

Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institutsdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

**Multisensorische Wahrnehmung und ihre Modulation durch
Dopamin bei Patienten mit Morbus Parkinson im Vergleich zu
einer gesunden, gematchten Kontrollgruppe**

Perception of the Double-Flash-Illusion in patients with Parkinson's disease compared to a
matched healthy control

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Viktoria Dorothee Böing, geb. Pundmann

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikoaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. rer. nat. Joachim Lange

Zweitgutachter: Prof. Dr. Rüdiger Seitz

„...“

*Aus der Wahrheit Feuerspiegel
lächelt sie den Forscher an.
Zu der Tugend steilem Hügel
leitet sie des Dulders Bahn.*

...“

*Aus
„Ode an die Freude“
von
Friedrich Schiller*

Teile dieser Arbeit wurden als Abstracts veröffentlicht:

1. **Pundmann, V.**, Brenner, M., Schnitzler, A., Ferrea, S., Südmeyer, M., Lange, J. (2014).

Dopamine improves impaired multisensory perception in Parkinson's disease.

Klinische Neurophysiologie, 45(01), P113.

(Pundmann *et al.* 2014)

2. **Pundmann, V.**, Brenner, M., Schnitzler, A., Ferrea, S., Südmeyer, M., Lange, J. (2016).

EP 55. Perception of the Double-Flash-Illusion in patients with Parkinson's disease and its modulation by dopamine compared to matched healthy controls.

Clinical Neurophysiology, 127(9), e261

(Pundmann *et al.* 2016)

Weitere Publikation der Autorin ohne direkten Bezug zur vorliegenden Arbeit:

Kloeters, S.; Hartmann, C.J.; **Pundmann, V.D.**; Schnitzler, A.; Südmeyer, M.; Lange, J.,

(2017)

Impaired perception of human movements in Parkinson's disease,

Behavioural brain research (317), 88–94 (Kloeters *et al.* 2017)

Multisensorische Wahrnehmung und ihre Modulation durch Dopamin bei Patient_innen mit Morbus Parkinson im Vergleich zu einer gesunden, gematchten Kontrollgruppe

Studien haben gezeigt, dass Morbus-Parkinson-Erkrankte bei der Wahrnehmung unimodaler Stimuli einen längeren zeitlichen Abstand zwischen diesen benötigen als Angehörige einer gesunden Kontrollgruppe, um die Stimuli korrekt als zwei Stimuli wahrzunehmen. Darauf aufbauend haben wir untersucht, ob auch die multimodale Wahrnehmung bei Morbus-Parkinson-Erkrankten im Vergleich zu Gesunden verändert ist. Dazu wurde die visuelle *DFI* (*Double-Flash-Illusion*) verwendet. Bei diesem Phänomen der Sinneswahrnehmung wird ein kurzer, einzelner visueller Stimulus zwischen zwei kurzen, taktilen Stimuli in einem Zeitfenster von 70-100 ms (*SOA, Stimulus Onset Asynchrony*) präsentiert. Dabei kann der visuelle Stimulus illusionhaft als zwei getrennte visuelle Stimuli wahrgenommen werden. Die Teilnehmenden erhielten eine viso-taktile Stimulation und gaben an, wie viele visuelle Stimuli sie wahrgenommen haben. Der Versuch wurde bei der Parkinsongruppe im *OFF* (nach zwölfstündiger Pause der Parkinsonmedikation) sowie im *ON* (nach Gabe von Madopar LT, eines schnellwirksamen L-Dopa-Präparates [Levo-Dihydroxy-Phenylalanin, Vorstufe von Dopamin]) und in der Kontrollgruppe in zwei Durchgängen ohne Medikamentengabe durchgeführt. Wir fanden sowohl in der Parkinson- als auch in der Kontrollgruppe jeweils zwei Untergruppen, die sich in der Häufigkeit der Wahrnehmung der *DFI* unterschieden: einerseits Teilnehmende, die die *DFI* nicht oder nur in sehr geringem Maße wahrnahmen (*NOSEEr*), andererseits Teilnehmende, die die *DFI* im erwarteten Rahmen wahrnahmen (*SEEr*). *SEEr* und *NOSEEr* unterschieden sich nicht bezüglich Alter, Geschlecht und Schwere der Parkinsonerkrankung (gemessen mit dem *UPDRS* [*Unified Parkinson's Disease Rating Score*]). In der Gruppe der *SEEr* fanden wir zwar hypothesenkonform eine Verlängerung des zur Wahrnehmung der *DFI* benötigten Zeitfensters auf > 200 ms im *OFF* im Vergleich zu jungen Gesunden aus vorhergehenden Untersuchungen, allerdings ohne signifikanten Unterschied zur altersgematchten Kontrollgruppe. Eine Modulation der Wahrnehmung bei kurzen *SOAs* im *ON* in Form einer vermehrten Wahrnehmung der *DFI* konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Zusammenfassend ist zu sagen, dass es anhand unserer Daten keinen ausreichenden Hinweis auf einen bedeutenden Einfluss einer Erkrankung mit Morbus Parkinson und einer dopaminergen Medikation auf die Wahrnehmung der *DFI* gibt. Andere Einflussfaktoren, wie ein höheres Lebensalter, scheinen hier bedeutsamer zu sein.

Perception of the Double-Flash-Illusion in patients with Parkinson's disease compared to a matched healthy control

Studies have shown that patients with Parkinson's disease require a longer time interval to perceive two unimodal stimuli correctly as two and not as one stimulus.

We investigated whether the time window for multimodal perception is prolonged in patients with Parkinson's disease compared to matched healthy controls as well.

The "Double-Flash-Illusion" (DFI) was used for this purpose.

This phenomenon occurs when a single brief visual stimulus is presented interposed between two brief tactile stimuli in a given short time window (SOA; Stimulus Onset Asynchrony) of 70-100 ms. Then this single visual stimulus can be perceived as two visual stimuli, hence this is called "Double-Flash-Illusion".

The participants received viso-tactile stimulation and reported the number of perceived visual stimuli. The experiment was done in OFF (after 12 h without dopaminergic medication) and ON (with dopaminergic medication, achieved by means of quickly effective Madopar LT, a precursor of dopamine) for the Parkinson group, while the control group repeated the experiment without medication.

In each group we found two subgroups which differed in the way of perception: one subgroup of subjects did report the DFI barely or not at all (NOSEEr), the other subgroup of subjects reported the DFI in the expected range (SEEr). SEEr and NOSEEr did not differ in age, gender or UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Score).

A shift for the perception of DFI with medication (SOAs between 70-100 ms) and without medication (SOAs >200 ms) was observed for the SEEr-group. However, this was not statistically significant

We suspect an additional effect beyond Parkinson's disease and dopaminergic medication behind these findings. Advanced age might have stronger influence on the perception of the DFI than Parkinson's disease.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
cm	Zentimeter
cd/m²	Candela/Quadratmeter
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DBS	<i>Deep Brain Stimulation</i>
df	<i>Degree of freedom</i> (Freiheitsgrad)
DFI	<i>Double Flash Illusion</i>
EOG	Elektrookulographie
GPI	<i>Globus pallidus internus</i>
L-Dopa	Levo-Dihydroxy-Phenylalanin
LT	löslich und teilbar
mA	Milliampere
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MEG	Magnetenzephalographie
MRT	Magnetresonanztomographie
mg	Milligramm
ms	Millisekunden
N; Nn	<i>Nervus; Nervi</i>
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMS	Nicht-motorische Symptome
PEJ	Percutane Epigastrale Jejunumsonde
PPN	Pedunkulopontiner Kern
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
SOA	<i>Stimulus Onset Asynchrony</i>
SSRI	Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor
STDT	<i>Somatosensory Temporal Discrimination Threshold</i>
STN	<i>Subthalamic nucleus (Nucleus subthalamicus)</i>
TDT	<i>Temporal discrimination threshold</i>
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
VEP	Visuell evoziertes Potential
VIM	<i>Nucleus ventralis intermedius</i>

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Morbus Parkinson.....	3
1.1.1 Epidemiologie	3
1.1.2 Pathogenese	4
1.1.3 Symptome.....	5
1.1.4 Diagnostik	11
1.1.5 Differentialdiagnose	12
1.1.6 Prognose und Therapie.....	12
1.1.7 Medikamentennebenwirkungen und Komplikationen	18
1.2 Scoringsysteme.....	19
1.2.1 <i>UPDRS</i>	19
1.2.2 Hoehn-und-Yahr-Stadien	21
1.3 Double Flash Illusion (DFI)	22
1.3.1 Übersicht	22
1.3.2 Physiologie	23
1.4 Hypothese	24
1.5 Ziele der Arbeit.....	25
2 Material und Methoden	26
2.1 Teilnehmende an der Studie	26
2.1.1 Einschlusskriterien	26
2.1.2 Ausschlusskriterien	27
2.2 Vorbereitung des Experiments	28
2.3 Versuchsaufbau und Durchführung.....	29
2.3.1 Das <i>Staircase</i> verfahren.....	31
2.3.2 <i>UPDRS</i> -Erhebung	32
2.4 Auswertung.....	33
3 Ergebnisse.....	36
3.1 Demographische Daten.....	36
3.2 SEEer und NOSEEer	38
3.3 SEEer der Parkinsongruppe.....	42
3.3.1 <i>OFF</i>	42
3.3.2 <i>ON</i>	42
3.3.3 Vergleich <i>OFF</i> und <i>ON</i>	42

3.4 NOSEEr der Parkinsongruppe	44
3.4.1 <i>OFF</i>	44
3.4.2 <i>ON</i>	44
3.4.3 Vergleich <i>OFF</i> und <i>ON</i>	44
3.5 SEEr der Kontrollgruppe	46
3.5.1 1. Durchgang	46
3.5.2 2. Durchgang	47
3.5.3 Vergleich von 1. und 2. Durchgang.....	47
3.6 NOSEEr der Kontrollgruppe	48
3.6.1 1. Durchgang	48
3.6.2 2. Durchgang	48
3.6.3 Vergleich 1. und 2. Durchgang.....	48
3.7 Vergleich der SEEr von Parkinson- und Kontrollgruppe	49
3.7.1 Vergleich von <i>OFF</i> und 1. Durchgang.....	49
3.7.2 Vergleich von <i>ON</i> und 2. Durchgang	51
3.8 Vergleich der NOSEEr von Parkinson- und Kontrollgruppe	52
3.8.1 Vergleich von <i>OFF</i> und 1. Durchgang.....	52
3.8.2 Vergleich von <i>ON</i> und 2. Durchgang.....	53
4 Diskussion	55
4.1 Einleitung	55
4.2 DFI-Wahrnehmung in Parkinson- und Kontrollgruppe.....	56
4.2.1 SEEr der Parkinson- und der Kontrollgruppe.....	56
4.2.2 NOSEEr der Parkinson- und der Kontrollgruppe.....	62
4.3 Wahrnehmung der DFI in ausgewählten Gruppen	65
4.4 Limitationen	66
4.5 Schlussfolgerung	68
4.6 Ausblick.....	69
Anhang	72
Literaturverzeichnis	79

