0,008$) (siehe Abbildung 18: Relative Anzahl von Reflexsakkaden).

Nach der Gruppeneinteilung b) ergibt sich in der ANOVA (Univariate Varianzanalyse) ein signifikanter Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 59) = 4,443, p = 0,007$). Die Post-Hoc Analyse (Scheffé) zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen Kontrollpersonen (Asymp., no mut.) und Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson (PD, no mut.) ($p = 0,008$) (siehe Abbildung 18: Relative Anzahl von Reflexsakkaden).

Gruppeneinteilung a)



Gruppeneinteilung b)

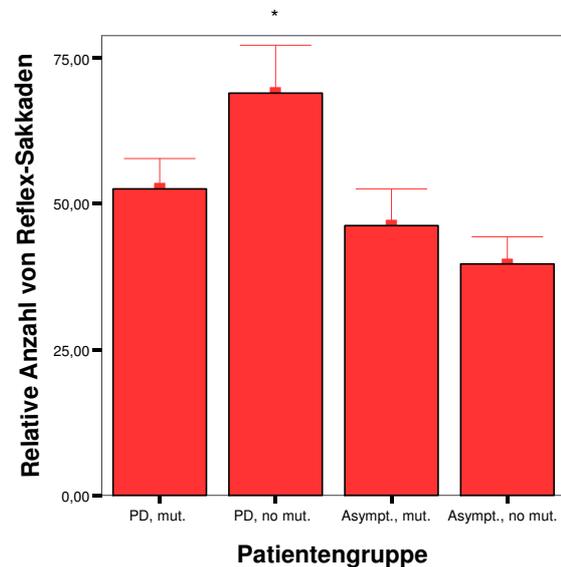


Abbildung 18: Relative Anzahl von Reflexsakkaden im Memory-Sakkaden Paradigma (* $p < 0,05$ Unterschied zu Kontrollpersonen [Asymp., no mut.]). Erläuterung zur Gruppeneinteilung b) siehe Kap. 2.6.1

3.3.4 Anzahl von Staircases

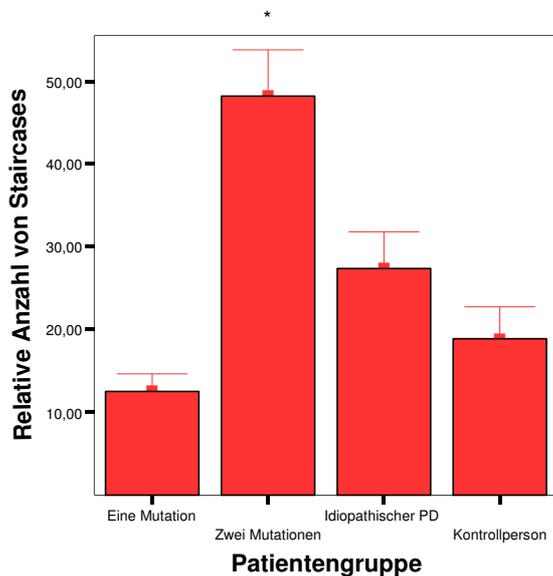
Es zeigt sich, dass Patienten mit zwei Mutationen eine signifikant erhöhte Anzahl von Staircases (das heisst, mehr als drei Sakkaden oder mehr als zwei Sakkaden, wobei die Amplitude der ersten Sakkade kleiner ist als die Amplitude der zweiten Sakkade) gegenüber Kontrollpersonen und Patienten mit einer Mutation ausführen. Die ANOVA (Univariate Varianzanalyse) ergibt einen signifikanten Effekt des Faktors Gruppe ($F(3, 59) = 6,704, p = 0,001$).

In der Post-Hoc Analyse (Scheffé) stellen sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit zwei Mutationen und Kontrollen ($p < 0,007$), sowie zwischen Patienten mit einer Mutation und zwei Mutationen ($p < 0,001$) dar (siehe Abbildung 19: Relative Anzahl von Staircases).

Nach der Gruppeneinteilung b) ergibt sich in der ANOVA (Univariate Varianzanalyse) ein signifikanter Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 59) = 3,922, p = 0,013$).

Die Post-Hoc Analyse (Scheffé) zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen Patienten mit Mutationen (PD, mut.) und asymptomatischen Patienten mit Mutationen (Asymp., mut.) ($p = 0,03$) (siehe Abbildung 19: Relative Anzahl von Staircases).

Gruppeneinteilung a)



Gruppeneinteilung b)

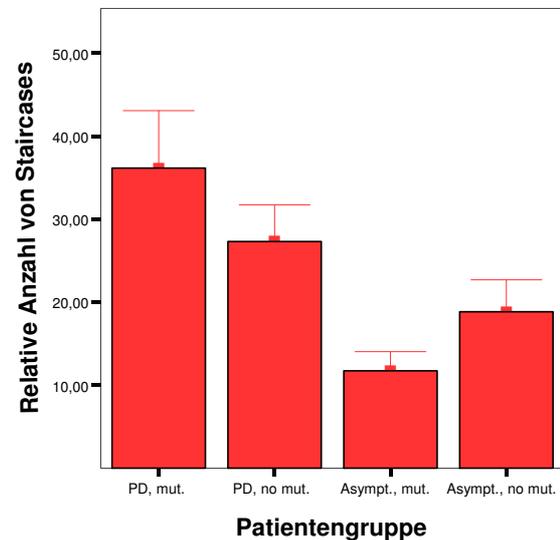


Abbildung 19: Relative Anzahl von Staircases im Memory-Sakkaden Paradigma (* $p < 0,05$ Unterschied zu Kontrollpersonen [Asympt., no mut.]). Erläuterung zur Gruppeneinteilung b) siehe Kap. 2.6.1

3.3.5 Fehler nach der letzten Sakkade vor Wiedererscheinen des Blickziels (finaler Augenpositionsfehler)

Zur Ermittlung dieses Parameters wurde die Position des Auges nach der letzten Sakkade vor Wiedererscheinen des peripheren Blickziels von der Position des Blickziels subtrahiert und damit ein Wert für den finale Fehler der Augenendposition festgelegt. Dabei zeigt sich, dass der finale Augenpositionsfehler bei Patienten mit zwei Mutationen gegenüber den Kontrollen und Patienten mit einer Mutation signifikant größer ist. Die ANOVA (Univariate Varianzanalyse) zeigt einen signifikanten Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 59) = 6,219, p = 0,001$).

Die Post-Hoc Analyse (Scheffé) ergibt signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit zwei Mutationen und Kontrollen ($p = 0,002$) und zwischen Patienten mit zwei Mutationen und Patienten mit einer Mutation ($p = 0,04$) (siehe Abbildung 20: Finaler Augenpositionsfehler).

Nach der Gruppeneinteilung b) ergibt sich in der ANOVA (Univariate Varianzanalyse) ein signifikanter Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 59) = 3,526, p = 0,02$).

Die Post-Hoc Analyse (Scheffé) zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen Kontrollpersonen (Asymp., no mut.) und Patienten mit Mutationen (PD, mut.) ($p = 0,046$) (siehe Abbildung 20: Finaler Augenpositionsfehler).

Gruppeneinteilung a)

Gruppeneinteilung b)

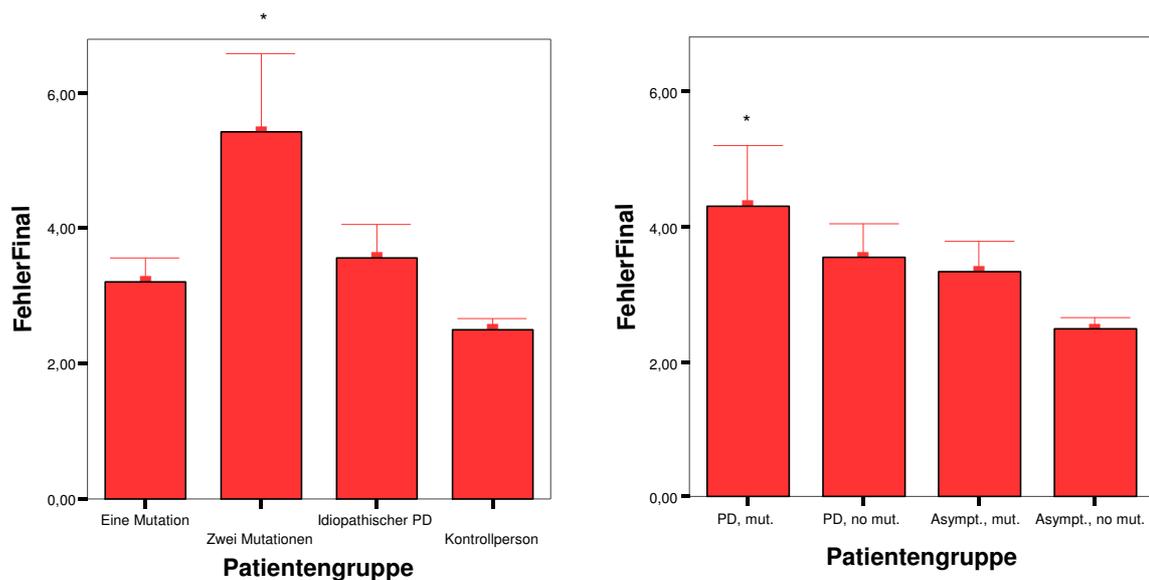


Abbildung 20: Finaler Augenpositionsfehler (Position des Auges nach der letzten Sakkade subtrahiert von der Position des Blickziels) im Memory-Sakkaden Paradigma (* $p < 0,05$ Unterschied zu Kontrollpersonen [Asymp., no mut.]). Erläuterung zur Gruppeneinteilung b) siehe Kap. 2.6.1

3.3.6 Fehler nach der letzten Sakkade vor Wiedererscheinen des Blickziels (finaler Augenpositionsfehler) nach Memorierungszeit

Wird der Fehler nach der letzten Sakkade vor Wiedererscheinen des Blickziels (siehe oben Abschnitt 3.3.5) in Hinblick auf die einzelnen Memorierungszeiten analysiert, ergibt sich bei den Memorierungszeiten 20s und 25s ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit 2 Mutationen und Kontrollpersonen ($p = 0,006$ bei 20s und 25s) (siehe Abbildung 21: Finaler Augenpositionsfehler nach Memorierungszeit).

Nach der Gruppeneinteilung b) zeigen sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen bezüglich der Memorierungszeit.

Gruppeneinteilung a)

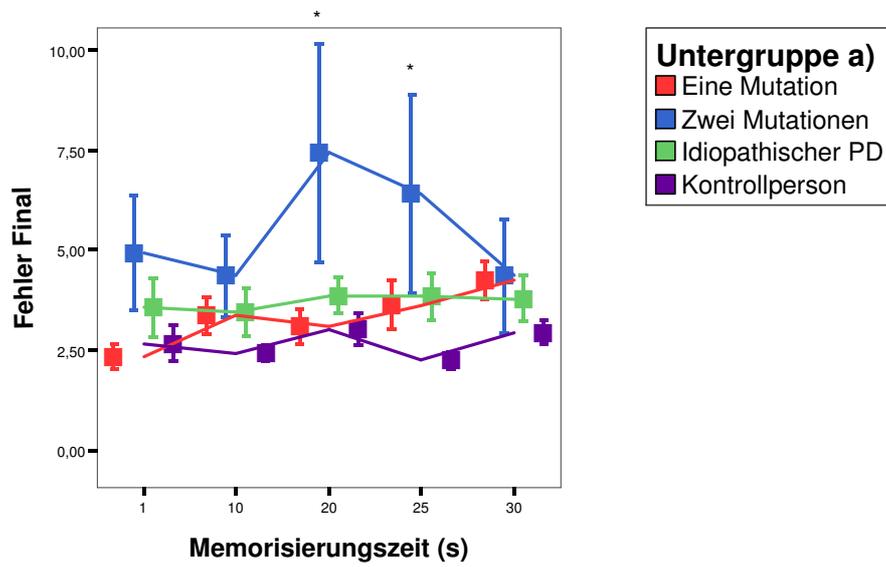


Abbildung 21: Finaler Augenpositionsfehler (Position des Auges nach der letzten Sakkade subtrahiert von der Position des Blickziels) nach Memorisierungszeit im Memory-Sakkaden Paradigma (* $p < 0,05$ Unterschied zu Kontrollpersonen)

3.4 Sinus-Pursuit Paradigma

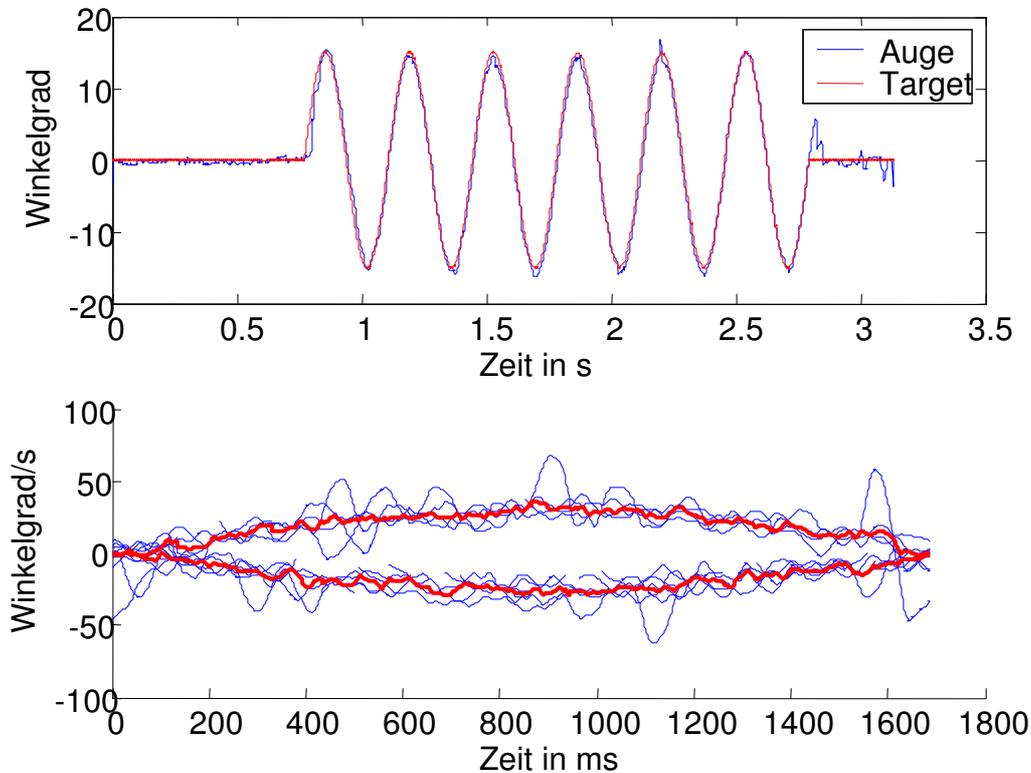


Abbildung 22: Target- und Augenbewegungsspur im Sinuspursuit-Paradigma (VpNr: 9); die obere Abbildung zeigt die Zielspur (rot) und die Spur der Augenfolgebewegung (blau), die untere Abbildung zeigt die Änderung der Geschwindigkeit der Augenfolgebewegung (rot: Geschwindigkeit des Ziels, blau: Geschwindigkeit der Augenfolgebewegung)

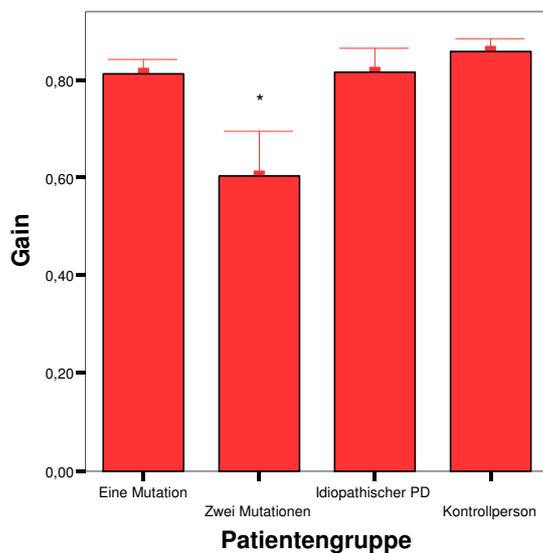
3.4.1 Genauigkeit

Patienten mit zwei Mutationen zeigen einen reduzierten Gain im Vergleich zu Kontrollpersonen. Die ANOVA (Univariate Varianzanalyse) zeigt einen signifikanten Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 60) = 4,437, p < 0,007$). In der Post-Hoc Analyse ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit zwei Mutationen und Kontrollpersonen ($p < 0,007$) (siehe Abbildung 23: Gain im Sinuspursuit-Paradigma). Die Abbildung 22 zeigt die Augenbewegungsspur im Sinus-Pursuit Paradigma.