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1: <i>DFI</i> - Paradigma	23
Abb. 2: Hypothese: Unterschiedliche Paradigmen zur Wahrnehmung der <i>DFI</i> bei Gesunden und bei an Morbus Parkinson Erkrankten	25
Abb. 3: Versuchsablauf	31
Abb. 4: Graphische Darstellung der untersuchten Untergruppen.....	34
Abb. 5: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>SEER</i> und <i>NOSEER</i> der Parkinsongruppe im <i>OFF</i> und im <i>ON</i>	39
Abb. 6: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>SEER</i> und <i>NOSEER</i> der Kontrollgruppe im 1. und 2. Durchgang	41
Abb. 7: Vergleich der mittleren Antwortraten im <i>OFF</i> und <i>ON</i> der <i>SEER</i> der Parkinsongruppe	43
Abb. 8: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>NOSEER</i> der Parkinsongruppe im <i>OFF</i> und <i>ON</i>	45
Abb. 9: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>SEER</i> der Kontrollgruppe im 1. und 2. Durchgang	47
Abb. 10: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>NOSEER</i> der Kontrollgruppe im 1. und 2. Durchgang	49
Abb. 11: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>SEER</i> der Parkinson- und der Kontrollgruppe (<i>OFF</i> vs. 1. Durchgang).....	50
Abb. 12: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>SEER</i> der Parkinson- und der Kontrollgruppe (<i>ON</i> vs. 2. Durchgang)	51
Abb. 13: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>NOSEER</i> der Parkinson- und der Kontrollgruppe (<i>OFF</i> vs. 1. Durchgang).....	53
Abb. 14: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>NOSEER</i> der Parkinson- und der Kontrollgruppe (<i>ON</i> vs. 2. Durchgang)	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographischer Vergleich der Parkinson- und Kontrollgruppe.....	37
Tabelle 2: Demographischer Vergleich der <i>SEEEr</i> und <i>NOSEEEr</i> der Kontrollgruppe	37
Tabelle 3: Demographischer Vergleich der <i>SEEEr</i> und <i>NOSEEEr</i> der Parkinsongruppe	37
Tabelle 4: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>SEEEr</i> und <i>NOSEEEr</i> der Parkinsongruppe im OFF	38
Tabelle 5: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>SEEEr</i> und <i>NOSEEEr</i> der Parkinsongruppe im ON	38
Tabelle 6: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>SEEEr</i> und <i>NOSEEEr</i> der Kontrollgruppe im 1. Durchgang	40
Tabelle 7: Vergleich der der mittleren Antwortraten der <i>SEEEr</i> und <i>NOSEEEr</i> der Kontrollgruppe im 2. Durchgang.....	40
Tabelle 8: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>SEEEr</i> der Parkinsongruppe im <i>OFF</i> und <i>ON</i>	43
Tabelle 9: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>NOSEEEr</i> der Parkinsongruppe im <i>OFF</i> und <i>ON</i>	44
Tabelle 10: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>SEEEr</i> der Kontrollgruppe im 1. und 2. Durchgang	47
Tabelle 11: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>NOSEEEr</i> der Kontrollgruppe im 1. und 2. Durchgang	48
Tabelle 12: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>SEEEr</i> der Parkinson- und der Kontrollgruppe (OFF vs. 1. Durchgang)	50
Tabelle 13: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>SEEEr</i> der Parkinson- und der Kontrollgruppe (ON vs. 2. Durchgang).....	51
Tabelle 14: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>NOSEEEr</i> der Parkinson- und der Kontrollgruppe (OFF vs. 1. Durchgang)	52
Tabelle 15: Vergleich der mittleren Antwortraten der <i>NOSEEEr</i> der Parkinson- und der Kontrollgruppe (ON vs. 2. Durchgang).....	53

1 Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wird die multimodale Wahrnehmung bei Morbus-Parkinson-Erkrankten und die Beeinflussung dieser Wahrnehmung durch Dopamin im Vergleich zu einer gesunden, gematchten Kontrollgruppe untersucht. Ziel der Arbeit ist eine genauere Bestimmung der mit Morbus Parkinson einhergehenden Veränderungen in der Verarbeitung und Integration multimodaler Stimuli. Die hier ausgewerteten Daten sind Teil eines größeren Projekts, in dessen Rahmen neben den hier untersuchten Verhaltensdaten auch Magnetenzephalographiedaten (MEG-Daten) erhoben wurden. Diese sind nicht Teil dieser Arbeit.

Klinisch ist ein idiopathisches Parkinsonsyndrom definiert als das Vorliegen einer Verlangsamung von Willkürbewegungen (Bradykinese) und mindestens einem der folgenden Symptome: Zittern (Tremor) und Steifigkeit von Rumpf und Extremitäten (Rigor). Diese kommen durch einen Mangel an Dopamin im extrapyramidal-motorischen System durch einen Untergang dopaminerger Neurone der *Substantia nigra* im Mittelhirn zustande (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016).

Die beschriebenen motorischen Symptome sind allerdings nicht die einzigen Manifestationen der Erkrankung. Begleitend kann eine Vielzahl an sensorischen, sensiblen und psychischen Symptomen auftreten. Studien zur sensiblen Wahrnehmung haben ergeben, dass Morbus-Parkinson-Erkrankte einen längeren zeitlichen Abstand als Gesunde zwischen zwei sensiblen Reizen benötigen, um diese auch als separate Reize wahrzunehmen. Er liegt bei Gesunden zwischen 27 und 78 ms, bei Erkrankten zwischen 90 und 130 ms. Man bezeichnet ihn als *Somatosensory Temporal Discrimination Threshold (STDT)* (Lee *et al.* 2018). Auf Basis dieser Ergebnisse soll im Folgenden untersucht werden, ob bei Morbus-Parkinson-Erkrankten neben der unimodalen auch die multimodale Wahrnehmung beeinträchtigt ist.

Für diese Untersuchung wird die so genannte *Double-Flash-Illusion (DFI)* verwendet. Es handelt sich hierbei um ein Phänomen der Sinneswahrnehmung, bei dem ein visueller Stimulus, in der Regel ein kurzer Lichtblitz, der zeitlich zwischen zwei taktilen oder auditorischen Stimuli dargeboten wird, die einen Abstand von 60-100 ms voneinander haben, illusionenhaft als zwei getrennte visuelle Stimuli wahrgenommen wird (Shams *et al.* 2000). Aufgrund des engen Zusammenhanges der multimodalen Wahrnehmung und der zeitlichen Wahrnehmung im Phänomen der *DFI* eignet sich diese besonders gut zur

Untersuchung, ob Morbus Parkinson auch einen Einfluss auf die zeitliche Wahrnehmung multimodaler Stimuli hat.

Vor diesem Hintergrund wurde hier untersucht, ob auch bei der multimodalen Wahrnehmung ein größerer zeitlicher Abstand notwendig ist, um die Illusion wahrzunehmen.

Weiterhin wurde der Einfluss von L-Dopa (Levo-Dihydroxy-Phenylalanin), einer Vorstufe des Dopamins, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann und als Medikament in der Behandlung von Morbus Parkinson eingesetzt wird (s 1.1.6), untersucht. Es sollte geklärt werden, ob durch einen Ausgleich des krankheitsbedingten Mangels an Dopamin eine Annäherung an die Ergebnisse gesunder Testpersonen möglich ist.

Nachstehend wird nach einer kurzen Erläuterung der Pathophysiologie zum besseren Verständnis der Erkrankung und der Therapiemöglichkeiten eine Beschreibung der motorischen und nicht-motorischen Symptome folgen.

Die Motorik ist dabei für die vorliegende Arbeit von besonderer Bedeutung, weil anhand einer klinischen Untersuchung der Effekt des Dopamins bei den einzelnen an Morbus Parkinson erkrankten Testpersonen abgeschätzt wurde.

Da hier die Versuche bei den Teilnehmenden mit Morbus Parkinson mit und ohne Medikation durchgeführt wurden, wird ein kurzer Überblick über Therapieoptionen folgen. Der zentrale Untersuchungsschwerpunkt ist ein nicht-motorisches Symptom, nämlich eine Veränderung der Wahrnehmung. Daher wird auch ein Überblick über diese Symptomgruppe gegeben.

Da sich diese Untersuchung ausschließlich auf Morbus-Parkinson-Erkrankte und nicht auf Personen bezieht, die an einer klinisch ähnlichen Erkrankung leiden (Parkinson Plus Syndrome, s. Abs.1.1.4 und 1.1.5), werden zur Abgrenzung kurz Diagnostik und Differentialdiagnosen behandelt.

Anschließend werden die verwendeten und klinisch etablierten Scoringsysteme vorgestellt und dann das zu untersuchende Phänomen der *DFI* sowie die Hypothese und die Ziele der Arbeit genauer beschrieben.

1.1 Morbus Parkinson

Morbus Parkinson ist eine klinisch und pathologisch definierte, neurodegenerative Erkrankung. Ihr pathophysiologisches Korrelat ist das Absterben von Nervenzellen im Gehirn. Dieses Absterben betrifft v.a. die dopaminergen Nervenzellen in einem Kerngebiet im Mittelhirn, der *Pars compacta* der *Substantia nigra*. Dort finden sich dann mit dem Absterben assoziierte, α -Synuclein enthaltende Lewy-Körperchen. Allerdings sind auch weitere Kerngebiete mitbetroffen, die z.T. auch andere Neurotransmitter produzieren. Dazu gehören der noradrenerge *Locus coeruleus*, die serotoninerge Raphe-Kerne sowie der cholinerge *Nucleus basalis Meynert* (Hufschmidt *et al.* 2017; Herdegen und Böhm 2010). Klinisch zeigt sich ein asymmetrisches, also auf einer Körperhälfte stärker ausgeprägtes, Parkinsonsyndrom mit weiteren nicht-motorischen Symptomen (s. 1.1.3).

Eine Beschreibung der Symptome findet sich bereits in antiken indischen und chinesischen Texten von um 1000 vor unserer Zeit (Goetz 2011). Die erste wissenschaftliche Beschreibung der Neuzeit erfolgte 1817 durch den britischen Arzt James Parkinson (1755-1824), der diese als „*shaking palsy*“ (deutsch „Schüttellähmung“) bezeichnete (Parkinson 1817, Neuauflage 2002). Den Namen Morbus Parkinson etablierte 1884 Jean Charcot (Goedert und Compston 2018).

1.1.1 Epidemiologie

Morbus Parkinson ist in der Regel eine Erkrankung des höheren Lebensalters mit einem mittleren Erkrankungsbeginn im 55. Lebensjahr (Hoehn und Yahr 1967). Beginnt die Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr, spricht man von einem frühen Beginn, bei einem Beginn vor dem 21. Lebensjahr von einer „juvenilen Parkinson-Erkrankung“. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (~ Faktor 1,46) (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016). Prävalenz und Inzidenz steigen mit dem Lebensalter an. Die Prävalenz liegt bei 108-256/ 100.000 Einwohner, die Inzidenz bei 11-19/ 100.000 Einwohner und Jahr.

Dies entspricht in einer Stadt wie Düsseldorf (617.000 Einwohner, Stand 2019) 68 - 117 Neuerkrankungen pro Jahr.

Es handelt sich bei Morbus Parkinson aufgrund der weiten Verbreitung und damit hohen klinischen Relevanz um ein Gesundheitsproblem, dessen Auswirkungen und Mechanismen noch genauer untersucht werden müssen.