Nach der Gruppeneinteilung b) ergibt sich in der ANOVA (Univariate Varianzanalyse) ein signifikanter Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 60) = 3,959, p = 0,012$). Die Post-Hoc Analyse (Scheffé) zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen

Kontrollpersonen (Asymp., no mut.) und Patienten mit Mutationen (PD, mut.) ($p = 0,013$) (siehe Abbildung 23: Gain im Sinuspursuit-Paradigma).

Gruppeneinteilung a)



Gruppeneinteilung b)

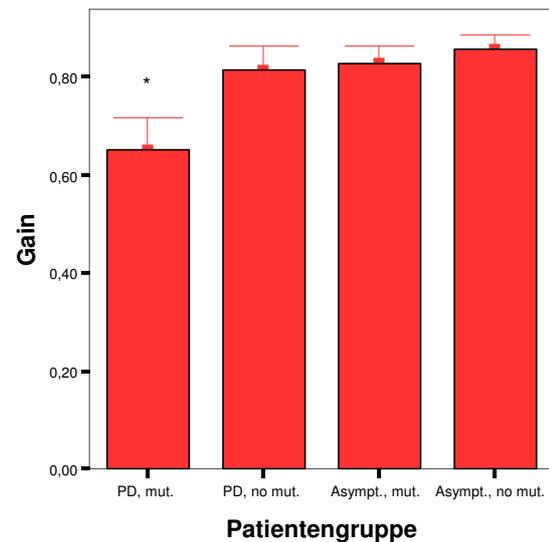


Abbildung 23: Gain im Sinuspursuit-Paradigma (* $p < 0,05$ Unterschied zu Kontrollpersonen [Asymp., no mut.]). Erläuterung zur Gruppeneinteilung b) siehe Kap. 2.6.1

3.4.2 Phasenverschiebung

Bei der Phasenverschiebung als Maß für die Antizipationsfähigkeit zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen.

3.5 Dreieck-Pursuit Paradigma

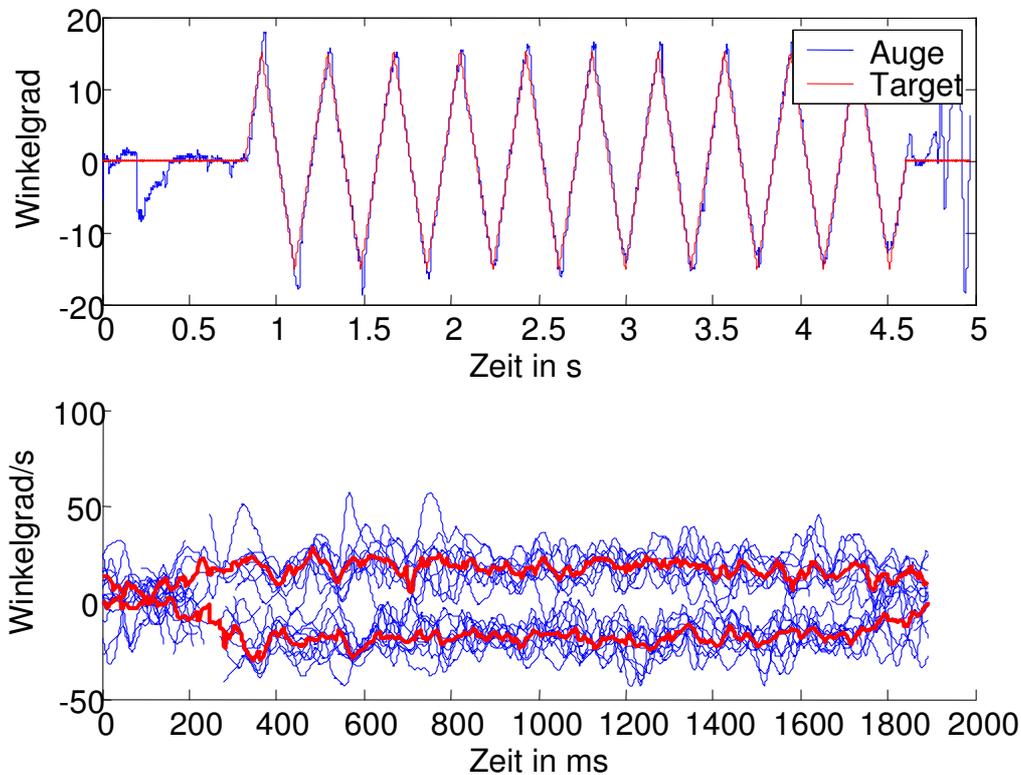


Abbildung 24: Target- und Augenbewegungsspur im Dreieckpursuit-Paradigma (VpNr: 8); die obere Abbildung zeigt die Zielspur (rot) und die Spur der Augenfolgebewegung (blau), die untere Abbildung zeigt die Änderung der Geschwindigkeit der Augenfolgebewegung (rot: Geschwindigkeit des Ziels, blau: Geschwindigkeit der Augenfolgebewegung)

3.5.1 Anzahl Sakkaden

Während der Ausführung des Dreieck-Pursuits zeigen symptomatische Parkinson-Patienten mit unterschiedlichen Mutationen im Parkin-Gen eine erhöhte Anzahl von Blicksprüngen. Die ANOVA (Univariate Varianzanalyse) ergibt bei der Gruppeneinteilung b) einen signifikanten Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 60) = 6,350, p < 0,001$). Weiterhin ergeben sich signifikante Interaktionen zwischen Parkinson-Patienten mit Mutationen im Parkin-Gen und Kontrollpersonen ($p \leq 0,002$). Die Abbildung 24 zeigt die Augenbewegungsspur im Dreieck-Pursuit Paradigma. Nach der Gruppeneinteilung a) zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Faktors Gruppe ($F(3, 60) = 3,745, p = 0,016$),

jedoch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen.

3.5.2 Weitere Analysen

Die statistische Auswertung der Pursuitgeschwindigkeit, der Latenz des Umkehrpunktes, des Pursuit-Gains und der Anzahl der Blinks (Lidschluss) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass Parkinson-Patienten ohne Mutationen im Parkin-Gen hinsichtlich der Genauigkeit (Gain) und Anzahl von Sakkaden, die sie benötigen um ein Blickziel zu erreichen, am stärksten betroffen sind. Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen sind tendenziell den Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson ähnlich.

Symptomatische und asymptomatische Patienten mit einer Mutation im Parkin-Gen zeigen meist gleiche Leistungen wie die Kontrollpersonen. Bezüglich der Latenz und der Maximalgeschwindigkeit der ersten Sakkade gibt es bei allen Paradigmen keine aussagekräftigen Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen. Im Antisakkaden-Test zeigen Patienten mit zwei Mutationen die größte Anzahl von Richtungsfehlern, gefolgt von Parkinson-Patienten ohne Mutationen. Im Memory-Sakkaden Test zeigen Parkinson-Patienten ohne Mutation einen hypometrischen Gain ($\text{Gain} < 1$) der ersten Sakkade in allen Memorierungszeiten, der finale Augenpositionsfehler ist jedoch von den Kontrollen nicht verschieden. Im Gegensatz dazu wird der Gain der ersten Sakkade bei Patienten mit zwei Mutationen hypermetrisch ($\text{Gain} > 1$), wenn die Memorierungszeit 20 Sekunden überschreitet. Patienten mit einer Mutation sind hier ebenfalls mit den Kontrollen vergleichbar. Auch die Anzahl von Sakkaden ist bei Patienten mit zwei Mutationen beim Memorysakkaden-Test erhöht, der Positionsfehler der finalen Augenposition gegenüber Kontrollen und Patienten mit einer Mutation zeigt sich dabei als signifikant vergrößert.

Im Sinus-Pursuit zeigen Patienten mit zwei Mutationen gegenüber Kontrollen einen verminderten Pursuit-Gain, während im Dreieck-Pursuit symptomatische Patienten mit unterschiedlichen Mutationen (PD, mut.) eine vermehrte Anzahl von Blicksprüngen während des Pursuits generieren.

4.2 Vergleich eigener Ergebnisse mit den vorliegenden wissenschaftlichen Studien zu diesem Thema

Eine Vielzahl von vorherigen Studien zu Parkinson-Patienten ohne Mutationen zeigt mit dieser Studie übereinstimmende Ergebnisse bezüglich der verschiedenen Tests zur Steuerung von Augenbewegungen. Studien über Augenbewegungsstörungen bei Parkinson-Patienten mit Mutationen im Parkin-Gen wurden laut verfügbarer Literatur noch nicht durchgeführt, daher können die Ergebnisse der Patienten mit Mutationen in dieser Studie nur indirekt mit Ergebnissen zu Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson aus Vorstudien verglichen werden. Es wird im Folgenden hauptsächlich auf die Gruppeneinteilung a) eingegangen, da hier versucht werden soll, die unterschiedlichen genetischen Defekte mit dem Ausmaß der Augenbewegungsstörungen zu korrelieren.

4.2.1 Pro-Sakkaden

Eine Hypometrie der ersten Sakkade im Prosakkaden Test bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson wurde mehrfach in vorausgegangenen Studien, wie auch in dieser Studie, gezeigt (Rottach et al., 1996; MacAskill et al., 2002; Armstrong et al., 2002; Chan et al., 2005).

Im Studiendesign von Rottach (Rottach et al., 1996) wurden 23 Patienten mit Parkinson-Syndromen (idiopathischer Morbus Parkinson, Multiple Systematrophie, isolierte Akinesie, progressive supranukleäre Ophthalmoplegie und kortiko-basaler Degeneration) untersucht. Als Stimuli wurden Blickziele in 10° oder 20° Amplituden dargeboten, doch im Gegensatz zu dieser Studie wurden sie nicht nur horizontal, sondern auch vertikal, insgesamt in acht räumlichen Positionen auf einem imaginären Kreis projiziert (0°, 45°, 90°, 135°, 180°, 225°, 270° und 315°). Dabei wurde bei allen Patientengruppen eine Hypometrie der ersten Sakkade nachgewiesen, jedoch hauptsächlich bei vertikalen Sakkaden. Auch die Studie von MacAskill (MacAskill et al., 2002) an 12 Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson zeigte eine Hypometrie bei visuell geführten Sakkaden, diesmal bei horizontalen Sakkaden mit Amplituden von 12°, 14°, 16°, 18°, 20°, 22° und 24° nach links und rechts. Der Gain von Patienten mit zwei Mutationen war in der vorliegenden Studie ebenfalls vermindert, blieb aber oberhalb der Signifikanz ($p = 0,107$).

Die Latenz der ersten Sakkade zeigte in allen Sakkadentests der vorliegenden Studie keine signifikanten Abweichungen von den Kontrollpersonen, im Prosakkaden-Test ist die

Latenz der idiopathischen Parkinson Patienten nur tendenziell kürzer als bei Kontrollpersonen, die Werte befanden sich jedoch oberhalb des Signifikanzniveaus ($p > 0,05$). In der Studie von Chan (Chan et al., 2005) war die Latenz gemessen an 18 Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson im Prosakkaden-Test signifikant kürzer als bei Normalprobanden, es wurde im Gegensatz zu dieser Studie aber zusätzlich zum Gap-Paradigma ein Overlap-Paradigma benutzt, welches möglicherweise die verkürzte Latenz der Patienten deutlicher zum Ausdruck bringt. Die Methoden der Studie von Chan bezüglich des Gap-Paradigmas sind ansonsten denen dieser Studie sehr ähnlich (Aufzeichnung mittels EOG, Stimulusamplituden von 20° nach links und rechts). Des Weiteren war bei der Studie von Chan eine deutlich erhöhte Anzahl von Express-Sakkaden im Prosakkaden-Test registriert worden.

Diese Beobachtung wurde interpretiert als ein generelles Defizit bei der Suppression von Sakkaden und kam besonders im Overlap-Paradigma zum Vorschein, welches in dieser Studie nicht angewendet wurde. Damit lässt sich erklären, dass in der vorliegenden Studie bei den Patienten keine erhöhte Anzahl von Express-Sakkaden auftrat. Auch bei Armstrong (Armstrong et al., 2002) kam zusätzlich zum Gap-Paradigma ein Overlap-Paradigma zur Anwendung, und es wurden vermehrt Express-Sakkaden registriert.

Eine erhöhte Anzahl von Sakkaden bis zum Erreichen des peripheren Blickziels, wie auch in dieser Studie gezeigt, wurde von Kimmig beschrieben (Kimmig et al., 2002). Hierbei wurde im Prosakkaden-Test ein Gap-Paradigma mit einem Overlap-Paradigma kombiniert und anschließend MGS zu den Blickzielen des Prosakkade-Paradigmas durchgeführt. Da bei Kimmig auch Normalpersonen eine erhöhte Anzahl von Sakkaden zum Erreichen des Blickziels aufwiesen, zog er die Schlussfolgerung, dass die Fragmentierung der Augenverschiebung zu einem peripheren Blickziel hin („Multistepping“) ein physiologisches Phänomen sei, und dieses für sich genommen keine diagnostische Aussage in frühen Stadien der Parkinson'schen Erkrankung erlaube; nur das vermehrte Vorkommen dieses Phänomens bei Parkinson-Patienten sei pathologisch. Eine weitere Aussage der Studie von Kimmig beschreibt, dass sich die Anzahl der Sakkaden im Verhältnis erhöhe, je geringer der Gain der initialen Sakkade ist.

Dies wurde in der vorliegenden Studie anhand der Pro-Sakkaden verifiziert. Parkinson-Patienten ohne Mutationen haben einen hypometrischen Gain in der ersten Sakkade und zeigen eine signifikant erhöhte Anzahl von Sakkaden bis zum Blickziel. Bei den

Memorysakkaden konnte dieses Verhältnis jedoch nicht nachvollzogen werden. Hier war der Gain der Patienten mit zwei Mutationen hypermetrisch (ab 20s), sie zeigten aber ebenfalls eine erhöhte Anzahl von Sakkaden („Staircases“) gegenüber den Kontrollen. Möglicherweise können Patienten mit zwei Mutationen nicht mit idiopathischen Parkinson-Patienten verglichen werden, da ihr Defizit nicht, wie beim idiopathischen Parkinson, hauptsächlich die Basalganglien betrifft, sondern eher das parahippocampale Raumgedächtnis beeinträchtigt ist (siehe Abschnitt 4.2.3 Memory Sakkaden).

Der Vergleich der Peak Velocity (PV) zwischen den einzelnen Untergruppen ergab in allen Sakkadentests keine signifikanten Unterschiede. Nur der Vergleich Patient versus Proband im Prosakkaden-Test zeigte, dass die PV bei Patienten leicht vermindert ist ($p = 0,046$).

Auch in vorausgegangenen Studien war die PV bei Parkinson-Patienten meist normal, nur in sehr fortgeschrittenen Stadien des idiopathischen Morbus Parkinson sank die PV ab (Rottach et al., 1996; White et al., 1983).

4.2.2 Antisakkaden

Eine erhöhte Fehlerrate im Antisakkaden-Test bei Parkinson-Patienten ist aus Vorstudien hinlänglich bekannt (Chan et al., 2005; Armstrong et al., 2002; Munoz und Everling, 2004; Briand et al., 1999).

Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen generierten in dieser Studie eine hohe Anzahl von Sakkaden (69,91%) in die falsche Richtung im Antisakkaden-Test. Bei Patienten mit idiopathischem Parkinson konnte diese Beobachtung in 50,91% angestellt werden. Auch Kontrollpersonen zeigen mit 25,51% eine hohe Anzahl von Error-Sakkaden.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Studie von Briand (Briand et al., 1999). In einem Versuchsdesign von Pro- und Antisakkadentests mit einer horizontalen Stimulusamplitude von $7,2^\circ$ hatte er acht Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson getestet. Hier erreichten die Patienten sogar Fehlerraten von 74,9%, der Wert der Kontrollpersonen betrug 33,5%.

Da beim Morbus Parkinson seit langem bekannt ist, dass externe visuelle Orientierungspunkte die Leistung der Bewegungsstörungen verbessern können, wurden bei Briand in einem zweiten Teil der Sakkaden-Tests optische Orientierungshilfen eingesetzt. Hierbei zeigte sich im Antisakkaden-Test eine signifikante Verbesserung der Richtungsfehler um 14%. In einer weiteren Studie von Chan (Chan et al., 2005) wurde

hingegen eine nur geringe Erhöhung der Fehlerrate bei den Antisakkaden gefunden ($19\pm 3\%$ im Gap-Paradigma bei Parkinson-Patienten), dieser Effekt könnte auf einer höheren Stimulusamplitude (20° nach links und rechts) beruhen, welche im Gegensatz zu der vorliegenden (8° und 12° Stimulusamplitude) und zu der Studie von Brian ($7,2^\circ$ Stimulusamplitude) steht. Auch befanden sich die Patienten bei der Studie von Chan im Frühstadium der Parkinson'schen Erkrankung („mild bis moderat“), ein genauer Erkrankungs-Score hierzu wurde jedoch nicht angegeben. Die erhöhte Fehlerrate im Antisakkaden-Test der vorliegenden Studie kann durch eine reduzierte kortikale Top-Down-Sakkadensuppression mit resultierender exzessiver Aktivität der Sakkadeneurone im Colliculus superior bei Parkinson-Patienten erklärt werden (Munoz und Everling, 2004) (siehe Abschnitt 4.3 Erklärungsmodelle).

Crevits (Crevits und DeRidder, 1997) weist darauf hin, dass Patienten im Anfangsstadium der Parkinson'schen Erkrankung normale Leistungen im Antisakkaden-Test zeigen, die Fehlerrate in fortgeschrittenen Fällen aber stark ansteigt.

Dies ist ein weiterer Beleg für die geringe Fehlerrate bei nur leicht erkrankten Parkinson-Patienten in der Studie von Chan (Chan et al., 2005).

4.2.3 Memory-Sakkaden

In der wichtigsten Untersuchung dieser Studie zur Leistungserfassung des räumlichen Arbeitsspeichers, dem Memory-Sakkaden-Test, zeigten Parkinson-Patienten ein typisches Verhalten, welches für den idiopathischen Morbus Parkinson aus vielen Vorstudien bekannt ist (Shaunak et al., 1999; MacAskill et al., 2002; Blankenburg et al., 1994; Kimmig et al., 2002). Dieses typische Muster bei den MGS besteht aus einer initialen hypometrischen Sakkade, die finale Augenposition ist jedoch nach einigen Korrektursakkaden („multi-stepping“) meist normal.

Aus diesen Ergebnissen wurde postuliert, dass bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson die visuelle Raumwahrnehmung und das räumliche Arbeitsgedächtnis nicht gestört sei, die initiale Hypometrie aber durch ein Defizit in dem für Sakkaden wichtigen inhibitorischen Projektionsweg durch die Basalganglien zu erklären sei (Blankenburg et al., 1994).

Parkinson-Patienten ohne Mutationen in der vorliegenden Studie präsentierten eine signifikante Hypometrie der ersten Sakkade bei Ausführung von MGS, welche sich in

allen Memorierungszeiten von den Kontrollen unterschied, die Anzahl von Sakkaden („Staircases“) zeigte sich jedoch nicht als erhöht und der finale Augenpositionsfehler war mit den Kontrollen vergleichbar. Hieraus kann wiederum auf ein Defizit der Basalganglien bei dem idiopathischen Morbus Parkinson geschlossen werden.

In einem ähnlichen Studiendesign wurden von Ploner (Ploner et al., 2000) sechs Patienten mit Läsionen entweder nur im perirhinalen Cortex (PRC) oder im PRC und PHC (parahippocampaler Cortex) registriert. Er hatte Memorierungszeiten von 5s bis 30s bei Amplituden von 10°, 15° und 20° benutzt und die Augenbewegungen mit dem EOG gemessen. Bei Delays bis 20s zeigten sich keine Abweichungen der Patienten von Normalpersonen, erst bei Memorierungszeiten über 20s gab es signifikante Abweichungen.

Es fand sich, dass Patienten mit Läsionen im PRC und im PHC bei Sakkaden nach links einen vergrößerten Amplitudenfehler ($\frac{\text{Sakkadenamplitude} - \text{Stimulusamplitude}}{\text{Stimulusamplitude}} * 100$)

aufwiesen, während bei Patienten mit isolierten Läsionen im PRC keine Auffälligkeiten zu finden waren. Aus der Studie von Ploner ergab sich eine wichtige Schlussfolgerung, nämlich dass dem PHC bei Memorierungszeiten über 20s im MGS-Test eine wichtige Bedeutung als Teil des räumlichen Gedächtnisses zukommt. Zu den gleichen Resultaten aus verschiedenen Läsionsstudien kommt auch Pierrot-Deseilligny (Pierrot-Deseilligny et al., 2002).

Hieraus können auch wichtige Parallelen zu der vorliegenden Studie gezogen werden, bei Memorierungszeiten über 20s wird der Gain von Patienten mit zwei Mutationen hypermetrisch im Vergleich zu Parkinson-Patienten ohne Mutationen (es ergibt sich keine Signifikanz zu Normalpersonen ($p = 0,392$; $F(3,62) = 6,780$ bei 25s; $p = 0,410$; $F(3,62) = 8,037$ bei 30s), auch der finale Augenpositionsfehler ist gegenüber Kontrollen signifikant erhöht. Es liegt daher nahe, bei Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen ein Defizit im räumlichen Arbeitsgedächtnis, genauer im Bereich des PHC zu vermuten.

Diese Ergebnisse deuten auf einen wichtigen Unterschied zwischen genetisch determinierten Parkinson-Patienten und Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson in dieser Studie hin. Die okulomotorische Basalganglienschleife von Parkinson-Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen scheint weniger betroffen zu sein, zumal die Patienten mit 2 Mutationen auch im Prosakkaden-Test nur eine leichte Hypometrie der ersten Sakkade

zeigen, welche statistisch nicht signifikant wird ($p = 0,107$) und durch Aufmerksamkeitsstörungen erklärt werden kann. Eine nur auf die Basalganglien beschränkte Pathologie, wie bei idiopathischen Parkinson-Patienten, ist daher unwahrscheinlich.

In anderen Studien wurde zur Untersuchung der visuellen Raumwahrnehmung von Parkinson-Patienten ein abgeändertes MGS-Paradigma benutzt, wobei die Patienten Sakkaden zu Sequenzen von erinnerten Blickzielen generieren mussten (Hodgson et al., 1999; Kimmig et al., 2002; Armstrong et al., 2002; Chan et al., 2005).

Bei Sequenzen von MGS zeigte sich, dass die finale Augenposition hypometrisch ist und das letzte Blickziel nicht erreicht wird. Damit scheint im Gegensatz zu den oben genannten Studien zumindest der räumliche Kurzzeitspeicher beim Morbus Parkinson gestört zu sein (Hodgson benutzte eine Memorierungszeit von 2s) (Hodgson et al., 1999).

Ein Paradigma mit Sequenzen zu MGS kam in der vorliegenden Studie nicht vor. Auch bei Kimmig (Kimmig et al., 2002), bei Chan (Chan et al., 2005) und bei Armstrong kamen bei den MGS-Sequenzen nur kurze Memorierungszeiten zur Anwendung (2s bei Kimmig, bis zu 1,8s bei Chan und Armstrong), und es zeigt sich ein Fehler in der finalen Augenposition. Dabei kann ebenfalls nur auf ein Defizit im räumlichen Kurzzeitspeicher geschlossen werden, Studien zu sequentiellen MGS über 20s liegen, laut verfügbarer Literatur, noch nicht vor.

Dieses Defizit im räumlichen Kurzzeitspeicher wurde bei Patienten mit Läsionen im Corpus Nucleus Caudati nachgewiesen (Vermersch et al., 1999). Vermersch hatte dazu einen Patienten mit Läsion in der genannten Region mittels MGS-Tests (Delay bis 7s, keine Sequenz von MGS) untersucht, dabei war sowohl der Gain der ersten Sakkade, als auch der Gain der finalen Augenposition signifikant vermindert. Er schloss daraus auf eine Störung des räumlichen Kurzzeitspeichers, welche auch bei anderen Erkrankungen der Basalganglien, wie zum Beispiel beim Morbus Parkinson, vorkommen kann.

Auch hatten idiopathische Parkinson-Patienten dieser Studie Schwierigkeiten damit, die Augenbewegung zu verzögern, bis der zentrale Fixationspunkt erlosch. Die Anzahl der Reflexsakkaden zum peripheren Stimulus war erhöht, dies wurde auch schon in Vorstudien beobachtet und als Defizit in der Suppression verhaltensirrelevanter Reize bei Morbus Parkinson interpretiert (Armstrong et al., 2002; Chan et al., 2005).

Interessanterweise zeigen Parkinson-Patienten ohne Mutationen in der vorliegenden Studie keine signifikante Fragmentierung der Blickverschiebung im MGS-Test, obwohl dieses Verhalten für den idiopathischen Morbus Parkinson aus Vorstudien hinlänglich bekannt ist (Hodgson et al., 1999; Kimmig et al., 2002; Chan et al., 2005). Bei Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen kommt es aber zu einer signifikanten Steigerung der Sakkaden bis zum Blickziel (zum Vergleich mit der Studie von Kimmig (Kimmig et al., 2002) siehe Abschnitt 4.2.1). In den genannten Vorstudien wurden jedoch Sequenzen von MGS durchgeführt, daher resultiert ein möglicher Unterschied bezüglich der Anzahl von Sakkaden zu der vorliegenden Studie.

4.2.4 Sinus- und Dreieck-Pursuit

In der Durchführung eines sinusförmigen Pursuits wurde in dieser Studie lediglich bei Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen ein reduzierter Gain (Gain = 0,60) festgestellt, der Gain von idiopathischen Parkinson-Patienten war normal (Gain = 0,81; Gain Kontrollen = 0,86). Bezüglich des Gains im Dreieck-Pursuit zeigten sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen.

Ein normaler Gain (Gain = 0,93) bei Parkinson-Patienten ohne Mutationen im Sinus-Pursuit-Paradigma zeigte sich auch in der Studie von Rottach (Rottach et al., 1996, Studiendesign siehe Abschnitt 4.2.1).

Auch bei anderen Parkinson-Syndromen (Multiple Systematrophie, isolierte Akinesie, kortikobasaler Degeneration) war der Gain normal, nur bei Patienten mit progressiver supranukleärer Ophthalmoplegie zeigte sich der Pursuit-Gain stark vermindert (die Stimulusfrequenz betrug 0,3 Hz bei einer Amplitude von $\pm 10^\circ$). Bei der Anwendung eines Step-Ramp-Stimulus war die Beschleunigung der Augenfolgebewegung bei allen Patientengruppen vermindert (Rottach et al., 1996).

Zu gegensätzlichen Ergebnissen kommt die Studie von Vidailhet (Vidailhet et al., 1994); in einem Versuchsdesign von Prosakkaden-, Antisakkaden- und Sinus-Pursuit-Tests wurden 14 Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson (PD), 14 Patienten mit striatonigraler Degeneration (SND), zehn Patienten mit kortikobasaler Degeneration (CBD) und zehn Patienten mit progressiver supranukleärer Ophthalmoplegie (PSP) registriert. Der Pursuit-Gain war in allen Patientenuntergruppen signifikant reduziert (PD:0,70; SND:0,71; CBD:0,65; PSP:0,40). Die Stimulusfrequenz in der Studie von Vidailhet betrug 0,15 Hz bei einer Amplitude von $\pm 20^\circ$, in der vorliegenden Studie war die Stimulusgeschwindigkeit

mit 15%/s im Dreieck-Pursuit und eine Frequenz von 0,3 Hz im Sinuspursuit festgelegt worden, daraus lässt sich ein Erklärungsansatz für den Widerspruch in den verschiedenen Studien erkennen.

Möglicherweise war die Amplitude von $\pm 10^\circ$ in der Studie von Rottach (Rottach et al., 1996) zu klein, um einen Effekt bei Parkinson-Patienten darzustellen. Die Amplitude der vorliegenden Studie von $\pm 15^\circ$ zeigte zwar bei idiopathischen Parkinson-Patienten keinen Effekt, aber der Gain von Patienten mit zwei Mutationen verminderte sich.

Waterston (Waterston et al., 1996) wies darauf hin, dass die Frequenz im Sinus-Pursuit eine wichtige Rolle spielt. Bei Frequenzen über 1,2 Hz nimmt der Gain bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson stark ab, durch eine verminderte Fähigkeit Aufholsakkaden zu generieren. Ein weiteres wichtiges Resultat der Studie von Waterston war, dass durch die Applikation von Levodopa, als wichtiges Medikament zur Behandlung der Parkinson'schen Erkrankung, keine Verbesserung des Pursuit-Gains erreicht werden konnte. Da nach heutigen Erkenntnissen die neuronalen Bahnen für langsame Augenfolgebewegungen nicht durch die Basalganglien verlaufen (Kennard und Lueck, 1989), scheint auch eine Medikation mit Dopamin keinen Einfluß auf ihre Leistung zu haben.