1.1.2 Pathogenese

Bei Morbus Parkinson kommt es zum Absterben der dopaminergen Neurone in der *Pars compacta* der *Substantia nigra* im *Mesencephalon*. Weitere Kerngebiete wie der *Locus coeruleus*, der *Ncl. basalis Meynert* oder die Raphe-Kerne können ebenfalls betroffen sein (Herdegen und Böhm 2010; Hufschmidt *et al.* 2017).

Pathologisch findet sich eine Degeneration von Neuronen, die mit der Akkumulation von α -Synuclein enthaltenden Lewy-Körperchen einhergeht (Mumenthaler und Mattle 2008; Hufschmidt *et al.* 2017).

Diese Neurone üben physiologischerweise einen hemmenden Einfluss auf Kerngebiete in den Basalganglien aus. Durch ihren Untergang wird die extrapyramidale Koordination von Bewegungen gestört. Dies führt zur typischen Symptomtrias von Tremor, Rigor und Bradykinese (Mumenthaler und Mattle 2008).

Die pathoanatomischen Veränderungen bei Morbus Parkinson wurden erstmals 1919 von Tretiakoff beschrieben. In Gehirnschnitten Verstorbener, die an Morbus Parkinson erkrankt waren, stellte er das Fehlen oder die Abblassung der bei Gesunden schwarzgefärbten *Substantia nigra* fest (Holdorff 2019).

Dass durch diesen Untergang biochemisch ein cerebraler Dopaminmangel in den Basalganglien entsteht, beschrieben Ehringer und Hornykiewicz erstmals 1960 (Ehringer und Hornykiewicz 1960).

Es wird außerdem vermutet, dass die Erkrankung im Darm oder im *Bulbus olfactorius* beginnen könnte. Sehr häufig treten als frühe Symptome der Krankheit nämlich Obstipation (Verstopfung) und Riechstörungen auf. Gemäß diesen Theorien käme es zu einer Ansammlung von α -Synuclein im intrinsischen Nervensystem des Darms bzw. in den Nervenzellen des *Bulbus olfactorius* und über einen retrograden Transport mit Weitergabe des Proteins von Zelle zu Zelle über den synaptischen Spalt zu einer Ausbreitung im Gehirn.

1.1.3 Symptome

Bei der klinischen Symptomatik von Morbus Parkinson unterscheidet man motorische von nicht-motorischen Symptomen. Die motorischen Symptome - Bradykinese, Tremor, Rigor und im Verlauf auch posturale Instabilität - sind auffällig, typisch und oft auch Laien bekannt. Sie sind zwar nicht immer die erste Manifestation der Krankheit, vielfach gehen weniger auffällige, nicht-motorische Symptome wie eine Hyposmie (Verminderung des Geruchssinnes) voraus. Klinisch wird aber die Diagnose anhand der motorischen Symptome gestellt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016).

- Motorische Symptome

Die motorischen Symptome von Morbus Parkinson werden häufig von den Erkrankten als sehr belastend und auch sozial stigmatisierend empfunden. Besonders den Tremor versuchen die Betroffenen oft zu kaschieren, z.B. indem sie die Hand in die Hosentasche stecken. Die Krankheit beginnt oft einseitig. Sie zeigt auch im weiteren Verlauf meist eine einseitige Betonung. Ist v.a. die dominante Hand betroffen, kommt es dadurch zu zusätzlichen Einschränkungen.

Man unterscheidet vier klinische Typen, je nach Ausprägung der einzelnen Kardinalsymptome (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016):

• den hypokinetisch-rigiden Typ,

bei dem in erster Linie Initiation, Ausführung und Geschwindigkeit von Bewegungen gestört sind. Davon sind sowohl bewusste, gezielte Bewegungen wie das Greifen nach einem Objekt oder das Gehen als auch unbewusste Bewegungen wie kleine Positionskorrekturen im Sitzen oder Liegen oder das Schlucken von Speichel betroffen. Die Atmung bleibt unbeeinträchtigt. Weiterhin ist der Muskeltonus erhöht (Rigor). Der Widerstand bei der passiven Bewegung eines Gelenks wirkt wächsern-zäh. Dieser Widerstand ist bis zum Ende der passiven Bewegung vom Untersuchenden zu spüren (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016);

• den Tremordominanztyp,

bei dem der Tremor das Hauptsymptom ist. Er betrifft meist die Hände oder Arme, kann gelegentlich aber auch die Beine, den Kiefer oder die Lippen betreffen. Der Parkinsontremor ist von kleiner bis mittlerer Amplitude, weist eine Frequenz von 4-6 /min auf und besitzt oft

eine Pronations-Supinations-Komponente, sog. Pillendrehtremor (Hufschmidt *et al.* 2017).

Es handelt sich meist um einen Ruhetremor, der von einem Halte- oder Aktionstremor mit gleicher (Tremor Typ I) oder etwas höherer Frequenz (Tremor Typ II; Haltetremor 5-7 Hz, Aktionstremor 8-12 Hz) begleitet werden kann (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016). Gelegentlich treten Halte- und Aktionstremor auch zuerst auf (Tremor Typ III) und es kommt im Verlauf zu einem Übergang in Typ II.

Der Tremor ist durch Stress oder mentale Anstrengung provozierbar (Hufschmidt *et al.* 2017).

- **den Äquivalenztyp,**

der durch eine etwa gleich starke Ausprägung von Tremor und hypokinetisch-rigider Symptomatik gekennzeichnet ist (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016).

- **den monosymptomatischen Ruhetremor,**

der selten auftritt und laut Leitlinie zum ideopathischen Parkinsonsyndrom ebenfalls diesem zugerechnet wird, obwohl er die einzige klinische Manifestation ohne eines der weiteren Kardinalsymptome darstellt, vgl. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016.

Darüber hinaus existieren weitere charakteristische Symptome des Morbus Parkinson, die in unterschiedlicher Kombination und Ausprägung bei Parkinsonpatienten vorkommen können. Ihr Fehlen, v.a. in frühen Stadien, spricht aber nicht gegen einen Morbus Parkinson. Zu diesen charakteristischen Symptomen zählt u.a. das sogenannte Zahnradphänomen. Es handelt sich dabei um eine besondere Form des Rigors. Es überlagern sich Tremor und Rigor, sodass es die gesamte passive Bewegung hindurch immer wieder zu einem ruckartigen Nachlassen des Rigors kommt. Dies vermittelt dem Untersuchenden das Gefühl, als bestünden die artikulierenden Flächen des untersuchten Gelenks aus zwei ineinandergreifenden Zahnrädern (Mumenthaler und Mattle 2008; Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016).

Ein verändertes Gangbild ist ebenfalls typisch für Morbus Parkinson. Der Gang ist kleinschrittig und schlurfend. Typischerweise werden die Knie beim Laufen in leichter Flexion gehalten. Der Armmitschwung beim Gehen ist vermindert. Auch hier findet sich oft eine Seitenbetonung. Der Oberkörper wird nach vorn gebeugt gehalten. Hierbei spricht man

von einer Kamptokormie, ist der Rumpf zu einer Seite hin geneigt von einem Pisa-Syndrom. Diese beiden Symptome kommen häufig kombiniert vor (Mumenthaler und Mattle 2008). Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf kommt es häufig zu intermittierendem *Freezing*, einem Haftenbleiben der Füße am Boden beim Laufen, das v.a. beim Anlaufen oder bei einem Richtungswechsel auftritt. Beim Umdrehen auf der Stelle findet sich meist eine erhöhte Anzahl von Wendeschritten (Hufschmidt *et al.* 2017).

Eine Einschränkung des sicheren Aufrechterhaltens der Körperposition gegen äußere Einflüsse bezeichnet man als posturale Instabilität (Mumenthaler und Mattle 2008). Sie ist, gemeinsam mit dem veränderten Gangbild und Freezing, häufige Ursache von Stürzen unter denen 40-70 % der Erkrankten leiden (Hufschmidt *et al.* 2017).

Ein Problem stellen auch rasch alternierende Bewegungen wie der Wechsel zwischen Pronation und Supination dar. Hierbei kommt es zu einer Bradydysdiadochokinese, oft zu Ungunsten der stärker betroffenen Seite. Als Bradydysdiadochokinese bezeichnet man ein verlangsamtes, in der Amplitude verringertes, unharmonisches Umwenden der Hände (Mumenthaler und Mattle 2008).

Weiterhin charakteristisch ist eine gestörte Fingerfeinmotorik. Diese und die Hypokinese bewirken auch eine typische Veränderung der Schrift. Zu Beginn einer Zeile – auch bei mehrzeiligen Texten – ist die Schrift noch normal groß und gut lesbar. Zum Zeilenende hin wird sie immer kleiner und undeutlicher. Dies bezeichnet man als Mikrographie (Mumenthaler und Mattle 2008).

Außerdem fallen die Erkrankten durch einen starren und maskenhaften Gesichtsausdruck auf. Dieser kommt durch eine Verminderung spontaner mimischer Äußerungen, eine verminderte Blinzelfrequenz und im späteren Verlauf einen leicht geöffneten Mund zustande. Man nennt diesen Symptomkomplex Hypomimie (Mumenthaler und Mattle 2008).

Eine Dysarthrie tritt in 70-80 % der Fälle auf (Rana *et al.* 2015). Die Sprache ist monoton und es kommt zu einer Hypophonie.

Außerdem führt die allgemeine Verminderung der Spontanbewegungen auch zu einem selteneren Wechseln der gesamten Körperposition.

Dyskinesien sowie dystone Haltungs- und Bewegungsstörungen können im Verlauf hinzukommen (Hufschmidt *et al.* 2017).

- **Nicht-motorische Symptome**

Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von nicht-motorischen Symptomen (NMS). NMS treten häufig auf. Nahezu alle Erkrankten berichten davon. Im Mittel sind es acht verschiedene Symptome. Diese lassen sich in sensorische, kognitiv-psychische und vegetative Symptome sowie Schlafstörungen und Schmerzen einteilen (Rana *et al.* 2015).

Da die vorliegende Untersuchung sich mit der veränderten Wahrnehmung von Sinnesreizen, also auch mit einem NMS, befasst, sei an dieser Stelle kurz auf die verschiedenen Ausprägungen und die damit verbundene große klinische Bedeutung dieser Symptomgruppe eingegangen.

Im Verlauf der Krankheit treten bei vielen Erkrankten **kognitive und psychische Symptome** auf, so z.B. eine im Verlauf nachlassende Gedächtnisleistung. In 40 % der Fälle entwickelt sich eine Demenz (Rana *et al.* 2015). Hier wird ein Zusammenhang mit Degenerationsprozessen im cholinergen *Ncl. basalis Meynert* vermutet, der auch bei der Alzheimer-Demenz betroffen ist (Herdegen und Böhm 2010).

Manche Erkrankte klagen weiterhin häufig über eine gedrückte Stimmung bis hin zu Depressionen mit oder ohne Suizidgedanken. Eine Schädigung der serotonergen Raphe-Kerne steht damit in Verbindung (Herdegen und Böhm 2010). Die Angaben zur Prävalenz sind allerdings sehr uneinheitlich. Sie reichen von 4 % - 70 % (Rana *et al.* 2015).

Leicht mit einem Symptom der Depression zu verwechseln ist die Apathie. Apathie ist definiert als eine Verminderung zielorientierten Handelns sowie ein Verlust an Interessen und Motivation. Diese erleben 17-42 % der Erkrankten unabhängig von einer Depression (Rana *et al.* 2015).

Eine Fatigue kommt bei 30-40 % der Betroffenen vor (Hufschmidt *et al.* 2017). 25 – 40 % berichten über Angstsymptome. Diese können sich als Panikattacken, Angststörungen oder Phobien äußern (Rana *et al.* 2015).

Beim Fortschreiten der Erkrankung kann es zu sogenannten Impulskontrollstörungen kommen. Darunter versteht man einen vom Erkrankten mitunter nicht zu beherrschenden Drang, spontanen Impulsen zu folgen. Sie treten in 13,6 % der Fälle auf. Die Einnahme von Dopaminagonisten erhöht das Risiko 2-3,5-fach (Rana *et al.* 2015).

Spontan oder ebenfalls im Zusammenhang mit einer Therapie mit Dopaminagonisten kommt es in 40 % der Krankheitsfälle zu (meist visuellen oder akustischen) Halluzinationen (Armstrong 2011). Zum Nutzen von Dopaminagonisten trotz ihrer z.T. erheblichen Nebenwirkungen s. 1.1.6.

Außerdem kann es zu einem Dopamindysregulationssyndrom kommen. Dabei werden die Dosen der dopaminergen Medikation zwanghaft gesteigert. Bei einer L-Dopa-Sucht besteht eine psychische Anhängigkeit von den Medikamenten. Weiterhin tritt bei ca. 17 % der Erkrankten ein *Punding* auf. Darunter versteht man das zwanghafte Wiederholen z.T. sinnloser Tätigkeiten (Hufschmidt *et al.* 2017).

Gehäuft klagen die Erkrankten auch über **Schlafstörungen**. Diese können sich als Probleme beim Ein- und/oder Durchschlafen, *REM*-Schlaf-Verhaltensstörungen ausgeprägte Tagesmüdigkeit oder eine *Restless-Legs*-Symptomatik äußern. Als *REM*-Schlaf bezeichnet man eine physiologische Schlafphase mit *rapid eye movements*, also schnellen Augenbewegungen ohne sonstige Bewegungen der Willkürmuskulatur. Bei Störungen in dieser Phase kommt es zu motorischem Ausagieren der Träume oder Sprechen im Schlaf. Tagesschläfrigkeit trotz ausreichenden Nachtschlafs tritt in 50 % der Fälle auf. *REM*-Schlaf-Verhaltensstörungen finden sich bei 47 % der Erkrankten.

40- 65 % der Menschen mit *REM*-Schlaf-Verhaltensstörungen entwickeln im Verlauf einen Morbus Parkinson (Rana *et al.* 2015).

Weiterhin können motorische Symptome wie nächtliche Akinese den Schlaf beeinträchtigen (Hufschmidt *et al.* 2017).

Auch **vegetative Störungen** treten häufig auf. Diese können sich als sexuelle Funktionsstörungen, vermehrter Speichelfluss, Dysphagie, Hyperhidrose, Drang(harn)-inkontinenz, Obstipation oder orthostatische Dysregulation äußern (Mumenthaler und Mattle 2008). Hierfür ist häufig eine Mitbeteiligung der dorsalen Vaguskerne verantwortlich (Herdegen und Böhm 2010).

Hyperhidrose bezeichnet ein vermehrtes Schwitzen. Es tritt bei Morbus-Parkinson-Erkrankten dreimal häufiger auf als in der Normalbevölkerung (Rana *et al.* 2015).

Die Inkontinenz zeigt sich durch imperativen Harndrang mit nur geringer Urinausscheidung. Etwa 27-39 % der Erkrankten sind davon betroffen. Gelegentlich kommt es auch zu Obstipation (Mumenthaler und Mattle 2008).

Orthostatische Dysregulationen zeichnen sich durch eine unzureichende Blutdruckanpassung an Lagewechsel aus. So kommt es durch einen Abfall des Blutdrucks beim Aufstehen oder bei längerem Stehen zu Synkopen.

Eine echte Hypersalivation bezeichnet eine vermehrte Produktion von Speichel. Diese kann bei Morbus Parkinson ebenso auftreten wie eine Pseudohypersalivation.

Dabei kommt es aufgrund verminderter spontaner Schluckbewegungen in 35-75 % der Fälle zum Herausrinnen von Speichel aus dem Mund, da er nicht ausreichend geschluckt werden kann. Eine erhöhte Speichelproduktion liegt hier nicht vor. Die Pseudohypersalivation ist in 86 % der Fälle mit einer Dysphagie verbunden. Bei etwa einem Drittel der Erkrankten kommt es zu unbemerkten Aspirationen. Diese führen häufig zu Bronchopneumonien, bei denen es sich um eine der Haupttodesursachen bei Morbus-Parkinson-Erkrankten handelt (Rana *et al.* 2015).

40 % der Betroffenen klagen über **Schmerzen**. Man geht von einer herabgesetzten zentralen Schmerzschwelle aus (primärer Schmerz; Hufschmidt *et al.* 2017). Der Untergang noradrenerger Neurone im *Locus coeruleus* spielt hierbei eine Rolle (Herdegen und Böhm 2010). Eine Fehlfunktion des peripheren Nervensystems im Sinne von häufig mit Morbus Parkinson vergesellschafteten Polyneuropathien kann ebenfalls zu Schmerzen führen. Außerdem kann es zu schmerzhaften Dystonien, also zu pathologischen Veränderungen des Muskeltonus, kommen (Rana *et al.* 2015). Auch ein ausgeprägter Rigor kann als schmerzhaft empfunden werden. Diese Schmerzarten bezeichnet man als sekundären Schmerz (Hufschmidt *et al.* 2017).

Oft treten **sensorische Symptome**, also Probleme mit der Verarbeitung von Sinnesreizen, bereits einige Zeit vor den motorischen Beschwerden auf. Dies gilt insbesondere für die Hyposmie, also ein Nachlassen des Geruchssinnes.

Drüber hinaus kann es bei Morbus-Parkinson-Erkrankten zu Sehstörungen kommen. Beeinträchtigt sind unter anderem die Farbwahrnehmung, die Kontrast- und Bewegungserkennung und die Verarbeitungsgeschwindigkeit. Dies wird einerseits auf einen Mangel an Dopamin in der Retina (Archibald *et al.* 2009), andererseits auch auf eine verminderte Blinzelfrequenz und Probleme bei Augenbewegungen zurückgeführt. So treten sakkadierte, unharmonische Bewegungen der Augen beim Verfolgen eines bewegten Objekts bei 75 % der Erkrankten auf (Armstrong 2011).

Eine weitere wichtige Einschränkung ist die herabgesetzte zeitliche Diskriminationsfähigkeit unimodaler Stimuli. Der längere zeitliche Abstand zwischen zwei getrennten Stimuli, der benötigt wird, um diese als solche zu erkennen, interferiert auch mit der propriozeptiven Wahrnehmung, also der Wahrnehmung der Gelenk- und

Muskelstellung, während der Bewegung (Lee *et al.* 2018). Dadurch wirkt sich diese sensorische Einschränkung auch auf die Motorik aus.

Artieda *et al.* (1992) haben gezeigt, dass die zeitliche Diskriminationsschwelle (*TDT*, *temporal discrimination threshold*) für taktile und visuelle Stimuli bei Morbus-Parkinson-Erkrankten im Vergleich zu Gesunden verlängert ist. Sie beträgt bei taktile Wahrnehmung bei Gesunden im Mittel 33,9 ms und bei Morbus-Parkinson-Erkrankten 104,1 ms. Bei visueller Stimulation liegt er bei Gesunden bei 68,7 ms, bei Erkrankten bei 85,6 ms.

1.1.4 Diagnostik

Morbus Parkinson ist in erster Linie eine klinische Diagnose. Die „*Parkinson's disease diagnostic criteria of the Movement Disorder Society*“ sehen erstens die klinische Feststellung einer Bradykinese und zweitens das Vorliegen mindestens eines der weiteren Zusatzsymptome (Ruhetremor oder Rigor) zur klinischen Diagnose vor. Drittens fließen das Vorliegen von unterstützenden Kriterien oder von Ausschlusskriterien sowie von Warnsymptomen für Differentialdiagnosen mit in die Beurteilung ein (Postuma *et al.* 2016). Die Ausprägung der Zusatzsymptome bestimmt die Einordnung zu einem der klinischen Typen (s. 1.1.3).

Zu den unterstützenden Kriterien zählen ein einseitiger Beginn sowie ein eindeutiges Ansprechen auf L-Dopa-Therapie in Sinne einer deutlichen klinischen Symptomlinderung (Reduktion des Punktwertes um 30 % oder mehr im Teil III des *UPDRS*, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* nach L-Dopagabe, s. 1.2.1). Ein fehlendes Ansprechen der Symptome auf einen Therapieversuch mit L-Dopa sollte weitere Diagnostik v.a. bezüglich eines Parkinson-Plus-Syndroms nach sich ziehen (s. 1.1.5). Die Therapie mit L-Dopa dient pharmakologisch zu einem Ausgleich des Dopaminmangels im Gehirn, der durch den Untergang der dopaminergen Neurone bei Morbus Parkinson entsteht.

Ausschlusskriterien für die Diagnose eines Morbus Parkinson wären z.B. strukturelle Veränderungen des Gehirns wie ein Schlaganfall im Bereich der Stammganglien bzw. des Mittelhirns oder das Vorliegen eines symptomatischen Parkinsonsyndroms. Dieses kann z.B. nach einem Schädel-Hirn-Trauma oder einer chronischen Manganvergiftung auftreten. Das Fehlen von Ausschlusskriterien gehört ebenfalls zu den Voraussetzungen für die Diagnose (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016).

Zu achten ist auch auf Warnsymptome, die auf ein Parkinson-Plus-Syndrom hinweisen können (s. 1.1.5).

1.1.5 Differentialdiagnose

Neben dem Morbus Parkinson gibt es noch weitere Erkrankungen, die klinisch durch ein Parkinsonsyndrom auffallen.

Laut Leitlinie unterscheidet man drei weitere Gruppen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016):

- Parkinsonsyndrome im Rahmen anderer Hirnerkrankungen (Parkinson-Plus-Syndrome),
- monogenetisch vererbte Parkinsonsyndrome
- sekundäre (symptomatische) Parkinsonsyndrome

Zu den Parkinson-Plus-Syndromen zählen die Multisystematrophie, die progressive supranukleäre Blickparese, die kortikobasale Degeneration und die Lewykörperchendemenz. Sie werden auch als atypische Parkinsonsyndrome bezeichnet. Neben dem Parkinsonsyndrom, also Bradykinese in Kombination mit mindestens einem Zusatzsymptom, weisen sie weitere klinische Symptome auf. Typisch sind eine autonome Dysregulation bei der Multisystematrophie, eine Parese der äußeren Augenmuskeln bei der progressiven supranukleären Blickparese, eine Apraxie bei der kortikobasalen Degeneration und ein früher Abbau geistiger Fähigkeiten bei der Lewykörperchendemenz. Sie sprechen im Gegensatz zu Morbus Parkinson in der Regel nicht oder nur schlecht auf L-Dopa an. Auch ist die Prognose in der Regel schlechter als beim Morbus Parkinson. Es treten ein rascherer Verlauf und eine frühere Pflegebedürftigkeit auf (Mumenthaler und Mattle 2008). Eine weitere Gruppe bilden die monogenetisch vererbten Parkinsonsyndrome im Rahmen der PARK-Mutationen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016).