In der Phasenverschiebung, also einem Parameter für die Antizipationsfähigkeit zu einem sich prädiktiv bewegenden Blickziel, ergaben sich keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen in dieser Studie. In der oben zitierten Studie von Waterston (Waterston et al., 1996) zeigen Parkinson-Patienten ebenfalls keine Schwierigkeiten in der Vorwegnahme eines sich periodisch bewegenden Stimulus. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Lekwuwa (Lekwuwa et al., 1996), er fand bei sieben Parkinson-Patienten in fortgeschrittenem Stadium (Patienten mit moderater bis schwerer Bradykinesie) eine noch intakte Antizipationsfähigkeit im Sinuspursuit-Test (Frequenz: 0,2 Hz).

Im Dreieck-Pursuit zeigte sich die Anzahl der Sakkaden bei symptomatischen Parkinson-Patienten mit unterschiedlichen Mutationen im Parkin-Gen im Gegensatz zum idiopathischen Morbus Parkinson als erhöht. Im Dreieck-Pursuit-Test wurde außerdem die Latenz des Umkehrpunktes bestimmt. Dieser Parameter kann eine Aussage über die Latenz der Pursuit-Initiierung liefern, welcher andernfalls nur bei der Anwendung von Step-Ramp-Stimuli ermittelt werden kann. Allerdings ist hierbei im Gegensatz zu Step-Ramp-Stimuli die Richtung der Augenfolgebewegung vorher bekannt. In der vorliegenden Studie

zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Latenz des Umkehrpunktes zwischen den einzelnen Untergruppen, das heisst, die Patienten scheinen keine Probleme mit der Initiierung von langsamen Augenfolgebewegungen zu haben.

4.3 Erklärungsmodelle

4.3.1 Einleitung

Anhand dieser Studie wurde gezeigt, dass die korrekte Ausführung von Sakkaden und Augenfolgebewegungen bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson, sowie bei Patienten mit unterschiedlichen Mutationen im Parkin-Gen, in charakteristischer Weise gestört ist. Es sollen drei wichtige Beobachtungen herausgehoben werden.

Erstens, Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson zeigten die typischen in der Literatur bekannten Augenbewegungsstörungen betreffend die Pro-, Anti- und Memory-Sakkaden.

Zweitens, Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen („compound“-heterozygot oder homozygot) und symptomatischem Parkinson-Syndrom zeigten in den verschiedenen Sakkadentests mit idiopathischen Parkinson-Patienten vergleichbare Leistungen, im Test für das räumliche Arbeitsgedächtnis (MGS) und beim Sinus-Pursuit ergaben sich jedoch wichtige Unterschiede.

Drittens, Patienten mit einer Mutation im Parkin-Gen (heterozygot und überwiegend asymptomatisch) waren in den meisten durchgeführten Tests von den Kontrollpersonen nicht verschieden oder zeigten nur leicht verminderte Leistungen, obwohl sie zum Teil schon am Parkinson-Syndrom erkrankt waren.

Aus den ersten zwei Beobachtungen lässt sich schlussfolgern, dass Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen ähnliche neuronale Defizite bezüglich der fronto-striatalen Basalganglienschleife aufweisen wie Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson. Das räumliche Arbeitsgedächtnis scheint jedoch bei Patienten mit zwei Mutationen stärker betroffen zu sein, ihr Augenbewegungsmuster bei den MGS weicht deutlich von den idiopathischen Parkinson-Patienten ab.

Die dritte Beobachtung zeigt, dass Patienten mit einer Mutation im Parkin-Gen bezüglich der Augenbewegungen noch nicht oder nur leicht beeinträchtigt sind, entweder weil sie sich zum überwiegenden Teil noch im asymptomatischen Stadium befanden und sich Augenbewegungsstörungen erst später entwickeln, oder weil sie andere neurologische

Defizite aufweisen, welche anhand der hier verwendeten Paradigmen nicht mit den anderen beiden Patientengruppen verglichen werden können.

Die genannten neuronalen Defizite sollen im Folgendem unter Berücksichtigung früherer Studien diskutiert werden, und es soll versucht werden, Störungen neuronaler Systeme bei Patienten mit Mutationen im Parkin-Gen anhand der hier erhobenen Befunde aufzuzeigen und zu interpretieren.

4.3.2 Räumliches Arbeitsgedächtnis und die „thalamo-kortikale“

Basalganglienschleife

Anhand der Memory-Sakkaden-Tests mit verschiedenen Memorierungszeiten wurde zum einen der räumliche Arbeitsspeicher und zum anderen die Suppressionsfähigkeit verhaltensirrelevanter Reize getestet. Hierbei wurde in der vorliegenden Studie ein wichtiger Unterschied zwischen Patienten mit zwei Mutationen und idiopathischen Parkinson-Patienten beobachtet. Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen („compound“-heterozygot oder homozygot) zeigten bei Memorierungszeiten über 20s eine Hypermetrie ($\text{Gain} > 1$) der initialen Sakkade (auch der finale Augenpositionsfehler war gegenüber den Kontrollpersonen bei einer Memorierungszeit von 20s und 25s signifikant erhöht). Dieses Verhalten beim Ausführen von MGS wurde laut verfügbarer Literatur erstmalig bei Parkinson-Patienten beobachtet und lässt auf ein Defizit im PHC als räumlicher Intermediärspeicher, analog zu den Studien von Pierrot-Deseilligny und Vermersch, schließen (Pierrot-Deseilligny et al., 2002; Vermersch et al., 1999).

Funktionelle Studien zu diesen neuronalen Substraten wurden von Hilker vorgenommen (Hilker et al., 2001). Von ihm wurden fünf symptomatische und fünf asymptotische Patienten mit heterozygoten und „compound“-heterozygoten Parkin-Mutationen, aus einer Großfamilie, mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) untersucht. Die Aufnahme von Dopamin in die Basalganglien wurde mit radioaktiven Tracern (18-fluordopa und 11-C-raclopride) visualisiert. Bei Patienten mit „compound“-heterozygoten Parkin-Mutationen (2 Mutationen) wurde, analog zum idiopathischen Morbus Parkinson, eine verminderte präsynaptische FDOPA-Aufnahme in striatalen Regionen festgestellt, besonders im posterioren Anteil des Putamens. Bei asymptotischen heterozygoten Mutationsträgern wurde nur eine leicht verminderte FDOPA-Aufnahme in allen striatalen Regionen verzeichnet, Hilker schloss daraus auf einen möglichen präklinischen Prozess schon im asymptotischen Stadium.

In der vorliegenden Studie wurden dagegen bei Patienten mit heterozygoten Parkinson-Mutationen (eine Mutation) noch keine Beeinträchtigungen bezüglich der Augenbewegungen festgestellt, obwohl ein Teil schon symptomatisch war (asymptomatisch n=13; symptomatisch n=3). Hier scheint sich die von Hilker beschriebene, leichte striatale Leistungsverminderung bezüglich der Sakkadengenerierung und des räumlichen Gedächtnisses, noch nicht auszuwirken. Eine andere Aussage ergibt sich bei der Betrachtung der Patienten mit zwei Mutationen („compound“-heterozygot), die von Hilker beobachteten, deutlichen Ausfälle in allen striatalen Regionen (Nucleus Caudatus, anteriores und posteriores Putamen) lassen sich gut mit der vorliegenden Studie vergleichen. Auch hier zeigten Patienten mit zwei Mutationen deutliche okulomotorische Defizite, welche denen bei sporadischem Morbus Parkinson sehr ähnlich sind.

Es ist anzumerken, dass Hilker keine homozygoten Patienten untersucht hat, welche sich in dieser Studie in einer Untergruppe mit den „compound“-heterozygoten Patienten (zwei Mutationen) befanden!

Wenn man sich die Ergebnisse der idiopathischen Parkinson-Patienten im Memory-Sakkaden-Test dieser Studie verdeutlicht, stellt sich die Frage, ob diese Patientengruppe ein Defizit im räumlichen Arbeitsgedächtnis aufweist oder ob dieses nicht betroffen ist? Ausgehend von den Resultaten dieser Studie mit einer zwar initialen hypometrischen Sakkade, aber doch einer korrekten finalen Augenposition, scheint die räumlich-visuelle Integration nicht beeinträchtigt zu sein.

Da aber aus zahlreichen Vorstudien (siehe Abschnitt 4.2.3) bekannt ist, dass sich ein Defizit in der finalen Augenposition erst bei Sequenzen zu MGS offenbart und daher der räumliche Speicher beim Morbus Parkinson doch betroffen ist, muss man vermuten, dass die einfachen MGS dieser Studie ein eventuell vorhandenes Defizit beim sporadischen Morbus Parkinson nicht signifikant abbilden. Da der hypometrische Gain bei idiopathischen Parkinson-Patienten bei MGS keine Abhängigkeit von der Memorierungszeit zeigte, und sich auch im Prosakkaden Test eine Hypometrie der ersten Sakkade ergab, scheint ein grundlegendes motorisches Defizit auf der Ebene der Basalganglien vorzuliegen, möglicherweise zusätzlich zu spezifischen Störungen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses. Interessanterweise ist das MGS-Paradigma dieser Studie aber in der Lage, ein deutliches Defizit bezüglich initialer Sakkade und Augenendposition bei Patienten mit zwei Mutationen darzustellen.

Beeinträchtigungen in Tests für das räumliche Arbeitsgedächtnis, beziehungsweise für die Fähigkeit zur räumlichen Orientierung und Aufmerksamkeit (zum Beispiel MGS), werden vor allem frontalen- kortikalen Arealen zugeordnet (Heide und Kömpf, 1998(2); Pierrot-Deseilligny et al., 2002; Postle et al., 2000; Fukushima et al., 2003; Curtis und D'Esposito, 2003). Heide und Kömpf untersuchten dazu 34 Patienten mit fokalen Läsionen des PPC, des FEF, der SMA und des DLPFC (Heide und Kömpf, 1998(2)). Patienten mit Läsionen im PPC zeigten eine verminderte Fähigkeit der reflexiven räumlichen Untersuchung (verzögerte und hypometrische visuell geführte Sakkaden), „FEF-Patienten“ einen explorativen Hemineglect und „DLPFC-Patienten“ Defizite im räumlichen Arbeitsgedächtnis.

Wie von Pierrot-Deseilligny eindrücklich beschrieben, sind der DLPFC, der PPC, der PHC und die HF wichtige Anteile im Netzwerk des räumlichen Arbeitsgedächtnisses (Pierrot-Deseilligny et al., 2002). Bezüglich des Morbus Parkinson wurde lange davon ausgegangen, dass die verminderten Leistungen in Sakkadentests durch eine isolierte Pathologie in den Basalganglien und der Substantia nigra zu erklären und der räumliche Arbeitsspeicher nicht betroffen sei (Blankenburg et al., 1994; Shaunak et al., 1999). Weitere Studien zu Sequenzen von MGS, mit einer inkorrekten finalen Augenposition, offenbarten ein doch vorhandenes Defizit der visuell-räumlichen Systeme bei Parkinson-Patienten (Hodgson et al., 1999; Kimmig et al., 2002; Armstrong et al., 2002; Chan et al., 2005).

Auch die deutlichen Abweichungen von Patienten mit zwei Mutationen im MGS-Test in dieser Studie bei einem Delay über 20s zeigen die kortikale Mitbeteiligung des räumlichen Arbeitsspeichers. Eine vereinfachte Theorie zugunsten der subkortikalen Strukturen (Basalganglien) einerseits oder der kortikalen Areale andererseits lässt sich anhand dieser Studie nicht aufstellen. Auch im Antisakkaden-Test scheinen kortikale Areale, besonders der DLPFC, eine wichtige Rolle bei der Suppression von Reflexsakkaden zu spielen (Munoz und Everling, 2004).

Nach der aktuellen Studienlage scheint es eher die Kombination und gegenseitige Abhängigkeit von subkortikalen und kortikalen Strukturen zu sein, welche die für Parkinson-Patienten typischen Augenbewegungsstörungen in verschiedenen Sakkaden-Tests verursacht.

Die gesamten kortikalen Areale, welche in die okulomotorische Antwort involviert sind (FEF, SMA, DLPFC, PPC), erhalten einen Input von den Basalganglien, zum Teil über den Thalamus (die so genannte „thalamokortikale“ Basalganglienschleife). Der DLPFC erhält zusätzlich einen Input von der Substantia nigra pars reticulata via Thalamus (Hikosaka et al., 2000; Middleton und Strick, 2002).

Diese enge Beziehung zwischen den Basalganglien, der Substantia nigra und präfrontalen Arealen führt bei Mangel an Dopamin im Rahmen der Parkinson-Erkrankung zu einer Störung in der „thalamokortikalen“-Basalganglienschleife und damit zu einem Defizit bezüglich des räumlichen Arbeitsspeichers und der Suppression verhaltensirrelevanter Reize. (Chan et al., 2005; Munoz und Everling, 2004). Ein Dopaminabfall im Frontalkortex, durch Degeneration von frontostriatalen Projektionen im Rahmen des Morbus Parkinson, wurde zuvor schon von vielen Autoren diskutiert (Sawaguchi et al., 1994; Alexander et al., 1986; Brozoski et al., 1979; Crevits und DeRidder, 1997; Williams und Goldman-Rakic, 1995). Es wurde weiterhin in fMRI Studien gezeigt, dass bei Parkinson-Patienten die Durchblutung im DLPFC, in der SMA und im insulären Kortex vermindert ist (Kikuchi et al., 2001). Außerdem konnte durch Applikation von L-Dopa die Durchblutung im DLPFC verstärkt werden, als Folge verbesserte sich die Leistung in verschiedenen kognitiven Tests (Cools et al., 2002). Es ist daher zu diskutieren, ob die beschriebenen „kortikalen“ Defizite (frontal, parietal) bei Parkinson-Patienten, die auch in dieser Studie gezeigt wurden, ein Resultat einer isolierten Pathologie im Corpus striatum sind, oder ob sich beim Morbus Parkinson eigenständige kortikale Ausfälle entwickeln.

Eine interessante und neuartige Feststellung dieser Studie ist die Beteiligung des räumlichen Intermediärspeichers bei Parkinson-Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen.

Es stellt sich die Frage, ob analog zu der oben dargestellten Pathologie beim idiopathischen Morbus Parkinson auch eine Verbindung zwischen den Basalganglien und dem PHC, als Ort des räumlichen Intermediärspeichers, existiert, welche durch einen Dopaminabfall gestört sein könnte?

Anatomisch ist bekannt, dass der Nucleus Caudatus Verbindungen zu neokortikalen und limbischen Arealen (zum Beispiel Amygdala und Hippocampus) und dem prä-limbischen Cortex (PHC und PRC) besitzt (Hikosaka et al., 2000). Einen Hinweis auf eine solche Verbindung bieten die Studien von Ragsdale und Donoghued, sie hatten intensive

neuronale Verbindungen zwischen limbischem System und Corpus Striatum im Katzen- respektive Rattenhirn nachgewiesen (Ragsdale et al., 1988; Donoghued und Herkenham, 1986).