Außerdem existieren symptomatische Parkinsonsyndrome. Diese treten z.B. nach (wiederholten) Schädel-Hirn-Traumen (Boxer), postenzephalitisch oder bei Vergiftungen mit Kohlenmonoxid oder Mangan auf (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016).

Nach der Einnahme von v.a. hochpotenten Neuroleptika kann es durch die Antagonistische Wirkung dieser am D2-Rezeptor zu einem sog. Parkinsonoid, also Symptomen ähnlich eines Morbus Parkinson, kommen (Herdegen und Böhm 2010).

1.1.6 Prognose und Therapie

Morbus Parkinson ist eine chronisch-progrediente Erkrankung. Sie ist zurzeit nicht heilbar. Die Lebenserwartung ist mit einer Mortalität von 35,7 % im Vergleich zu nicht an Morbus Parkinson Erkrankten mit 23,2 % eingeschränkt (Beobachtungszeitraum von 6 Jahren, vgl. Hufschmidt *et al.* 2017).

Ziel der Therapie ist eine möglichst gute Symptomkontrolle und Lebensqualität, die Erhaltung der Selbstständigkeit im Alltag und eine Verhinderung von Pflegebedürftigkeit sowie die Teilhabe an der Arbeitswelt und am sozialen Leben.

Dazu stehen mehrere Verfahren zur Verfügung:

- medikamentös
- operativ
- nicht-medikamentös, nicht-operativ

Bei der medikamentösen Therapie bedient man sich verschiedener Wirkprinzipien und Medikamentengruppen sowie -kombinationen.

Operativ gibt es die Möglichkeiten von Medikamentenpumpen und Tiefer Hirnstimulation (THS).

Als nicht-medikamentöse, nicht-operative Verfahren kommen Physiotherapie, Logopädie und Ergotherapie zum Einsatz.

- **Medikamentöse Therapie**

Pharmakologisch bieten sich vier Therapieansätze bei Morbus Parkinson:

- Substitution des Dopaminvorläufers L-Dopa,
- Hemmung des Dopaminabbaus,
- funktioneller Ersatz mit Dopaminrezeptoragonisten
- sowie eine Hemmung der Dopamin-Antagonisten Glutamat am N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor) und Acetylcholin am Acetylcholinrezeptor.

Das medikamentöse Behandlungsprinzip erster Wahl bei Morbus Parkinson besteht im Ausgleich der verminderten Rezeptoraktivierung in den Basalganglien und im frontalen Kortex. Diese verminderte Aktivität entsteht durch den Mangel an Dopamin im synaptischen Spalt, der durch das Absterben der dopaminergen Neurone in der *Substantia nigra* bedingt ist. Der Ausgleich des Dopaminmangels kann entweder durch die Erhöhung der Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt oder funktionell durch einen Agonismus an den postsynaptischen Dopaminrezeptoren erreicht werden (Herdegen und Böhm 2010).

Die **direkte Erhöhung der Dopaminkonzentration** erfolgt, indem man L-Dopa, eine Vorstufe des Dopamins, enteral zuführt. L-Dopa ist, im Gegensatz zu Dopamin, in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, ins Gehirn zu gelangen und dort zu wirken.

Es wird von den verbliebenen Neuronen der *Substantia nigra* aufgenommen, dort zu Dopamin umgewandelt und in den synaptischen Spalt ausgeschüttet.

Diese Umwandlung von L-Dopa in Dopamin ist allerdings auch außerhalb des Gehirns möglich. Dies ist unerwünscht, da außerhalb der Blut-Hirn-Schranke entstandenes Dopamin einerseits für die Signalübertragung im Gehirn nicht zur Verfügung steht. Andererseits kann es über die Wirkung an peripheren Dopaminrezeptoren, z.B. im Magen- Darm-Trakt, zu unerwünschten Wirkungen wie Erbrechen führen.

Durch die Hemmung der peripheren Dopamin-Decarboxylase, die L-Dopa außerhalb des Gehirns zu Dopamin verstoffwechselt, kann dies reduziert werden. Dadurch gelangt mehr L-Dopa ins zentrale Nervensystem und die peripheren, dopaminergen Nebenwirkungen, wie Übelkeit, werden geringer. Wichtige Dopamin-Decarboxylase-Inhibitoren sind die in der Parkinsontherapie eingesetzten Wirkstoffe Benserazid und Carbidopa.

Da es aber unter L-Dopa häufiger zu Wirkfluktuationen und Dyskinesien kommt, wird bei Erkrankten unter 70 Jahren von einer L-Dopa-Monotherapie abgeraten, um dies hinauszuzögern (Hufschmidt *et al.* 2017; Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016; Herdegen und Böhm 2010).

Im späteren Verlauf kann bei unzureichend kontrollierten Fluktuationen ein Catechol-O-Methyltransferase- Inhibitor (COMT-Inhibitor) wie Entacapon zusätzlich gegeben werden. Auf diese Weise wird der periphere Abbau von L-Dopa zu unwirksamen Metaboliten gehemmt. Dadurch werden der Wirkstoffspiegel im Blut konstant gehalten und die L-Dopa-Konzentration im Gehirn weiter erhöht. Die Wirkdauer von L-Dopa verlängert sich so um 20-30 %. L-Dopa, COMT-Inhibitor und Dopamin-Decarboxylase-Inhibitor werden häufig als Kombinationspräparat *Stalevo*® verabreicht (Herdegen und Böhm 2010). Durch den zusätzlichen Wirkstoff steigen aber auch Interaktionen und unerwünschte Wirkungen, v.a. die mögliche Hepatotoxizität (Leberschädlichkeit) ist hier zu beachten und die Indikation strenger zu stellen.

Eine **indirekte Erhöhung der Dopaminkonzentration** wird erreicht, indem man den Abbau von Dopamin im synaptischen Spalt hemmt. Dies geschieht mit Monoaminoxidase-B-Inhibitoren (MAO-B-Inhibitoren). MAO-B sorgt für den Abbau von Dopamin in der präsynaptischen Endigung und in den Astrozyten. Durch seine Hemmung verlängert sich die Verweildauer von Dopamin im synaptischen Spalt und seine Verfügbarkeit an den Rezeptoren wird erhöht. Es wird bei leichter Parkinsonsymptomatik als Monotherapie und bei stärkerer Symptomatik als Zusatztherapie gemeinsam mit L-Dopa verwendet.

In Studien verzögerte der MAO-B-Inhibitor Rasagilin die Progredienz der Parkinsonsymptome um mehrere Monate, sodass ein neuroprotektiver Effekt vermutet wird (Herdegen und Böhm 2010).

Außerdem kann eine **Erhöhung der postsynaptischen Rezeptoraktivität durch Dopaminagonisten** erreicht werden. Sie setzen überwiegend an postsynaptischen D2- und D3-Rezeptoren an und aktivieren diese. Sie wirken unabhängig von der Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt. Man unterscheidet Ergotaminderivate, die aus Mutterkornalkaloiden gewonnen werden, von Nicht-Ergolinen. Ergotaminderivate weisen eine schlechte Steuerbarkeit und schwerwiegende Nebenwirkungen wie Herzklappenfibrosen auf und werden daher immer weniger verwendet. Nicht-Ergoline weisen ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auf und werden häufig bei jüngeren Morbus-Parkinson-Erkrankten als Monotherapie oder im Verlauf als *Add-on* eingesetzt (Herdegen und Böhm 2010).

Des Weiteren können **Anticholinergika und NMDA-Rezeptorantagonisten** (Hemmstoffe einer Unterform der Glutamatrezeptoren) eingesetzt werden.

Acetylcholin und Glutamat wirken im Striatum als Gegenspieler des Dopamins. Durch ihre Hemmung werden die durch das Dopamin-Defizit ausgelösten Symptome gelindert (Herdegen und Böhm 2010). Anticholinergika haben eine gute Wirkung beim Tremordominanztyp und werden v.a. bei jüngeren Erkrankten eingesetzt.

Der NMDA-Rezeptorantagonist Amantadin kann parenteral verabreicht werden und kommt so u.a. bei der Behandlung der akinetischen Krise zum Einsatz. Zu beachten sind die Nebenwirkungen in Form von Verwirrtheit und psychotischen Symptomen sowie kardiologischen Nebenwirkungen (Herdegen und Böhm 2010).

Weiterhin können je nach Bedarf **Medikamentenkombinationen** eingesetzt werden. Dabei gilt als Richtlinie, dass bei Erkrankten bis etwa 70 Jahren eher eine Kombination aus Agonisten und MAO-B-Inhibitor zum Einsatz kommen sollte. L-Dopa sollte nur bei unzureichender Symptomkontrolle eingesetzt werden, um Dyskinesien nicht Vorschub zu leisten.

Bei Erkrankten ab etwa 70 Jahren sollte eine L-Dopa-Monotherapie angestrebt werden. Auch hier können aber bei ungenügender Symptomkontrolle MAO-B- und COMT-Inhibitor

oder auch Agonisten eingesetzt werden. Anticholinergika sollten hier wegen ihrer ungünstigen Wirkung auf kognitive Leistungen vermieden werden (Hufschmidt *et al.* 2017).

- Operative Therapie

Bei der chirurgischen Therapie werden zwei verschiedene Ansätze verfolgt. Einerseits die gleichmäßige Verabreichung der Parkinsonmedikation über Pumpen, andererseits die direkte Beeinflussung der betroffenen Hirnareale durch Tiefe Hirnstimulation (THS).

Bei schweren motorischen Fluktuationen besteht die Möglichkeit der **Implantation einer Pumpe** zur kontinuierlichen Apomorphin- oder L-Dopa-Applikation.

Apomorphin wird subkutan verabreicht und wirkt als unselektiver Agonist am D1- und D2-Rezeptor (Herdegen und Böhm 2010).

L-Dopa wird über eine PEJ-Sonde (Percutane Epigastrale Jejunumsonde) kontinuierlich zugeführt. Diese Sonde wird durch die Bauchdecke hindurch in den Magen gelegt und bis ins Jejunum, einen Teil des Dünndarms, vorgeschoben.

Die Kassetten beider Pumpen halten –je nach Laufrate- einige Tage und können dann auch ohne medizinisches Fachpersonal gewechselt werden.

Operativ besteht weiterhin die Möglichkeit der **Tiefen Hirnstimulation** (THS; *Deep Brain Stimulation, DBS*). Sie ist seit Ende der 1990er Jahre in Europa und seit 2002 in den USA für die Therapie des Morbus Parkinson zugelassen (Malek 2019; Pycroft *et al.* 2018; Aum und Tierney 2018). Auch bei anderen neurologischen Erkrankungen ist die gezielte Stimulation ausgewählter Hirnbereiche möglich. Dazu gehören der Essentielle Tremor, die Dystonie, sowie Epilepsie und Zwangserkrankungen. Die Stimulation erfolgt bei allen Erkrankungen über zwei stereotaktisch ins Gehirn eingebrachte Elektroden. Das Hirnareal, in das sie eingebracht werden, ist dabei abhängig von der Erkrankung (Aum und Tierney 2018).