Es kann also die Vermutung angestellt werden, dass bei Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen die Verbindung zwischen Corpus Striatum und PHC gestört ist und über ein mögliches Neurotransmitterdefizit im PHC, dessen Funktion als räumlicher Intermediärspeicher beeinträchtigt ist. Hier könnte auch ein bemerkenswerter Unterschied zu Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson bezüglich der visuell-räumlichen Integration zu finden sein. Da, wie oben dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.3), Patienten mit sporadischem Morbus Parkinson Defizite in MGS-Tests mit kurzem Delay zeigten, ebenso wie Patienten mit Läsionen im Nucleus Caudatus (Vermersch et al., 1999), ist beim idiopathischen Morbus Parkinson eher von einer Störung des räumlichen Kurzzeitspeichers (DLPFC und PPC) auszugehen. Es muss aber diskutiert werden, ob Parkinson-Patienten mit 2 Mutationen im Parkin-Gen auch unter Störungen des räumlichen Kurzzeitgedächtnisses leiden, und der einfache MGS-Test dieser Studie, wie bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson, nicht sensitiv genug ist, um diese aufzuzeigen. Da Patienten mit zwei Mutationen in PET-Untersuchungen gleiche Ausfallsmuster wie idiopathische Parkinson-Patienten zeigten (siehe oben, Hilker et al., 2001) ist davon auszugehen, dass auch der Kurzzeitspeicher und seine neuronalen Korrelate (DLPFC und PPC) bei Patienten mit zwei Mutationen beeinträchtigt ist.

4.3.3 Suppression verhaltensirrelevanter Reize und Verhaltensantizipation

Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen und idiopathische Parkinson-Patienten zeigten eine deutlich erhöhte Anzahl von Errorsakkaden ($\text{Gain} < 1$) und Reflexsakkaden ($\text{Latenz} < 70 \text{ ms}$) im Pro-, Anti- und Memory-Sakkaden Paradigma.

Besonders trat dies im Antisakkaden-Test zutage, wobei idiopathische Parkinson-Patienten ca. 50% und Patienten mit zwei Mutationen sogar ca. 75% der ersten Sakkaden in die falsche Richtung generierten.

Der Antisakkaden-Task hat sich in vielen Studien als ein wichtiger Test für die Suppressionsfähigkeit von unerwünschten Reflexsakkaden und die Fähigkeit intern getriggerte Willkürsakkaden in die entgegengesetzte Seite zu generieren, herausgestellt. Die verminderte Fähigkeit von Parkinson-Patienten, unerwünschte Sakkaden zu

unterdrücken, scheint ursächlich, analog zu den Resultaten im MGS-Test, auf kortikale und/oder subkortikale Pathologien zurückzuführen zu sein.

Munoz weist in seinem Review darauf hin, dass Patienten mit Läsionen im DLPFC Schwierigkeiten in der Suppression der automatischen Prosakkade im Antisakkaden-Test aufzeigen. Man geht heute davon aus, dass der DLPFC wichtige „Top-Down“ Efferenzen zum FEF und möglicherweise zum Colliculus superior besitzt und hierüber automatische Prosakkaden unterdrückt. Andererseits wird bei Läsionen im FEF die Fähigkeit, automatische Prosakkaden zu supprimieren, nicht beeinträchtigt, es zeigen sich jedoch Schwierigkeiten in der Generierung der willentlichen Antisakkade. Durch einen Verlust von Neuronen im FEF wird der Einfluß auf den Colliculus superior vermindert und so die Zeit verlängert, welche benötigt wird, um excitatorische Signale anzusammeln, damit eine willkürliche Antisakkade ausgeführt werden kann (Munoz und Everling, 2004).

In Primatenexperimenten wurde gezeigt, dass die neuronalen Prozesse im Colliculus superior vor Erscheinen eines Stimulus dafür verantwortlich sind, ob Reflexsakkaden im Antisakkaden-Test erfolgreich unterdrückt werden. Eine hohe Aktivität der Neurone in der stimulusrepräsentierenden Region des Colliculus superior (zum Beispiel durch einen verminderten inhibitorischen Input von verschiedenen kortikalen Regionen) war assoziiert mit der Generation einer Reflexsakkade zum Stimulus (Everling et al., 1998).

Analog zu den oben dargestellten pathologischen Resultaten im Frontalkortex in fMRI-Studien an Parkinson-Patienten (siehe Abschnitt 4.3.1) könnten sich diese Defizite, durch eine gestörte „Top-Down-Inhibition“, auch auf die Generation von Antisakkaden auswirken. Im Gegensatz dazu müsste, durch die Degeneration der dopaminergen SNPC bei Morbus Parkinson und den dadurch verstärkten tonisch-inhibitorischen Input der SNPR auf den SC, die Generation von unerwünschten Sakkaden eigentlich vermindert sein; der gestörte Input von höheren kortikalen Arealen auf den SC scheint dies jedoch zu überwiegen und die Suppressionsfähigkeit zu vermindern.

Da Patienten mit zwei Mutationen in dieser Studie, ebenso wie idiopathische Parkinson-Patienten, Schwierigkeiten in der Sakkadensuppression zeigten, scheint die neuronale Pathologie in beiden Patientengruppen ähnlich zu sein. Patienten mit einer Mutation im Parkin-Gen zeigten keine Schwierigkeiten in der Suppression unerwünschter Sakkaden und in der Generierung von Willkürsakkaden. Die Verhaltensantizipation scheint, wie oben dargestellt, bei allen Patientenuntergruppen dieser Studie nicht gestört zu sein, im Sinus-

Pursuit zeigte sich keine signifikante Phasenverschiebung. Allerdings ist im Sinus-Pursuit ein verminderter Pursuit-Gain bei Patienten mit zwei Mutationen zu verzeichnen, möglicherweise durch eine vorher schon beschriebene Unfähigkeit, Aufholsakkaden zu generieren (Waterston et al., 1996).

Auch zeigte sich eine vermehrte Sakkadierung der AFB, wenn man symptomatische Patienten mit einer oder zwei Mutationen in einer Unterguppe betrachtet. Es verlaufen zwar bezüglich der AFB keine direkten neuronalen Bahnen durch die Basalganglien, aber bei der Generierung von AFB sind wiederum kortikale Areale (besonders der PPC, das FEF und die SMA) beteiligt, auch das Cerebellum spielt eine wichtige Rolle (siehe Abschnitt 1.1.2.5). Da die Störungen von AFB bei Parkinson-Patienten auch aus Vorstudien bekannt sind und, wie zuvor dargestellt, die Basalganglien intensive Verbindungen zu (prä-)kortikalen Arealen unterhalten, ist anzunehmen, dass auch hier eine komplexe Störung frontostriataler Kreisläufe vorliegt. Insbesondere die Funktionen des PPC (Aufmerksamkeitskontrolle von AFB), des FEF (Geschwindigkeit und Beschleunigung von gleichseitigen AFB) und der SMA (prädiktive Komponente) könnten durch einen Dopaminabfall bei Morbus Parkinson empfindlich gestört sein. In der vorliegenden Studie sind bei der Ausführung von AFB wieder Patienten mit Mutationen im Parkin-Gen (hauptsächlich homozygote und „compound“-heterozygote Patienten) besonders betroffen, während sich für idiopathische Parkinson-Patienten keine Auffälligkeiten ergaben.

4.3.4 Schlussfolgerungen

Von Hedrich und Kann wurde beobachtet, dass das Erkrankungsalter von Patienten mit Mutationen im Parkin-Gen mit dem Mutationsstatus korreliert (Hedrich et al., 2002; Kann et al., 2002(1)). Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen waren am jüngsten betroffen, dann folgten heterozygote Mutationsträger (eine Mutation) und zuletzt Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson.

Analog dazu könnte das Ausmaß der genetischen Schädigung eine Erklärung für schlechtere Leistungen in verschiedenen Sakkadentests sein, da Patienten mit zwei Mutationen, ähnlich wie Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson, die schlechtesten Resultate zeigten. Auch könnte in der Genetik eine Erklärung für die Beteiligung des räumlichen Intermediärspeichers (PHC) und der Beeinträchtigung von AFB bei Patienten mit zwei Mutationen im Gegensatz zu den anderen Patientenuntergruppen liegen, hier

bieten sich Ansatzpunkte für zukünftige Studien über genetisch determinierte Parkinson-Syndrome.

Keine Übereinstimmung bezüglich des frühen Erkrankungsalters gibt es bei Patienten mit einer Mutation im Parkin-Gen, sie erkranken zwar eher als idiopathische Parkinson-Patienten, sind aber dennoch im asymptomatischen Stadium deutlich weniger von Augenbewegungsstörungen betroffen und zeigen überwiegend gleiche Leistungen wie gesunde Normalprobanden.

Zur Frühdiagnostik der Parkinson-Erkrankung bei heterozygoten Mutationsträgern im asymptomatischen Stadium bieten die hier angewendeten Paradigmen nur wenig Aussagekraft. Zur Diagnostik von visuell-räumlichen Störungen und Störungen in der Suppression verhaltensirrelevanter Reize bei symptomatischen Patienten mit Mutationen im Parkin-Gen sind die hier benutzten okulomotorischen Paradigmen jedoch durchaus in der Lage, ein mögliches Defizit festzustellen. Bei Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen erfolgte keine Korrelation mit der Schwere der Erkrankung, es kann daher keine Aussage bezüglich Augenbewegungsstörungen in der Frühphase der Erkrankung bei zwei Mutationen gemacht werden. Asymptomatische Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen kamen in der vorliegenden Studie nicht vor.

4.4 Beurteilung der eigenen Arbeit und Fehlerdiskussion

Die vorliegende Arbeit verwendet den Versuchsaufbau einer Elektrookulographie-Messung unter Laborbedingungen bei Parkinson-Patienten und Kontrollpersonen. Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen den üblichen wissenschaftlichen Standards bei Augenbewegungsstudien. Die Anzahl der Teilnehmer genügt den Kriterien einer statistischen Signifikanzprüfung.

Der Registrierung von Augenbewegungen mittels Ableitung von elektrischen Signalen, wie sie bei EOG-Messungen zur Anwendung kommt, sind verschiedene Störfaktoren unterworfen. Vor dem Aufbringen der Elektroden wurde die Haut gereinigt, um einen möglichst guten Kontakt zwischen Elektrode und Haut zu ermöglichen. Trotzdem kommt es durch anatomische Unterschiede der Hautbeschaffenheit verschiedener Versuchspersonen zu Unterschieden im Hautwiderstand und zu Störartefakten in der Ableitung.

Eine moderne Methode der Messung von Augenbewegungen ist das „Eye-Link“, hierbei werden die Augenbewegungen von kleinen Videokameras aufgezeichnet und vom Computer ausgewertet. Bei der Durchführung der vorliegenden Studie stand dieses Verfahren noch nicht zur Verfügung.

Bezüglich der verschiedenen Sakkadentests wurde eine Auswahl aus zur Verfügung stehenden Paradigmen getroffen. Es kamen zum Beispiel keine Sequenzen von Memory-Sakkaden zur Anwendung, da die Parkinson-Patienten schnell zur Ermüdung neigten und hierfür ein intensives Training nötig gewesen wäre. Auch die Auswertung der Daten würde weniger exakte Ergebnisse liefern als bei einfachen Memory-Sakkaden, weil es bei den einzelnen Blickzielen kein Feedback-Signal geben würde und daher die Interpretation der Ergebnisse als eingeschränkt zu betrachten ist.

Bei den Pro-Sakkaden hätte zusätzlich zu dem Gap-Paradigma noch ein Overlap-Paradigma verwendet werden können. In vorangehenden Studien wurde in den Sakkadentests zum Teil eine Amplitude $> 20^\circ$ benutzt, hier kamen nur Amplituden bis 20° zur Anwendung, da Sakkaden mit einer Amplitude $> 20^\circ$ als unphysiologisch anzusehen sind.

Bei den Pursuit-Tests wurde kein Step-Ramp-Stimulus benutzt, da hierfür ein exzellentes Messsystem nötig ist (Eye-Link, Coil-Messung), die Störsignale („Rauschen“) sind beim EOG zu ausgeprägt.

4.5 Vorschläge für weitere Studien

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bieten einige Ansatzpunkte für zukünftige Studien über Augenbewegungsstörungen bei genetisch determinierten Parkinson-Syndromen. Neben dem Einsatz von modernen Messtechniken zur Erfassung von Augenbewegungen (zum Beispiel mittels Eye-Link, siehe Abschnitt 4.4) könnten zur weiteren Untersuchung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses Sequenzen von Memorisierungssakkaden mit kurzen ($< 20s$) und längeren Memorisierungszeiten ($> 20s$) zum Einsatz kommen. Hierbei zeigte sich in vielen Vorstudien eine erhöhte Fehlerrate bei Parkinson-Patienten.

Des Weiteren bestünde die Möglichkeit, mit einem Delay von länger als 5 Minuten den räumlichen Langzeitspeicher (Hippocampusregion) zu testen.

Neben Mutationen im Parkin-Gen (PARK 2) existieren noch eine ganze Reihe anderer Mutationen, welche mit Parkinson-Syndromen assoziiert sind (zum Beispiel PINK, PARK1, PARK3-8).

Patienten mit diesen Mutationen könnten mit ähnlichen Paradigmen wie in dieser Studie untersucht werden, dabei sollte eine besondere Aufmerksamkeit auf den räumlichen Arbeitsspeicher gerichtet sein, hier könnten sich analog zu dieser Studie auch Unterschiede zu Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson ergeben.

Eine weitere Möglichkeit wäre die funktionelle Untersuchung von Patienten mit homozygoten und „compound“-heterozygoten Parkin-Mutationen mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRI). Hierbei könnte sich im Vergleich mit Normalpersonen und idiopathischen Parkinson-Patienten ein funktioneller Unterschied in der parahippocampalen Region bei der Ausführung von MGS ergeben.

Es könnte untersucht werden, ob bei Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen schon im asymptomatischen Stadium Augenbewegungsstörungen vorliegen. In der vorliegenden Studie waren bei allen Patienten mit zwei Mutationen bereits Symptome vorhanden.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat den Einfluss von Mutationen im Parkin-Gen, im Rahmen eines Parkinson-Syndroms, auf Augenbewegungen untersucht. Es sollte evaluiert werden, welchen Stellenwert Augenbewegungsstörungen bei genetisch-determinierten Parkinson-Erkrankungen im Vergleich zu den bekannten Störungen beim idiopathischen Morbus Parkinson haben. Folgende Fragen sollten beantwortet werden: Korreliert der Genotyp mit phänotypisch-spezifischen Störungsmustern trotz der Heterologie des klinischen Bildes bei Morbus Parkinson? Treten Augenbewegungsstörungen als Frühsymptome der genetisch-determinierten Parkinson-Erkrankung auf und lassen diese sich im Rahmen einer Frühdiagnostik verwenden? Welche neurofunktionellen Systeme und welche kognitiven und hirnlukalen Defizite lassen sich den verschiedenen Mustern von Augenbewegungsstörungen zuordnen? Es wurden 22 Patienten mit unterschiedlichen Mutationen im Parkin-Gen (heterozygot n=16; „compound“-heterozygot n=4; homozygot n=2) und 15 Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson ohne Mutationen anhand von fünf verschiedenen Augenbewegungstests unter Laborbedingungen untersucht. Als Normalkollektiv wurden 27 gesunde Probanden registriert. Die experimentellen Paradigmen umfassten folgende Sakkadentests: Prosakkaden („vom Fixationspunkt zum Blickziel hin“), Antisakkaden („vom Fixationspunkt in die dem Blickziel entgegengesetzte Richtung“), Memorisierungssakkaden („nach einer definierten Latenzzeit schaut der Proband in Richtung des anfangs kurz (für 200 ms) erschienenen Fixationspunktes“), außerdem Tests zur Ausführung von langsamen Augenfolgebewegungen (AFB) eines sich periodisch horizontal bewegenden Blickziels, entweder mit konstanter (Dreieckpursuit) oder mit sinusförmig modulierter Geschwindigkeit (Sinuspursuit).

Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson ohne Mutationen im Parkin-Gen zeigten sich bezüglich der Zielgenauigkeit (Gain, d.h. der Quotient aus Sakkaden- und Stimulusamplitude) und der Anzahl von Korrektur-Sakkaden am stärksten betroffen. Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen (homozygot und „compound“-heterozygot) waren den Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson tendenziell ähnlich. Patienten mit einer Mutation im Parkin-Gen (heterozygot), die klinisch weitgehend asymptomatisch waren, zeigten überwiegend gleiche Leistungen wie die Kontrollpersonen. Latenz und Maximalgeschwindigkeit ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen in allen Paradigmen. Im Antisakkaden-Test zeigten Patienten mit

zwei Mutationen im Parkin-Gen die größte Anzahl von Richtungsfehlern, d.h. von nicht-supprimierten (reflexiven) Prosakkaden zum Blickziel. Im Memory-Sakkaden-Test (MGS) war der Gain der ersten Sakkade von Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson für alle Memorierungszeiten vermindert, die finale Augenposition war jedoch von den Kontrollen nicht verschieden. Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen zeigten bei den MGS hingegen bei Memorierungszeiten über 20 Sekunden eine Sakkaden-Hypermetrie (Gain > 1.0), auch der Fehler der finalen Augenposition war gegenüber den Kontrollen vergrößert. Bezüglich der AFB war die Augengeschwindigkeit im Sinus-Pursuit bei Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen vermindert.

Diese Ergebnisse bestätigen in Teilen vorangegangene Arbeiten über Augenbewegungsstörungen bei Parkinson-Patienten ohne Mutationen im Parkin-Gen. Gänzlich neue Aspekte brachten die Ergebnisse der Memorysakkaden-Tests von Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen: die erste Sakkade und auch die finale Augenposition wird bei einer Memorierungszeit von >20s hypermetrisch (überschießend); dies ist nicht durch einen defekten räumlichen Kurzzeitspeicher erklärbar, da dessen Speicherkapazität nur bis ca. 20 s reicht, sondern deutet auf ein Defizit im intermediären Raumgedächtnis hin, ähnlich wie es Patienten mit Läsionen des parahippocampalen Cortex aufweisen. Am ehesten sind Verbindungen zwischen dem Ncl. caudatus und den limbischen-Arealen betroffen. Parkinson-Patienten ohne Mutationen zeigten hingegen die aus Vorarbeiten bekannte Hypometrie von Memory-Sakkaden, als Ausdruck einer Störung der okulomotorischen Basalganglienschleife (Inhibition des Colliculus superior), während die finale Augenposition normal war. Interessanterweise waren die Patienten mit nur einer Mutation im Parkin-Gen von den Kontrollen im MGS-Test von den gesunden Kontrollen nicht verschieden, die erwähnten Gedächtnisspeicher sind hier nicht beeinträchtigt. Die Basalganglienschleife ist offenbar bei Patienten mit zwei Mutationen im Parkin-Gen weniger betroffen als bei Patienten mit idiopathischem Parkinson, die typische Hypometrie von Sakkaden zeigten sie nur bei den visuell-geführten Sakkaden, nicht bei den MGS. Den Schwierigkeiten in der Ausführung von Antisakkaden (unzureichende Suppression nicht erwünschter Prosakkaden) dürfte eine Störung im dorso-lateralen Präfrontalkortex (DLPFC) zugrunde liegen, der reduzierten Geschwindigkeit von AFB am ehesten eine Störung im temporo-occipitalen visuellen Kortex oder im frontalen Augenfeld. Von beiden Defiziten sind Patienten mit zwei Mutationen besonders betroffen.

Zusammenfassend unterscheidet die Art der untersuchten Augenbewegungsstörungen idiopathische Parkinson-Patienten, bei denen sie eher auf ein Defizit in der okulomotorischen Basalganglienschleife hindeutet, von genetisch determinierten Parkinson-Patienten (zwei Mutationen im Parkin-Gen), bei denen sie kognitive Defizite des präfrontalen- und des temporo-mesialen Kortex (Raumgedächtnis, inhibitorische Verhaltenskontrolle) widerspiegelt. Es handelt sich dabei wahrscheinlich nicht um Frühsymptome, da die Störungen bei asymptomatischen Patienten mit nur einer Parkin-Mutation nicht nachweisbar sind.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

- 1 N. Abbas, C. B. Lucking, S. Ricard, A. Durr, V. Bonifati, G. De Michele, S. Bouley, J. R. Vaughan, T. Gasser, R. Marconi, E. Broussolle, C. Brefel-Courbon, B. S. Harhangi, B. A. Oostra, E. Fabrizio, G. A. Bohme, L. Pradier, N. W. Wood, A. Filla, G. Meco, P. Deneffe, Y. Agid, and A. Brice. A wide variety of mutations in the parkin gene are responsible for autosomal recessive parkinsonism in Europe. French Parkinson's Disease Genetics Study Group and the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. *Hum.Mol.Genet.* 8 (4):567-574, 1999.
- 2 G. E. Alexander, M. R. DeLong, and P. L. Strick. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu.Rev.Neurosci.* 9:357-381, 1986.
- 3 I. T. Armstrong, F. Chan, R. J. Riopelle, and D. P. Munoz. Control of saccades in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 49 (2):198-201, 2002.
- 4 L. Averbuch-Heller. Neurology of the eyelids. *Curr.Opin.Ophthalmol.* 8 (6):27-34, 1997.
- 5 L. Averbuch-Heller, J. S. Stahl, M. L. Hlavin, and R. J. Leigh. Square-wave jerks induced by pallidotomy in parkinsonian patients. *Neurology* 52 (1):185-188, 1999.
- 6 W. Becker. The neurobiology of saccadic eye movements. Metrics. *Rev.Oculomot.Res.* 3:13-67, 1989.
- 7 W. Becker. Saccades. In: *Eye Movements* , edited by R.H.S.Carpenter, London: MacMillan Press, 1991, p. 95-137.
- 8 M. Blankenburg, W. Heide, P. Vieregge, D. Kömpf. Visuelle Raumwahrnehmung und Augenbewegungen bei Morbus Parkinson. *Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Neurologie*:600-602, 1994.
- 9 T. Blekher, E. Siemers, L. A. Abel, and R. D. Yee. Eye movements in Parkinson's disease: before and after pallidotomy. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 41 (8):2177-2183, 2000.
- 10 K. A. Briand, D. Strallow, W. Hening, H. Poizner, and A. B. Sereno. Control of voluntary and reflexive saccades in Parkinson's disease. *Exp.Brain Res.* 129 (1):38-48, 1999.
- 11 M. Brigell, V. Babikian, and J. A. Goodwin. Hypometric saccades and low-gain pursuit resulting from a thalamic hemorrhage. *Ann.Neurol.* 15 (4):374-378, 1984.

- 12 A. M. Bronstein and C. Kennard. Predictive ocular motor control in Parkinson's disease. *Brain* 108 (Pt 4):925-940, 1985.
- 13 R. G. Brown and C. D. Marsden. Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends Neurosci.* 13 (1):21-29, 1990.
- 14 T. J. Brozoski, R. M. Brown, H. E. Rosvold, and P. S. Goldman. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 205 (4409):929-932, 1979.
- 15 F. Chan, I. T. Armstrong, G. Pari, R. J. Riopelle, and D. P. Munoz. Deficits in saccadic eye-movement control in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 43 (5):784-796, 2005.
- 16 R. Cools, E. Stefanova, R. A. Barker, T. W. Robbins, and A. M. Owen. Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: the role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain* 125 (Pt 3):584-594, 2002.
- 17 T. J. Crawford, L. Henderson, and C. Kennard. Abnormalities of nonvisually-guided eye movements in Parkinson's disease. *Brain* 112 (Pt 6):1573-1586, 1989.
- 18 L. Crevits and K. De Ridder. Disturbed striatoprefrontal mediated visual behaviour in moderate to severe parkinsonian patients. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 63 (3):296-299, 1997.
- 19 E.C. Curtis and M. D'Esposito. Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends in Cognitive Sciences* 7 (9):415-423, 2003.
- 20 J. P. Donoghue and M. Herkenham. Neostriatal projections from individual cortical fields conform to histochemically distinct striatal compartments in the rat. *Brain Res.* 365 (2):397-403, 1986.
- 21 A. Elbaz, F. Grigoletto, M. Baldereschi, M. M. Breteler, J. M. Manubens-Bertran, S. Lopez-Pousa, J. F. Dartigues, A. Alperovitch, C. Tzourio, and W. A. Rocca. Familial aggregation of Parkinson's disease: a population-based case-control study in Europe. EUROPARKINSON Study Group. *Neurology* 52 (9):1876-1882, 1999.
- 22 R. G. Erickson and P. Thier. A neuronal correlate of spatial stability during periods of self-induced visual motion. *Exp.Brain Res.* 86 (3):608-616, 1991.
- 23 S. Everling, M. Pare, M. C. Dorris, and D. P. Munoz. Comparison of the discharge characteristics of brain stem omnipause neurons and superior colliculus fixation neurons in monkey: implications for control of fixation and saccade behavior. *J.Neurophysiol.* 79 (2):511-528, 1998.
- 24 M. Farrer, K. Gwinn-Hardy, M. Muentert, F. W. DeVrieze, R. Crook, J. Perez-Tur, S. Lincoln, D. Maraganore, C. Adler, S. Newman, K. MacElwee, P. McCarthy, C. Miller, C. Waters, and J. Hardy. A chromosome 4p haplotype segregating with Parkinson's disease and postural tremor. *Hum.Mol.Genet.* 8 (1):81-85, 1999.

- 25 J. M. Fearnley and A. J. Lees. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114 (Pt 5):2283-2301, 1991.
- 26 B. Fischer and E. Ramsperger. Human express saccades: effects of randomization and daily practice. *Exp.Brain Res.* 64 (3):569-578, 1986.
- 27 B. Fischer, H. Weber, M. Biscaldi, F. Aiple, P. Otto, and V. Stuhr. Separate populations of visually guided saccades in humans: reaction times and amplitudes. *Exp.Brain Res.* 92 (3):528-541, 1993.
- 28 A. F. Fuchs, C. R. Kaneko, and C. A. Scudder. Brainstem control of saccadic eye movements. *Annu.Rev.Neurosci.* 8:307-337, 1985.
- 29 T. Fukushima, I. Hasegawa, and Y. Miyashita. Prefrontal neuronal activity encodes spatial target representations sequentially updated after nonspatial target-shift cues. *J.Neurophysiol.* 91 (3):1367-1380, 2004.
- 30 T. Gasser, B. Muller-Myhsok, Z. K. Wszolek, R. Oehlmann, D. B. Calne, V. Bonifati, B. Bereznoi, E. Fabrizio, P. Vieregge, and R. D. Horstmann. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat.Genet.* 18 (3):262-265, 1998.
- 31 T. Gasser. Molecular genetics of Parkinson's disease. *Adv.Neurol.* 86:23-32, 2001.
- 32 B. Gaymard, C. Pierrot-Deseilligny, and S. Rivaud. Impairment of sequences of memory-guided saccades after supplementary motor area lesions. *Ann.Neurol.* 28 (5):622-626, 1990.
- 33 B. Gaymard, S. Rivaud, and C. Pierrot-Deseilligny. Role of the left and right supplementary motor areas in memory-guided saccade sequences. *Ann.Neurol.* 34 (3):404-406, 1993.
- 34 M. Glickstein, N. Gerrits, I. Kralj-Hans, B. Mercier, J. Stein, and J. Voogd. Visual pontocerebellar projections in the macaque. *J.Comp Neurol.* 349 (1):51-72, 1994.
- 35 P. Goldman-Rakic, L. Selemon, M. Schwarz. Dual pathways connecting the DLPFC with the HF and parahippocampal formation in rhesus-monkeys. *Neuroscience* 12:719-743, 1984.
- 36 D. Guitton, H. A. Buchtel, and R. M. Douglas. Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades. *Exp.Brain Res.* 58 (3):455-472, 1985.
- 37 K. Hedrich, M. Kann, A. J. Lanthaler, A. Dalski, C. Eskelson, O. Landt, E. Schwinger, P. Vieregge, A. E. Lang, X. O. Breakefield, L. J. Ozelius, P. P. Pramstaller, and C. Klein. The importance of gene dosage studies: mutational analysis of the parkin gene in early-onset parkinsonism. *Hum.Mol.Genet.* 10 (16):1649-1656, 2001.

- 38 K. Hedrich, K. Marder, J. Harris, M. Kann, T. Lynch, H. Meija-Santana, P. P. Pramstaller, E. Schwinger, S. B. Bressman, S. Fahn, and C. Klein. Evaluation of 50 probands with early-onset Parkinson's disease for Parkin mutations. *Neurology* 58 (8):1239-1246, 2002.
- 39 W. Heide und D. Kömpf. Specific parietal lobe contribution to spatial constancy across saccades. In: *Parietal lobe contribution to orientation in 3D space*, Karnath Theier (Editor), Heidelberg: Springer Verlag, pp. 149-172, 1998 (1)
- 40 W. Heide and D. Kömpf. Combined deficits of saccades and visuo-spatial orientation after cortical lesions. *Exp.Brain Res.* 123 (1-2):164-171, 1998 (2).
- 41 W. Heide, M. Fahle, E. Koenig, J. Dichgans, and G. Schroth. Impairment of vertical motion detection and downgaze palsy due to rostral midbrain infarction. *J.Neurol.* 237 (7):432-440, 1990.
- 42 W. Heide, F. Binkofski, R. J. Seitz, S. Posse, M. F. Nitschke, H. J. Freund, and D. Kömpf. Activation of frontoparietal cortices during memorized triple-step sequences of saccadic eye movements: an fMRI study. *Eur.J.Neurosci.* 13 (6):1177-1189, 2001.
- 43 S. J. Heinen. Single neuron activity in the dorsomedial frontal cortex during smooth pursuit eye movements. *Exp.Brain Res.* 104 (2):357-361, 1995.
- 44 O. Hikosaka and R. H. Wurtz. Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. II. Effects of muscimol in monkey substantia nigra pars reticulata. *J.Neurophysiol.* 53:292-308, 1985.
- 45 O. Hikosaka. Role of basal ganglia in saccades. *Rev.Neurol.(Paris)* 145 (8-9):580-586, 1989.
- 46 O. Hikosaka, Y. Takikawa, and R. Kawagoe. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev.* 80 (3):953-978, 2000.
- 47 R. Hilker, C. Klein, M. Ghaemi, B. Kis, T. Strotmann, L. J. Ozelius, O. Lenz, P. Vieregge, K. Herholz, W. D. Heiss, and P. P. Pramstaller. Positron emission tomographic analysis of the nigrostriatal dopaminergic system in familial parkinsonism associated with mutations in the parkin gene. *Ann.Neurol.* 49 (3):367-376, 2001.
- 48 R. Hilker, C. Klein, K. Hedrich, L. J. Ozelius, P. Vieregge, K. Herholz, P. P. Pramstaller, and W. D. Heiss. The striatal dopaminergic deficit is dependent on the number of mutant alleles in a family with mutations in the parkin gene: evidence for enzymatic parkin function in humans. *Neurosci.Lett.* 323 (1):50-54, 2002.
- 49 T. L. Hodgson, W. H. Dittrich, L. Henderson, and C. Kennard. Eye movements and spatial working memory in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 37 (8):927-938, 1999.