Die Elektroden liegen zur Behandlung des Morbus Parkinson heute überwiegend im *Nucleus subthalamicus* (*STN, subthalamic nucleus*). Es besteht auch die Möglichkeit der Stimulation im *Globus pallidus internus* (*GPI*). Beide Stimulationsformen dienen der Reduktion der motorischen Symptome. Da bei der *STN*-Stimulation aber die Reduktion der dopaminergen Medikation besser möglich ist, wird meist dieser Stimulationsort gewählt. Zur Therapie spezifischer Symptome ist auch eine Stimulation in zwei anderen Hirnbereichen möglich. So bewirkt eine Stimulation im *Nucleus ventralis intermedius* (*VIM*) eine isolierte Reduktion des Tremors, im pedunkulopontinen Kern (PPN) eine Verbesserung der Gangstörung (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016).

Technisch besteht ein Tiefenhirnstimulator aus drei Komponenten: den ins Gehirn eingebrachten Elektroden, den Verlängerungskabeln und dem Neurostimulator.

Die Elektroden bestehen aus Titan und besitzen am Ende mehrere Kontakte zur Stimulation. Die Verlängerungskabel führen unter der Haut zum Neurostimulator. Dieser ist unter der Haut infraklavikulär oder abdominal implantiert und enthält die Batterie und die programmierbare Einheit, über die die Stimulation angepasst und gesteuert werden kann. Dies erfolgt transkutan durch ein Programmiergerät. Bei einigen Modellen kann dem Betroffenen auch ein Handgerät zur eigenständigen Therapieanpassung mitgegeben werden (Malek 2019).

Die genaue Funktionsweise ist aktuell noch Gegenstand der Forschung. Mögliche Ansätze sind eine axonale oder synaptische Inhibierung, eine Erschöpfung der Neurotransmitter durch konstante Stimulation oder ein Eingriff in die pathologische Aktivität neuronaler Netze (McIntyre *et al.* 2004).

- **Nicht-medikamentöse, nicht-chirurgische Therapie**

Zu den nicht-medikamentösen, nicht-chirurgischen Verfahren zählen Physiotherapie zur Erhaltung der Beweglichkeit und des Gleichgewichts sowie Logopädie bei Dysphagie und Hypophonie. Sie sind in jedem Stadium der Erkrankung indiziert (Hufschmidt *et al.* 2017). Auch Ergotherapie wird zur Verbesserung der Alltagsfähigkeiten empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016).

1.1.7 Medikamentennebenwirkungen und Komplikationen

Zu Beginn der Einnahme von Dopaminagonisten oder L-Dopa können Übelkeit und Erbrechen auftreten. Dem kann durch die Gabe von peripheren Decarboxylaseinhibitoren und COMT-Inhibitoren sowie Domperidon vorgebeugt werden.

Im weiteren Verlauf der Krankheit kommt es zu einem Wirkungsverlust von L-Dopa. Die Anzahl der Neurone, die L-Dopa in Vesikeln speichern können, nimmt laufend weiter ab, sodass die biologische Halbwertszeit sich immer mehr der kurzen Plasmahalbwertszeit annähert. Nur noch das gerade aus L-Dopa entstandene Dopamin ist wirksam. Außerdem nimmt die Expression der postsynaptischen D2-Rezeptoren im *Striatum* ab (vgl. Herdegen und Böhm 2010). Es kommt zu starken Wirkfluktuationen. Dabei ändert sich die Beweglichkeit der Betroffenen sehr rasch. Phasen von Überbeweglichkeit, guter Beweglichkeit und Unterbeweglichkeit wechseln sich ab. Zu Beginn sind diese Wechsel

noch gut vorhersagbar. Im Verlauf der Krankheit verschwindet die Vorhersagbarkeit der Fluktuationen. Man bezeichnet die Zeit mit schlechter Medikamentenwirkung und Beweglichkeit als *OFF*-Phasen, die mit guter als *ON*-Phasen. Diese Fluktuationen treten fast ausschließlich unter L-Dopa-Therapie auf (Herdegen und Böhm 2010). Der Einsatz von Agonisten lindert sie (Hufschmidt *et al.* 2017). Die Indikation muss dementsprechend gestellt werden, da Halluzinationen und orthostatische Dysregulationen unter Therapie mit Dopaminagonisten ausgeprägter sind. Zur Therapie von Halluzinationen kann Clozapin, bei Depressionen ein SSRI (selektiver Serotonin-*Reuptake* Inhibitor) eingesetzt werden (Herdegen und Böhm 2010).

Um L-Dopa-induzierte Dyskinesien möglichst lange hinauszuzögern, sollte der Einsatz von L-Dopa bei unter 70-jährigen Erkrankten nur in Ausnahmen erfolgen.

Als akinetische Krise bezeichnet man eine akute Verschlechterung der Beweglichkeit mit vegetativen Begleiterscheinungen. Sie wird häufig durch Infekte o.ä. ausgelöst. Zur Behandlung eignet sich u.a. Amantadin intravenös.

Zum malignen L-Dopa-Entzugssyndrom kann es nach plötzlichem Absetzen oder starker Reduktion von L-Dopa kommen. Es äußert sich ähnlich wie die akinetische Krise und wird auch analog dazu behandelt (Hufschmidt *et al.* 2017).

1.2 Scoringssysteme

Die Krankheit wird in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt. Hierzu existieren verschiedene klinische Scoringssysteme zur Schweregradeinteilung und Verlaufskontrolle von Parkinsonsyndromen. Nachfolgend werden der *UPDRS* (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, Goetz *et al.* 2008) und die Hoehn-und-Yahr-Stadien beschrieben (Hoehn und Yahr 1967), da beide sowohl eine große klinische Relevanz besitzen als auch in der vorliegenden Arbeit Verwendung finden.

1.2.1 UPDRS

Der *UPDRS* ist ein Score, der aus Fragebögen und einem Untersuchungsteil zur klinischen Beurteilung und Verlaufskontrolle beim Parkinsonsyndrom besteht. Die aktuelle und für diese Arbeit verwendete Version stammt von Goetz aus dem Jahr 2008 (Goetz *et al.* 2008). Sowohl motorische als auch nicht-motorische Symptome der Parkinson-Krankheit werden im *UPDRS* erfasst. Außerdem werden in dem Score Begleiterscheinungen der Erkrankung

wie Fluktuationen und Dyskinesien berücksichtigt. Ferner finden sich hier Folgen der Symptome, z.B. Probleme beim Drehen im Bett, beim Ankleiden oder beim Essen.

- **Gliederung**

Der *UPDRS* ist in vier Bereiche untergliedert. Die Teile I, II, und IV des *UPDRS* sind Fragebögen mit Fragen zum Gesundheitszustand und der Bewältigung des Alltags, bei Teil III handelt es sich um eine standardisierte klinische Untersuchung.

Teil I

Fragebogen zu den nicht-motorischen Aspekten des täglichen Lebens, z.B. Gedächtnisleistung, Antrieb, Stimmung.

Teil II

Fragebogen zu den motorischen Aspekten des täglichen Lebens, z.B. Drehen im Bett, das Essen mit Besteck oder An- und Ausziehen von Kleidung.

Teil III

Standardisierte motorische Aufgaben, die vom Untersuchenden zur Beurteilung der motorischen Einschränkungen bewertet werden, z.B. das Ausführen einer Pronations- und Supinationsbewegung, Finger- oder Vorfußstippen.

Teil IV

Fragebogen zu Auftreten und Ausprägung motorischer Komplikationen wie z.B. Dyskinesien, Fluktuationen und Schmerzen.

Das Bewertungssystem ist in allen vier Teilen einheitlich und reicht von „0 – keine Beeinträchtigung/ Symptom nicht vorhanden“ bis „4 – Ausführen der Tätigkeit nicht möglich/ Symptom schwer ausgeprägt“. Die in den einzelnen Bereichen erreichten Punkte werden addiert. Besonders der Teil III eignet sich gut für die Abschätzung der Medikamentenwirkung, da er sehr einfach einmal ohne (*OFF*) und einmal mit (*ON*) Medikation durchgeführt werden kann. Bei einer Punktreduktion von mindestens einem Drittel unter Medikation handelt es sich um ein gutes Ansprechen auf diese. Der *UPDRS* kann in seiner Gesamtheit auch sehr gut zur Verlaufskontrolle verwendet werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016).

- **Klinische Durchführung**

Der *UPDRS* macht genaue Vorgaben zum Ausfüllen der Fragebögen I, II und IV. So wird immer der Zeitraum der letzten Woche betrachtet und es sind Erläuterungen angegeben, um den Betroffenen ggf. Fragen zu verdeutlichen.

Teil III umfasst standardisierte Übungen zur Überprüfung der Motorik.

Zur Evaluation des Krankheitsverlaufs und der Symptomkontrolle kann der Teil III des *UPDRS* mit und ohne Parkinsonmedikation durchgeführt werden.

Dazu können *OFF*- und *ON*-Zustände absichtlich durch Absetzen oder Verabreichen der Parkinsonmedikation herbeigeführt werden.

Um einen *OFF*-Zustand zu erreichen, wird eine zwölfstündige Medikamentenpause eingehalten. Nach Durchführung des *UPDRS* im *OFF*-Zustand wird ein schnellwirksames L-Dopa-Präparat (Madopar LT [L-Dopa/Benserazid; löslich und teilbar]) als wasserlösliche Tablette verabreicht. Die Dosis wird nach der Parkinsonmedikation des Erkrankten bemessen (Tomlinson *et al.* 2010). Dadurch wird ein *ON*-Zustand herbeigeführt und anschließend der *UPDRS* wiederholt.

1.2.2 Hoehn-und-Yahr-Stadien

Die Hoehn-und-Yahr-Stadien sind klinisch leichter zu handhaben als der *UPDRS* und können in einer einfachen klinischen Untersuchung erhoben werden. Es werden posturale Stabilität und die Beteiligung einer oder beider Körperhälften bestimmt. Er kann unabhängig vom *UPDRS* benutzt werden.

0: *Asymptomatisch*

1: *Nur einseitige Beteiligung* (z.B. Tremor einer Hand, Hypokinesie nur einer Körperhälfte)

2: *Beteiligung beider Körperhälften ohne Gleichgewichtsstörung*

3: *Leichte bis mäßig ausgeprägte beidseitige Beteiligung; gewisse Haltungsinstabilität, jedoch körperlich unabhängig; braucht Unterstützung zum Ausgleich beim Zugtest* (dabei wird die untersuchte Person von dem/der dahinter stehenden Untersuchenden an beiden Schultern mit steigender Kraft nach hinten gezogen)

4: *Starke Behinderung; kann aber noch ohne Hilfe gehen oder stehen*

5: *Ohne fremde Hilfe auf den Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig*

(entwickelt von Hoehn und Yahr 1967, kursiv geschriebener Teil ist wörtlich übernommen aus Official Working Document – MDS-UPDRS, 2008; in Klammern stehen eigene Anmerkungen)

Die Hoehn-und-Yahr- Kriterien wurden in dieser Arbeit zum Screening der Teilnehmenden eingesetzt. Eingeschlossen wurden Betroffene mit Hoehn-und-Yahr-Stadien 1-3.

1.3 Double Flash Illusion (DFI)

Die *Double-Flash-Illusion (DFI)* ist ein Phänomen der Sinneswahrnehmung. Bei der Präsentation eines Lichtblitzes (*Flash*) zeitlich zwischen zwei anderen (taktilen oder auditorischen) Stimuli kann es zur illusionshaften Wahrnehmung eines zweiten Lichtblitzes kommen.

1.3.1 Übersicht

Die *DFI* wurde erstmals von Wilson und Singer im Jahr 1981 für simultane visuelle Stimuli beschrieben (Wilson und Singer 1981).

Die erste Beschreibung der *DFI*, die durch einen Reiz anderer Modalitäten ausgelöst wird, erfolgte durch Shams *et al.* (2000). Sie konnten die Illusion durch einen akustischen Reiz (Piepton) auslösen und zeigten, dass ein visueller Stimulus, der zwischen zwei akustischen Stimuli dargeboten wird, von Gesunden fälschlicherweise als zwei getrennte visuelle Stimuli wahrgenommen werden kann.

Dies tritt auf, wenn der zeitliche Abstand zwischen dem ersten und dem zweiten auditorischen Stimulus 70-100 ms beträgt (Shams *et al.* 2002). Violentyev *et al.* (2005) und Lange *et al.* (2011) konnten zeigen, dass diese Illusion auch durch taktile Reize ausgelöst werden kann (s. Abb. 1) Dabei ist die Wahrscheinlichkeit, dass die *DFI* wahrgenommen wird, umso größer, je intensiver der akustische bzw. taktile und je schwächer der visuelle Reiz ist.

Aufgrund ihrer engen Verknüpfung von zeitlicher Wahrnehmung und multimodaler Sinneswahrnehmung eignet sich die *DFI* zur Untersuchung der zeitlichen Diskriminationsschwelle bei der Wahrnehmung von Sinnesreizen unterschiedlicher Modalität.

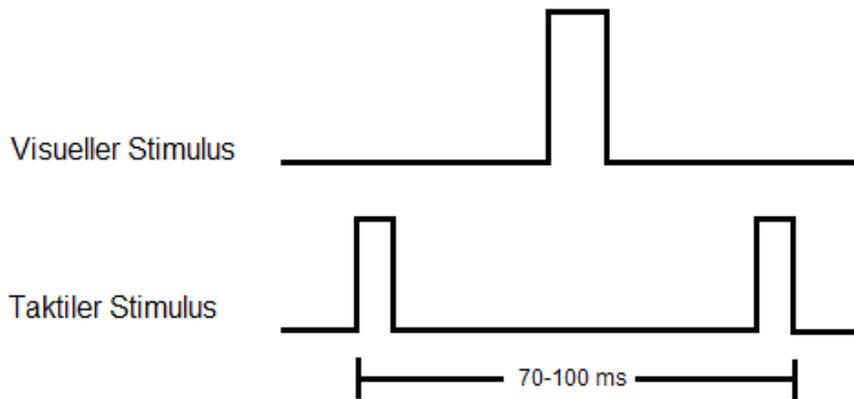


Abb. 1: DFI- Paradigma

Wird der visuelle Reiz zwischen zwei taktilen Stimuli, zwischen denen 70-100 ms liegen, dargeboten, kann es zur DFI-Wahrnehmung kommen.

[ms: Millisekunden]

(Abbildung abgewandelt von Shams et al. 2002; Abgewandelt und gedruckt mit Erlaubnis von Elsevier)

1.3.2 Physiologie

Auf neurophysiologischer Ebene scheinen komplexe, modalitätenübergreifende Interaktionen zwischen visuellen, auditorischen bzw. taktilen und multimodalen Kortexarealen für die Wahrnehmung der Illusion verantwortlich zu sein (Mishra *et al.* 2007). Untersuchungen mit MEG-Daten haben für die visotaktile DFI gezeigt, dass eine verringerte Alpha-Aktivität der visuellen Kortexareale 220 - 60 ms vor der Präsentation der Stimuluskombination die Wahrscheinlichkeit für die Wahrnehmung der DFI signifikant erhöht. Außerdem scheint eine erhöhte Gamma-Aktivität in beiden visuellen Kortexarealen, dem kontralateral zur Stimulation gelegenen Temporallappen und dem kontralateralen somatosensorischen Kortex 180 - 0 ms vor der Präsentation der Stimuluskombination die Wahrnehmung der DFI zu erhöhen (Lange *et al.* 2013). Bei der Wahrnehmung der audiovisuellen DFI zeigte sich weiterhin eine vermehrte Beta-Aktivität im linken Temporallappen und der Hörrinde (Keil *et al.* 2014).

Im Poststimulusbereich traten bei der visotaktile DFI eine verstärkte Ausprägung des Gamma-Bandes im kontralateralen, okzipitalen Bereich sowie eine Abnahme der Aktivität in den somatosensorischen Arealen 450-750 ms nach dem Stimulus auf (Lange *et al.* 2011). Bei der audiovisuellen DFI wurde eine verstärkte, modalitätenübergreifende Interaktion 20-40 ms nach dem zweiten auditorischen Stimulus nachgewiesen (Mishra *et al.* 2007).

1.4 Hypothese

Cao *et al.* (2011) zeigten, indem sie eine Hypoaktivität in an der taktilen Wahrnehmung beteiligten Hirnregionen nachwiesen, dass die taktile Wahrnehmung bei Morbus-Parkinson-Erkrankten bereits in einem frühen Stadium eingeschränkt ist, es aber gleichzeitig zu kognitiven Kompensationsmechanismen kommt.

Bezüglich der taktilen Wahrnehmung legten Nelson *et al.* (2012) dar, dass diese sich nach einem medikamentösen Ausgleich des Dopaminmangels verbesserte.

Artieda *et al.* (1992) zeigten in ihren Untersuchungen, dass die zeitliche Diskriminationsschwelle zweier unimodaler Reize bei Morbus-Parkinson-Erkrankten im Vergleich zu gesunden Probanden verlängert ist. Da die zeitliche Wahrnehmung aber auch ein wichtiger Faktor bei der multimodalen Wahrnehmung zur Integration und Verarbeitung verschiedener Sinnesreize ist, wurde in dieser Arbeit in Bezug auf die o.g. Ergebnisse zur unimodalen Wahrnehmung von Artieda *et al.* (1992) untersucht, inwieweit eine veränderte zeitliche Wahrnehmung für die Verarbeitung multimodaler Stimuli besteht.

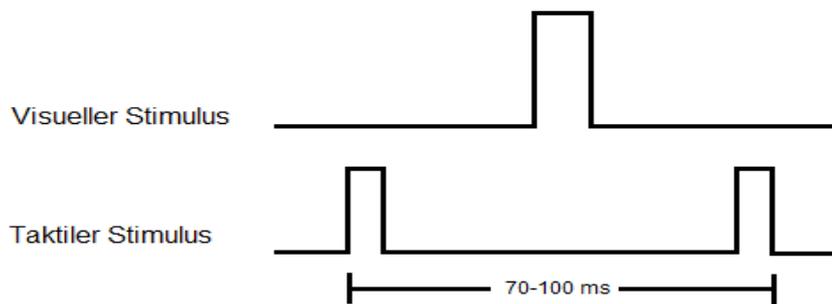
Die Frage ist hierbei, ob neben der bekannten Veränderung der unimodalen Wahrnehmung bei Morbus Parkinson auch die multimodale Wahrnehmung verändert ist. Dazu wird in der vorliegenden Arbeit die *DFI* verwendet, die sich dazu in den vergangenen zwanzig Jahren, in denen sie zu diesem Zweck verwendet wird, als sehr geeignet erwiesen hat (Hirst *et al.* 2020).

Wie unter 1.3.1 beschrieben, nehmen Gesunde die *DFI* nur in einem bestimmten *SOA*-Bereich wahr (*Stimulus onset asynchrony*, < 100ms), während bei längeren *SOAs* (> 100 ms) der visuelle Reiz korrekt als Einzelreiz wahrgenommen wird.

Aufbauend auf den Ergebnissen von Cao *et al.* (2011), Nelson *et al.* (2012) und Artieda *et al.* (1992) wurden in dieser Arbeit folgende Hypothesen untersucht:

1. Morbus-Parkinson-Erkrankte nehmen die *DFI* im *OFF* auch noch bei längeren *SOAs* wahr, als Menschen aus einer gesunden gematchten Kontrollgruppe.
2. Die Wahrnehmung lässt sich durch dopaminerge Medikation modulieren und der der gesunden Kontrollgruppe angleichen.

A)



B)

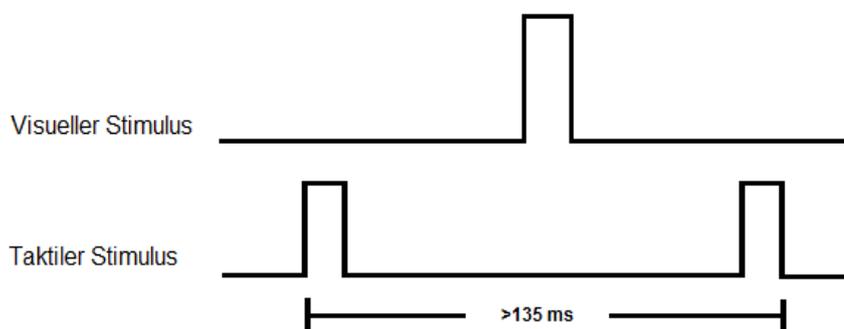


Abb. 2: Hypothese: Unterschiedliche Paradigmen zur Wahrnehmung der DFI bei Gesunden und bei Morbus-Parkinson-Erkrankten

A) Bei SOAs zwischen 70 – 100 ms kann es bei Gesunden zur Wahrnehmung der DFI kommen, während Morbus-Parkinson-Erkrankte im OFF keine DFI wahrnehmen sollten.

B) Bei SOAs > 135 ms nimmt bei Gesunden die Wahrnehmung ab, während es laut Hypothese bei Morbus-Parkinson-Erkrankten zur Wahrnehmung der DFI im OFF kommen sollte.

[ms: Millisekunden]

(Abbildung abgewandelt von (Shams et al. 2002; abgewandelt und gedruckt mit Erlaubnis von Elsevier.)

1.5 Ziele der Arbeit

In dieser Arbeit soll herausgefunden werden, ob es im Rahmen der Erkrankung mit Morbus Parkinson zu einer Veränderung der multimodalen Wahrnehmung kommt und ob sich die Wahrnehmung durch Dopamin modulieren lässt. Insbesondere soll untersucht werden, ob bei Erkrankten Unterschiede in der Wahrnehmung im OFF (d.h. ohne Medikation) zwischen kurzen (70-100 ms) und langen SOAs (>135 ms) bestehen. Weiterhin soll festgestellt werden, ob sich im ON (d.h. mit L-Dopa-Medikation) die DFI-Wahrnehmung über die einzelnen SOAs an die der Gesunden angleicht (s. Abb. 2).

2 Material und Methoden

Im Folgenden wird auf die Studienpopulation, den Versuchsaufbau und die Durchführung sowie die statistische Auswertung eingegangen.

2.1 Teilnehmende an der Studie

Für Parkinson- und Kontrollgruppe wurden je 22 Teilnehmende (davon je 7 Frauen) rekrutiert. Die Teilnehmenden der Kontrollgruppe waren neurologisch gesund und bezüglich des Geschlechtes, des Alters, der Händigkeit und des Bildungsstandes an die Teilnehmenden der Parkinsongruppe angepasst. Das mittlere Alter der Parkinsongruppe betrug 59,1 Jahre, das der Kontrollgruppe 59,9 Jahre (arithmetisches Mittel). Der Median betrug in der Parkinsongruppe 60 Jahre (1. Quartil 53 Jahre, 3. Quartil 66 Jahre) und in der Kontrollgruppe 59 Jahre (1. Quartil 57 Jahre, 3. Quartil 65 Jahre).