- 50 T. L. Hodgson, B. Tiesman, A. M. Owen, and C. Kennard. Abnormal gaze strategies during problem solving in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 40 (4):411-422, 2002.
- 51 J. R. Hotson, E. B. Langston, and J. W. Langston. Saccade responses to dopamine in human MPTP-induced parkinsonism. *Ann.Neurol.* 20 (4):456-463, 1986.
- 52 A. Ishikawa and S. Tsuji. Clinical analysis of 17 patients in 12 Japanese families with autosomal-recessive type juvenile parkinsonism. *Neurology* 47 (1):160-166, 1996.
- 53 T. Iwatsubo, H. Yamaguchi, M. Fujimuro, H. Yokosawa, Y. Ihara, J. Q. Trojanowski, and V. M. Lee. Purification and characterization of Lewy bodies from the brains of patients with diffuse Lewy body disease. *Am.J.Pathol.* 148 (5):1517-1529, 1996.
- 54 R. P. Kalesnykas and P. E. Hallett. The differentiation of visually guided and anticipatory saccades in gap and overlap paradigms. *Exp.Brain Res.* 68 (1):115-121, 1987.
- 55 M. Kann, K. Hedrich, P. Vieregge, H. Jacobs, B. Muller, N. Kock, E. Schwinger, C. Klein, K. Marder, J. Harris, H. Meija-Santana, S. Bressman, L. J. Ozelius, A. E. Lang, and P. P. Pramstaller. The parkin gene is not involved in late-onset Parkinson's disease. *Neurology* 58 (5):835, 2002(1).
- 56 M. Kann, H. Jacobs, K. Mohrmann, K. Schumacher, K. Hedrich, J. Garrels, K. Wiegers, E. Schwinger, P. P. Pramstaller, X. O. Breakefield, L. J. Ozelius, P. Vieregge, and C. Klein. Role of parkin mutations in 111 community-based patients with early-onset parkinsonism. *Ann.Neurol.* 51 (5):621-625, 2002(2).
- 57 K. Kawano and M. Sasaki. Response properties of neurons in posterior parietal cortex of monkey during visual-vestibular stimulation. II. Optokinetic neurons. *J.Neurophysiol.* 51 (2):352-360, 1984.
- 58 C. Kennard and C. J. Lueck. Oculomotor abnormalities in diseases of the basal ganglia. *Rev.Neurol.(Paris)* 145 (8-9):587-595, 1989.
- 59 A. Kikuchi, A. Takeda, T. Kimpara, M. Nakagawa, R. Kawashima, M. Sugiura, S. Kinomura, H. Fukuda, K. Chida, N. Okita, S. Takase, and Y. Itoyama. Hypoperfusion in the supplementary motor area, dorsolateral prefrontal cortex and insular cortex in Parkinson's disease. *J.Neurol.Sci.* 193 (1):29-36, 2001.
- 60 H. Kimmig, K. Haussmann, T. Mergner, and C. H. Lucking. What is pathological with gaze shift fragmentation in Parkinson's disease? *J.Neurol.* 249 (6):683-692, 2002.
- 61 M. Kitagawa, J. Fukushima, and K. Tashiro. Relationship between antisaccades and the clinical symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 44 (12):2285-2289, 1994.
- 62 T. Kitada, S. Asakawa, N. Hattori, H. Matsumine, Y. Yamamura, S. Minoshima, M. Yokochi, Y. Mizuno, N. Shimizu. Mutations in the parkin gene cause autosomal-recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392:605-608, 1998.

- 63 C. Klein, P. P. Pramstaller, B. Kis, C. C. Page, M. Kann, J. Leung, H. Woodward, C. C. Castellan, M. Scherer, P. Vieregge, X. O. Breakefield, P. L. Kramer, and L. J. Ozelius. Parkin deletions in a family with adult-onset, tremor-dominant parkinsonism: expanding the phenotype. *Ann.Neurol.* 48 (1):65-71, 2000(1).
- 64 C. Klein, K. Schumacher, H. Jacobs, J. Hagenah, B. Kis, J. Garrels, E. Schwinger, L. Ozelius, P. Pramstaller, P. Vieregge, and P. L. Kramer. Association studies of Parkinson's disease and parkin polymorphisms. *Ann.Neurol.* 48 (1):126-127, 2000(2).
- 65 D. Kömpf und W. Heide. Das okulomotorische System. In: *Klinische Neurophysiologie*, A. Huber & D.Kömpf (Eds.), Stuttgart:Georg Thieme Verlag, 2000, pp. 196-198.
- 66 R. Krüger, W. Kuhn, T. Muller, D. Voitalla, M. Graeber, S. Kosel, H. Przuntek, J.T. Epplen, L. Schols, O. Riess. Ala39pro mutation in the gene encoding α -synuclein in Parkinson's Disease. *Nature Genetics* 18:106-108, 1998.
- 67 J.R. Leigh & D. S. Zee. *The Neurology of Eye Movements*, (3 ed.), Philadelphia: F.A. Davis Company, 1999.
- 68 G. U. Lekwuwa, G. R. Barnes, C. J. Collins, and P. Limousin. Progressive bradykinesia and hypokinesia of ocular pursuit in Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 66 (6):746-753, 1999.
- 69 E. Leroy, R. Boyer, G. Auburger, B. Leube, G. Ulm, E. Mezey, G. Harta, M. J. Brownstein, S. Jonnalagada, T. Chernova, A. Dehejia, C. Lavedan, T. Gasser, P. J. Steinbach, K. D. Wilkinson, and M. H. Polymeropoulos. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 395 (6701):451-452, 1998.
- 70 S. Love, T. Saitoh, S. Quijada, G. M. Cole, and R. D. Terry. Alz-50, ubiquitin and tau immunoreactivity of neurofibrillary tangles, Pick bodies and Lewy bodies. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 47 (4):393-405, 1988.
- 71 C. J. Lueck, T. J. Crawford, L. Henderson, J. A. Van Gisbergen, J. Duysens, and C. Kennard. Saccadic eye movements in Parkinson's disease: II. Remembered saccades--towards a unified hypothesis? *Q.J.Exp.Psychol.A* 45 (2):211-233, 1992(1).
- 72 C. J. Lueck, S. Tanyeri, T. J. Crawford, L. Henderson, and C. Kennard. Saccadic eye movements in Parkinson's disease: I. Delayed saccades. *Q.J.Exp.Psychol.A* 45 (2):193-210, 1992(2).
- 73 C.B. Lücking, A. Durr, V. Bonifaki, J. Vaughan, G. DeMichele, T. Gasser, B.S. Harhang, G. Meco, P. Deneffe, N.W. Wood, Y. Agid, A. Brice. Association between early-onset Parkinson's Disease and mutations in the parkin gene. *New England Journal of Medicine* 342:1560-1567, 2000.

- 74 J. C. Lynch. Frontal eye field lesions in monkeys disrupt visual pursuit. *Exp.Brain Res.* 68 (2):437-441, 1987.
- 75 M. R. MacAskill, T. J. Anderson, and R. D. Jones. Adaptive modification of saccade amplitude in Parkinson's disease. *Brain* 125 (Pt 7):1570-1582, 2002.
- 76 H. Matsumine, M. Saito, S. Shimoda-Matsubayashi, H. Tanaka, A. Ishikawa, Y. Nakagawa-Hattori, M. Yokochi, T. Kobayashi, S. Igarashi, H. Takano, K. Sanpei, R. Koike, H. Mori, T. Kondo, Y. Mizutani, A. A. Schaffer, Y. Yamamura, S. Nakamura, S. Kuzuhara, S. Tsuji, and Y. Mizuno. Localization of a gene for an autosomal recessive form of juvenile Parkinsonism to chromosome 6q25.2-27. *Am.J.Hum.Genet.* 60 (3):588-596, 1997.
- 77 F. A. Middleton and P. L. Strick. Basal-ganglia 'projections' to the prefrontal cortex of the primate. *Cereb.Cortex* 12 (9):926-935, 2002.
- 78 M. J. Morrow and J. A. Sharpe. Smooth pursuit initiation in young and elderly subjects. *Vision Res.* 33 (2):203-210, 1993.
- 79 C. Muller, S. Wenger, L. Fertl, and E. Auff. Initiation of visual-guided random saccades and remembered saccades in parkinsonian patients with severe motor-fluctuations. *J.Neural Transm.Park Dis.Dement.Sect.* 7 (2):101-108, 1994.
- 80 D. P. Munoz, J. R. Broughton, J. E. Goldring, and I. T. Armstrong. Age-related performance of human subjects on saccadic eye movement tasks. *Exp.Brain Res.* 121 (4):391-400, 1998.
- 81 D. P. Munoz and S. Everling. Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat.Rev.Neurosci.* 5 (3):218-228, 2004.
- 82 T. Nakamura, A. M. Bronstein, C. Lueck, C. D. Marsden, and P. Rudge. Vestibular, cervical and visual remembered saccades in Parkinson's disease. *Brain* 117 (Pt 6):1423-1432, 1994.
- 83 S. Nakao, Y. Shiraishi, W. B. Li, and T. Oikawa. Mono- and disynaptic excitatory inputs from the superior colliculus to vertical saccade-related neurons in the cat Forel's field H. *Exp.Brain Res.* 82 (1):222-226, 1990.
- 84 A. C. Nobre, G. N. Sebestyen, D. R. Gitelman, M. M. Mesulam, R. S. Frackowiak, and C. D. Frith. Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography. *Brain* 120 (Pt 3):515-533, 1997.
- 85 E. P. O'Sullivan, S. Shaunak, L. Henderson, M. Hawken, T. J. Crawford, and C. Kennard. Abnormalities of predictive saccades in Parkinson's disease. *Neuroreport* 8 (5):1209-1213, 1997.
- 86 A. M. Owen, M. Beksinska, M. James, P. N. Leigh, B. A. Summers, C. D. Marsden, N. P. Quinn, B. J. Sahakian, and T. W. Robbins. Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 31 (7):627-644, 1993.

- 87 A.M. Owen, B. J. Sahakian, J. R. Hodges, B. A. Summers, C. E. Polkey, T. W. Robbins. Dopamin-dependant fronto-striatal planning deficits in early Parkinson's Disease. *Neurophysiology* 9:126-140, 1995.
- 88 L. Petit, C. Orssaud, N. Tzourio, G. Salamon, B. Mazoyer, and A. Berthoz. PET study of voluntary saccadic eye movements in humans: basal ganglia-thalamocortical system and cingulate cortex involvement. *J.Neuropsychol.* 69 (4):1009-1017, 1993.
- 89 C. Pierrot-Deseilligny, S. Rivaud, B. Gaymard, and Y. Agid. Cortical control of memory-guided saccades in man. *Exp.Brain Res.* 83 (3):607-617, 1991.
- 90 C. Pierrot-Deseilligny, S. Rivaud, B. Gaymard, R. Muri, and A. I. Vermersch. Cortical control of saccades. *Ann.Neurol.* 37 (5):557-567, 1995.
- 91 C. Pierrot-Deseilligny, R. M. Muri, S. Rivaud-Pechoux, B. Gaymard, and C. J. Ploner. Cortical control of spatial memory in humans: the visuoculomotor model. *Ann.Neurol.* 52 (1):10-19, 2002.
- 92 B. Pillon, S. Ertle, B. Deweer, M. Sarazin, Y. Agid, and B. Dubois. Memory for spatial location is affected in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 34 (1):77-85, 1996.
- 93 C. J. Ploner, B. Gaymard, S. Rivaud, Y. Agid, and C. Pierrot-Deseilligny. Temporal limits of spatial working memory in humans. *Eur.J.Neurosci.* 10 (2):794-797, 1998.
- 94 C. J. Ploner, B. M. Gaymard, S. Rivaud-Pechoux, M. Baulac, S. Clemenceau, S. Samson, and C. Pierrot-Deseilligny. Lesions affecting the parahippocampal cortex yield spatial memory deficits in humans. *Cereb.Cortex* 10 (12):1211-1216, 2000.
- 95 M. H. Polymeropoulos, C. Lavedan, E. Leroy, S. E. Ide, A. Dehejia, A. Dutra, B. Pike, H. Root, J. Rubenstein, R. Boyer, E. S. Stenroos, S. Chandrasekharappa, A. Athanassiadou, T. Papapetropoulos, W. G. Johnson, A. M. Lazzarini, R. C. Duvoisin, G. Di Iorio, L. I. Golbe, and R. L. Nussbaum. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276 (5321):2045-2047, 1997.
- 96 B. R. Postle, J. Jonides, E. E. Smith, S. Corkin, and J. H. Growdon. Spatial, but not object, delayed response is impaired in early Parkinson's disease. *Neuropsychology.* 11 (2):171-179, 1997.
- 97 B. R. Postle, J. S. Berger, A. M. Taich, and M. D'Esposito. Activity in human frontal cortex associated with spatial working memory and saccadic behavior. *J.Cogn Neurosci.* 12 Suppl 2:2-14, 2000.
- 98 P. P. Pramstaller, B. Kis, C. Eskelson, K. Hedrich, M. Scherer, E. Schwinger, X. O. Breakefield, P. L. Kramer, L. J. Ozelius, and C. Klein. Phenotypic variability in a large kindred (Family LA) with deletions in the parkin gene. *Mov Disord.* 17 (2):424-426, 2002.

- 99 C. W. Ragsdale, Jr. and A. M. Graybiel. Fibers from the basolateral nucleus of the amygdala selectively innervate striosomes in the caudate nucleus of the cat. *J.Comp Neurol.* 269 (4):506-522, 1988.
- 100 H. Rambold, A. Sprenger, and C. Helmchen. Effects of voluntary blinks on saccades, vergence eye movements, and saccade-vergence interactions in humans. *J.Neurophysiol.* 88 (3):1220-1233, 2002.
- 101 O. Rascol, M. Clanet, J. L. Montastruc, M. Simonetta, M. J. Soulier-Esteve, B. Doyon, and A. Rascol. Abnormal ocular movements in Parkinson's disease. Evidence for involvement of dopaminergic systems. *Brain* 112 (Pt 5):1193-1214, 1989.
- 102 O. Rascol, U. Sabatini, M. Simonetta-Moreau, J. L. Montastruc, A. Rascol, and M. Clanet. Square wave jerks in parkinsonian syndromes. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 54 (7):599-602, 1991.
- 103 M. X. Repka, M. C. Claro, D. N. Loupe, and S. G. Reich. Ocular motility in Parkinson's disease. *J.Pediatr.Ophthalmol.Strabismus* 33 (3):144-147, 1996.
- 104 S. Rivaud-Pechoux, A. I. Vermersch, B. Gaymard, C. J. Ploner, B. P. Bejjani, P. Damier, S. Demeret, Y. Agid, and C. Pierrot-Deseilligny. Improvement of memory guided saccades in parkinsonian patients by high frequency subthalamic nucleus stimulation. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 68 (3):381-384, 2000.
- 105 K. G. Rottach, D. E. Riley, A. O. DiScenna, A. Z. Zivotofsky, and R. J. Leigh. Dynamic properties of horizontal and vertical eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann.Neurol.* 39 (3):368-377, 1996.
- 106 T. Sawaguchi and P. S. Goldman-Rakic. The role of D1-dopamine receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *J.Neurophysiol.* 71 (2):515-528, 1994.
- 107 J. Schlag and M. Schlag-Rey. Evidence for a supplementary eye field. *J.Neurophysiol.* 57 (1):179-200, 1987.
- 108 S. Shaunak, E. O'Sullivan, S. Blunt, M. Lawden, T. Crawford, L. Henderson, and C. Kennard. Remembered saccades with variable delay in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 14 (1):80-86, 1999.
- 109 H. Slovlin, M. Abeles, E. Vaadia, I. Haalman, Y. Prut, and H. Bergman. Frontal cognitive impairments and saccadic deficits in low-dose MPTP-treated monkeys. *J.Neurophysiol.* 81 (2):858-874, 1999.
- 110 D. L. Sparks and L. E. Mays. Signal transformations required for the generation of saccadic eye movements. *Annu.Rev.Neurosci.* 13:309-336, 1990.
- 111 A. Sprenger, K. Rottach, and W. Heide. Okulographische Methoden. *Klin.Neurophysiol.* 31:199-203, 2000.