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine –Universität anerkannt (Studiennummer 4107). Die Teilnehmenden haben nach ausführlicher Aufklärung im Einklang zur Deklaration von Helsinki schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an den Experimenten sowie zur Aufzeichnung und Auswertung ihrer Daten gegeben.

Nachträglich mussten zwei Teilnehmende der Parkinsongruppe ausgeschlossen werden, da sie die unten genannten Kriterien nicht erfüllten (s. 2.1.2.). Die bereits angepassten Teilnehmenden der Kontrollgruppe wurden nicht ausgeschlossen. Weiterhin wurde ein Kontrollproband ausgeschlossen, da er im Nachhinein angab, die Tasten der *Buttonbox* verwechselt zu haben.

Die Teilnahme war an bestimmte, nachstehend aufgeführte Kriterien gebunden.

2.1.1 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Parkinsongruppe waren die Erkrankung am hypokinetisch-rigidem Subtyp mit einem Schweregrad von I-III nach Hoehn und Yahr, sowie eine rein medikamentöse Parkinsontherapie. Welche Medikamente im Rahmen der Parkinsonerkrankung eingenommen wurden, war nicht relevant. Die Wirkung war nach einer zwölfstündigen Medikamentenpause abgeklungen. Anschließend erhielten alle Patienten zum Erreichen des ON-Zustands das gleiche L-Dopa-Präparat (s.u.).

Der Visus musste normal oder auskorrigiert sein. Wenn die Teilnehmenden eine Brille benötigten, erhielten sie eine MEG-taugliche in der entsprechenden Stärke.

Im Vorfeld des Experiments wurde in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf zur Überprüfung des visuellen Systems eine Messung der Visuell Evozierten Potenziale (VEP) durchgeführt. Dabei durfte keine schwere Latenzverlängerung auftreten. Ferner wurde beidseits eine sensible Neurographie des N. medianus und des N. radialis durchgeführt. Dadurch wurde eine korrekte sensible Wahrnehmung sichergestellt. Die Neurographie erfolgte mit einem tragbaren Neurographiegerät von Medtronic (Medtronic Inc. USA). Ein Normalbefund sollte vorliegen. Alle in die Studie Eingeschlossenen erfüllten diese Kriterien.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Generelles Ausschlusskriterium für Parkinson- und Kontrollgruppe war das Tragen eines Herz- oder Hirnschrittmachers. Unter Umständen konnte auch das Vorhandensein anderer metallischer Implantate oder nicht abnehmbarer Metallteile im oder am Körper dazu führen, dass der- oder diejenige nicht teilnehmen konnte.

Eine Tiefe Hirnstimulation und Metallteile am oder im Körper hätten möglicherweise die Magnetenzephalographie- (MEG) und Magnetresonanztomographie- (MRT) Aufzeichnungen, die zusätzlich zu den Verhaltensdaten erhoben wurden, gestört. Dies wurde, im Fall der Implantate oder Metallteile, vor Beginn des Experiments individuell getestet. Sofern die Metallteile (z.B. Hüftprothesen) keine Artefakte verursachten, konnten die Probanden teilnehmen. Die MEG- und MRT-Daten sind nicht Teil dieser Arbeit; sie wurden für weiterführende Untersuchungen zu Aktivitätsmustern im Gehirn, die die Wahrnehmung der *DFI (Double Flash Illusion)* beeinflussen, erhoben.

Außerdem waren Menschen mit anderen neurologischen oder schweren internistischen Erkrankungen in der Anamnese sowie einer gesetzlichen Betreuung von der Studie ausgeschlossen.

Bei ausgeprägter Klaustrophobie wurde bereits im Vorfeld von der Teilnahme abgeraten, da während des Experiments die Bewegungsfreiheit eingeschränkt war.

In der Parkinsongruppe waren die Erkrankung am Tremordominanztyp oder ein stark ausgeprägter Tremor beim Äquivalenztyp sowie ein Schweregrad nach Hoehn und Yahr höher als III weitere Ausschlusskriterien. Diese Kriterien hätten die Teilnehmenden motorisch zu stark bei der Ausführung der Versuchsaufgabe gehindert.

Im Anhang befindet sich eine Kopie des Aufklärungsbogens.

2.2 Vorbereitung des Experiments

Die Experimente fanden im MEG-Labor der Universitätsklinik Düsseldorf statt.

Die Versuche wurden im Sitzen durchgeführt. Da während der Erhebung der Verhaltensdaten auch noch MEG-Daten erhoben wurden, mussten die Teilnehmenden vor dem Versuch alle metallischen oder sich statisch aufladenden Gegenstände entfernen (z.B. Schmuck, Brieftasche, Gürtel, Büstenhalter, Perlonstrumpfhose, Mascara oder Lidschatten). Anschließend wurde im MEG geprüft, ob eventuell vorhandene, nicht abnehmbare Metallteile (in der Regel Zahnimplantate) zu Störungen führen. War dies nicht der Fall, wurden die Teilnehmenden mit Elektroden zur Erfassung der Augenbewegungen (Elektrookulographie, EOG) und solchen zur Ermittlung der Kopfposition im MEG ausgestattet.

Augenbewegungen werden vom MEG-Gerät gemeinsam mit den MEG-Wellen des Gehirns aufgezeichnet und sind als Störsignal in den MEG-Daten zu sehen. Mithilfe der EOG-Messung konnten diese Signale anschließend herausgefiltert werden.

Die Elektroden wurden ober- und unterhalb des linken Auges sowie auf beiden Schläfen mittels Klebepads befestigt. Am linken Unterarm wurde eine Referenzelektrode positioniert. Die Elektroden für die Kopfposition saßen jeweils links und rechts am Mastoid sowie beidseits auf der Stirn. Nach der Positionierung wurden die Elektroden elektronisch gegeneinander vermessen. Danach nahmen die Teilnehmenden im MEG-Raum Platz und die weitere Vorbereitung erfolgte dort.

In der Verhaltensstudie wurde der linke Zeigefinger stimuliert. Dazu wurden zwei Ringelektroden aus Stoff mit Klettverschlüssen befestigt. Zur Verbesserung der Leitfähigkeit wurden diese zuvor mit Leitungswasser angefeuchtet. Eine Elektrode befand sich dabei distal, die andere proximal des distalen Interphalangealgelenks. Die Elektroden hatten ca. 1,5 cm Abstand voneinander.

Danach erfolgte die individuelle Einstellung der Stärke des taktilen Stimulus. Der Reiz sollte deutlich wahrnehmbar, aber nicht schmerzhaft sein. Auch mussten die Teilnehmenden in der Lage sein, für $SOAs > 400$ ms (*Stimulus onset asynchrony*) zwischen einem und zwei dargebotenen Reizen zu unterscheiden.

Danach wurde eine *Buttonbox* auf einer Ablage vor den Teilnehmenden platziert. Dabei handelt es sich um eine ca. 20 cm x 20 cm x 10 cm messende Konsole aus Plexiglas, deren Bedienung keine Störsignale bei der MEG-Messung verursacht. Auf der Oberseite der Box sind fünf Druckknöpfe eingelassen. Mit diesen wurden während des Versuchs die Antworten durch die Teilnehmenden gegeben. Der Gebrauch der *Buttonbox* wurde zuvor genau

erläutert. Der Zeigefinger und Mittelfinger der rechten Hand wurden je über einem bestimmten Knopf der *Buttonbox* positioniert. Dann wurden die Teilnehmenden angewiesen, gemäß dem während des Versuchs erscheinenden Textfeld:

„Wie viele visuelle Stimuli?
Einer- Zeigefinger; Zwei – Mittelfinger“

den entsprechenden Knopf zu drücken. Die übrigen Knöpfe waren nicht mit einer Antwortmöglichkeit belegt und wurden nicht für das Experiment verwendet. Die gegebenen Antworten wurden von einem Computer aufgezeichnet. Nach der Hälfte der Proband_innen jeder Gruppe wurde die Codierung geändert in:

„Wie viele visuelle Stimuli?
Einer- Mittelfinger; Zwei – Zeigefinger“

Dadurch sollte sich im Mittel über alle Teilnehmenden eine etwaige Bevorzugung eines Fingers aufheben.

2.3 Versuchsaufbau und Durchführung

Der Versuch wurde in der Parkinsongruppe zunächst im *OFF*, also nach einer 12-stündigen Pause der Parkinsonmedikation, durchgeführt. Anschließend erhielten die Teilnehmenden ein schnell wirksames L-Dopa-Präparat ([Levo-Dihydroxy-Phenylalanin], *Madopar/Benserazid 100mg/25mg*) und der Versuch wurde nach einer einstündigen Pause nach gleichem Protokoll im *ON*, also mit dopaminergem Medikation, wiederholt. Die Berechnung der individuellen Äquivalenzdosis in Abhängigkeit von der Vormedikation erfolgte nach Tomlinson (Tomlinson *et al.* 2010).

Bei der Kontrollgruppe wurde der Versuch ebenfalls nach einer einstündigen Unterbrechung wiederholt, um Vergleichbarkeit mit der Parkinsongruppe zu erhalten. Eine L-Dopa-Gabe erfolgte nicht.

Der Versuch wurde in einem abgedunkelten Raum durchgeführt.

57 cm vor den Augen der Teilnehmenden wurde eine Leinwand positioniert, wobei der Kopf durch den Helm des MEG-Geräts fixiert war. Auf diese Leinwand wurden über einen Projektor und ein Spiegelsystem die visuellen Reize des Versuchs projiziert.

Auf der Leinwand erschien ein weißer Lichtkreis ($0,5^\circ$ im Durchmesser, Helligkeit 7 cd/m^2) auf grauem Hintergrund (vgl. Abb. 3). Die Teilnehmenden wurden gebeten, diesen Lichtpunkt zu fixieren. Als Signal, dass ca. 1 Sekunde (600-1100 ms) später die Präsentation von visuellem und taktilem Stimulus folgen würde, wurde der Fixationspunkt dunkler.

17° links des Fixationspunkts leuchtete randomisiert ein- oder zweimal für 30 ms ein zweiter weißer Kreis von 2° im Durchmesser in der zuvor ermittelten Helligkeitsstufe auf (Staircaseverfahren, s. 2.3.1.).

Vor und ggf. nach der Präsentation des weißen Kreises wurden die Teilnehmenden am linken Zeigefinger für 0,3 ms in der zuvor festgelegten Reizstärke elektrisch stimuliert. Danach wurde für 1 Sekunde nur der Fixationspunkt präsentiert, bevor das Dialogfeld zur Antwortgabe erschien.

Die Abfolge aus Fixationspunkt, Stimulation, Fixationspunkt und Antwortgabe wurde als Trial festgelegt.

Es wurden sechs verschiedene Kombinationen von visuellen (fortan „v“) und taktilen (fortan „t“) Stimuli präsentiert: v, vv, vtv, tvt, tv, tvtv.

Die zeitlichen Abstände zwischen erstem und letztem Stimulus einer Kombination (*SOA*; *stimulus onset asynchrony*) variierten.

Die *SOA* betragen: 67, 84, 100, 135, 170, 200, 270, 300, 400, 500 und 600 ms.

Dabei war tvt die Bedingung, bei der die *DFI* wahrgenommen werden konnte.

Die übrigen