- 112 A. Straube, J. Ditterich, W. Oertel, and A. Kupsch. Electrical stimulation of the posteroventral pallidum influences internally guided saccades in Parkinson's disease. *J.Neurol.* 245 (2):101-105, 1998.
- 113 W. A. Suzuki and D. G. Amaral. Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *J.Comp Neurol.* 350 (4):497-533, 1994.
- 114 H. Takahashi, E. Ohama, S. Suzuki, Y. Horikawa, A. Ishikawa, T. Morita, S. Tsuji, and F. Ikuta. Familial juvenile parkinsonism: clinical and pathologic study in a family. *Neurology* 44 (3 Pt 1):437-441, 1994.
- 115 A. E. Taylor, J. A. Saint-Cyr, and A. E. Lang. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain* 109 (Pt 5):845-883, 1986.
- 116 R. B. Tootell, J. B. Reppas, K. K. Kwong, R. Malach, R. T. Born, T. J. Brady, B. R. Rosen, and J. W. Belliveau. Functional analysis of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging. *J.Neurosci.* 15 (4):3215-3230, 1995.
- 117 J. Ventre, D. S. Zee, H. Papageorgiou, and S. Reich. Abnormalities of predictive saccades in hemi-Parkinson's disease. *Brain* 115 (Pt 4):1147-1165, 1992.
- 118 A. I. Vermersch, S. Rivaud, M. Vidailhet, A. M. Bonnet, B. Gaymard, Y. Agid, and C. Pierrot-Deseilligny. Sequences of memory-guided saccades in Parkinson's disease. *Ann.Neurol.* 35 (4):487-490, 1994.
- 119 A. I. Vermersch, B. M. Gaymard, S. Rivaud-Pechoux, C. J. Ploner, Y. Agid, and C. Pierrot-Deseilligny. Memory guided saccade deficit after caudate nucleus lesion. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 66 (4):524-527, 1999.
- 120 M. Vidailhet, S. Rivaud, N. Gouider-Khouja, B. Pillon, A. M. Bonnet, B. Gaymard, Y. Agid, and C. Pierrot-Deseilligny. Eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann.Neurol.* 35 (4):420-426, 1994.
- 121 J. A. Waterston, G. R. Barnes, M. A. Greal, and S. Collins. Abnormalities of smooth eye and head movement control in Parkinson's disease. *Ann.Neurol.* 39 (6):749-760, 1996.
- 122 O. B. White, J. A. Saint-Cyr, R. D. Tomlinson, and J. A. Sharpe. Ocular motor deficits in Parkinson's disease. II. Control of the saccadic and smooth pursuit systems. *Brain* 106 (Pt 3):571-587, 1983.
- 123 G. V. Williams and P. S. Goldman-Rakic. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 376 (6541):572-575, 1995.

6.2 Abkürzungsverzeichnis

AFB	Augenfolgebewegungen
ARJP	Autosomal-rezessiver juveniler Morbus Parkinson
CBD	kortikobasale Degeneration
CS	Colliculus superior
DLPFC	dorsolateraler Präfrontalkortex
DLPN	dorsolateraler pontiner Kern
EBN	exzitatorische Burstneurone
EOG	Elektrookulogramm
FDOPA	Fluordopa
FEF	frontales Augenfeld
fMRI	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure
HF	hippocampale Formation
IBN	inhibitorische „Burstneurone“
MGS	Memorisierungssakkaden
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MRT	Magnetresonanztomographie
NPH	Nucleus prepositus hypoglossi
NRTP	Nucleus reticularis tegmenti pontis
OKN	optokinetischer Nystagmus
PD	idiopathischer Morbus Parkinson
PEF	parietales Augenfeld
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Kortex
PHC	parahippocampaler Kortex
PPC	posteriorer parietaler Kortex
PPRF	pontine paramediane retikuläre Formation
PSP	progressive supranukleäre Ophthalmoplegie
PV	peak velocity
riMLF	rostraler interstitieller Nucleus des medialen longitudinalen Faszikulus
SMA	supplementärmotorische Region
SND	strionigrale Degeneration
SNPC	Substantia nigra pars compacta
SNPR	Substantia nigra pars reticulata
UPDRS	United Parkinson's Disease Rating Scale
VpNr	Versuchspersonennummer
Hz	Hertz
min	Minuten
ms	Millisekunden
s	Sekunden
°	Winkelgrad
°/s	Winkelgrad pro Sekunde

6.3 Tabelle Patienten/Probanden

VpNr	Gruppe	Alter	Anzahl Mutationen	Mutation	UPDRS	Krank	Untergruppe
1	1	38	1	MUT2	0	nein	Eine Mutation(het)
2	1	41	1	MUT2	1	nein	Eine Mutation(het)
4	1	40	1	MUT1	0	nein	Eine Mutation(het)
5	1	38	1	MUT1	3	nein	Eine Mutation(het)
6	1	30	1	MUT1	0	nein	Eine Mutation(het)
8	1	32	1	MUT2	0	nein	Eine Mutation(het)
9	1	39	1	MUT1	0	nein	Eine Mutation(het)
10	1	41	1	MUT2	4	nein	Eine Mutation(het)
11	1	29	1	MUT1	0	nein	Eine Mutation(het)
12	1	35	1	MUT2	0	nein	Eine Mutation(het)
13	1	45	1	MUT2	0	nein	Eine Mutation(het)
19	1	43	1	211C>T	45	ja	Eine Mutation(het)
23	1	45	1	MUT2	0	nein	Eine Mutation(het)
24	1	48	1	MUT1	0	nein	Eine Mutation(het)
26	1	50	1	DelEx2-5	13	ja	Eine Mutation(het)
27	1	46	1	DelEx2	13	ja	Eine Mutation(het)
3	1	74	2	MUT1 + MUT2	38	ja	Zwei Mutationen (hom und comp het)
7	1	76	2	MUT1 + MUT2	31	ja	Zwei Mutationen (hom und comp het)
17	1	46	2	DelEx3-4 + DupEx7 + DupEx9	8	ja	Zwei Mutationen (hom und comp het)

Tabelle 5: Aufzählung der Patienten und Normalprobanden hinsichtlich Versuchspersonennummer (VpNr), Gruppe (1: Patienten und 2: Probanden), Alter, Anzahl der Mutationen, Art der Mutation, UPDRS-Score, krank (ja/nein) und Patientenuntergruppe. (Abkürzungen: het=heterozygot, hom=homozygot, comp het="compound"-heterozygot, Idiopathischer PD= idiopathischer Morbus Parkinson)

VpNr	Gruppe	Alter	Anzahl Mutationen	Mutation	UPDRS	Krank	Untergruppe
18	1	56	2	MUT2+MUT2	33	ja	Zwei Mutationen (hom und comp het)
25	1	43	2	MUT1 + MUT1	5	ja	Zwei Mutationen (hom und comp het)
28	1	54	2	DelEx4 + 924C>T	18	ja	Zwei Mutationen (hom und comp het)
14	1	52	0	Keine Mutation	49	ja	Idiopathischer PD
15	1	56	0	Keine Mutation	30	ja	Idiopathischer PD
20	1	49	0	Keine Mutation	25	ja	Idiopathischer PD
21	1	54	0	Keine Mutation	16	ja	Idiopathischer PD
22	1	59	0	Keine Mutation	1	ja	Idiopathischer PD
29	1	51	0	Keine Mutation	22	ja	Idiopathischer PD
30	1	51	0	Keine Mutation	33	ja	Idiopathischer PD
31	1	46	0	Keine Mutation	25	ja	Idiopathischer PD
32	1	54	0	Keine Mutation	17	ja	Idiopathischer PD
33	1	54	0	Keine Mutation	32	ja	Idiopathischer PD
34	1	52	0	Keine Mutation	10	ja	Idiopathischer PD
35	1	51	0	Keine Mutation	27	ja	Idiopathischer PD
36	1	50	0	Keine Mutation	999	ja	Idiopathischer PD
37	1	48	0	Keine Mutation	0	ja	Idiopathischer PD
16	1	63	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
101	2	64	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
103	2	40	0	Keine Mutation	0	nein	gesund

Tabelle 5: Fortsetzung

VpNr	Gruppe	Alter	Anzahl Mutationen	Mutation	UPDRS	Krank	Untergruppe
104	2	66	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
105	2	57	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
106	2	58	0	Keine Mutation	0	nein	Gesund
110	2	46	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
111	2	54	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
112	2	35	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
113	2	68	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
114	2	25	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
115	2	48	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
117	2	68	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
118	2	63	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
119	2	62	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
120	2	61	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
122	2	53	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
123	2	47	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
124	2	57	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
125	2	60	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
126	2	67	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
131	2	26	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
132	2	41	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
134	2	26	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
136	2	32	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
137	2	57	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
138	2	25	0	Keine Mutation	0	nein	gesund
129	2	999	999	999	999	999	999

Tabelle 5: Fortsetzung

6.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Main Sequence	5
Abbildung 2. Die Neurophysiologie der Sakkaden	8
Abbildung 3. Kortikale Felder der Sakkadengenerierung	11
Abbildung 4. Die neuronalen Bahnen langamer Augenbewegungen	14
Abbildung 5: Platzierung der EOG-Elektroden am Probanden	32
Abbildung 6 : Targetspur und Augenbewegungsspur im Pro-Sakkaden Test	39
Abbildung 7: Peak Velocity der ersten Sakkade im Prosakkaden-Task	40
Abbildung 8: Gain erste Sakkade im Prosakkaden-Task	41
Abbildung 9: Anzahl der Sakkaden im Prosakkaden-Task	42
Abbildung 10: Relative Anzahl zu früher Sakkaden im Prosakkaden-Paradigma	43
Abbildung 11: Relative Anzahl Error-Sakkaden im Pro-Sakkaden-Task	44
Abbildung 12: Target- und Augenbewegungsspur im Antisakkaden-Paradigma	45
Abbildung 13: Anzahl Sakkaden im Antisakkaden-Paradigma	47
Abbildung 14: Relative Anzahl Sakkaden in die falsche Richtung im Antisakkaden-Task	48
Abbildung 15: Target- und Augenbewegungsspur im Memory-Sakkaden Paradigma	49
Abbildung 16: Latenz erste Sakkade im Memory-Sakkaden-Paradigma	50
Abbildung 17: Genauigkeit der ersten Sakkade im Memory-Sakkaden Paradigma	52
Abbildung 18: Relative Anzahl von Reflexsakkaden im Memory-Sakkaden Paradigma	53
Abbildung 19: Relative Anzahl von Staircases im Memory-Sakkaden Paradigma	55
Abbildung 20: Finaler Augenpositionsfehler im Memory-Sakkaden Paradigma	56
Abbildung 21: Finaler Augenpositionsfehler nach Memorierungszeit	57
Abbildung 22: Target- und Augenbewegungsspur im Sinuspursuit	58
Abbildung 23: Gain im Sinuspursuit-Paradigma	59
Abbildung 24: Target- und Augenbewegungsspur im Dreieckpursuit	60

6.5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Das okulomotorische System	3
Tabelle 2: Einteilung von sakkadischen Augenbewegungen	6
Tabelle 3: Mutationsarten der Patienten aus Südtirol	29
Tabelle 4: Mutationsarten weiterer Patienten	29
Tabelle 5: Aufzählung der Patienten und Normalprobanden	96

6.6 Ethikantrag

Vor Beginn der vorliegenden Studie wurde die Genehmigung der Ethikkommission der Universität zu Lübeck eingeholt. Der Antrag wurde von Frau Prof. Christine Klein aus der Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck gestellt.

Aktenzeichen des Genehmigungsschreiben: 02-063

Votum vom 31.07.2002

7 Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. D. Kömpf für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Untersuchungsgeräte.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. W. Heide, möchte ich besonders danken für seine Anregungen zur Durchführung der Studie, für seinen Rat in der Literaturrecherche und seine Vorschläge für den schriftlichen Teil der Arbeit.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Sprenger vom Institut für Neurologie, Abteilung für Okulomotorik, für seine stete Hilfe und seine zahlreichen Ratschläge zu allen Teilen der vorliegenden Arbeit. Herr Sprenger unterstützte mich in allen Fragen zur Statistik und Versuchsdurchführung. Auch war er maßgeblich an der Organisation und Durchführung der Patientenmessungen beteiligt. Für seine unermüdliche Arbeit danke ich ihm herzlich.

Frau Prof. Klein aus dem Institut für Humangenetik möchte ich für die Initiation und organisatorische Durchführung dieser Studie danken. Auch stand sie mir mit ihrem Fachwissen aus dem Bereich der Genetik zur Verfügung.

Herrn Prof. Dr. med. H. Kimmig danke ich für seine Korrekturvorschläge bezüglich des schriftlichen Teils der Arbeit.

Meinen Eltern möchte ich besonders danken für ihre Motivation und ständige Unterstützung, ohne ihre Hilfe wären mein Studium und die vorliegende Arbeit nicht zustande gekommen.
Dank gilt auch meiner Ehefrau und meiner Tochter, die mir eine ständige Quelle der Freude und Kraft sind.

8 Lebenslauf

Name	Philipp Baumbach	
Geburtsdatum	13.09.1977	
Geburtsort	Braunschweig	
Eltern	Wernher und Susanne Baumbach	
Ausbildung	1997	Abitur an der Neuen Oberschule Braunschweig
	1997-1998	Zivildienst im Rettungsdienst Braunschweig
	1998-2004	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck
	2002-2004	Messungen an Patienten und Probanden im Rahmen der vorliegenden Dissertation
	2004-2005	Studium an der Medizinischen Universität Göttingen, praktisches Jahr in Indien und im Klinikum Wolfsburg
	Mai 2005	Abschluss des Studiums mit dem 3. Staatsexamen, Gesamtnote der ärztlichen Prüfung: 1,66 (gut)
Beruflicher Werdegang	seit Juni 2005	Weiterbildung als Assistenzarzt in der Inneren Medizin (Klinikum Braunschweig, Chefarzt: Prof. Dr. Reinshagen)

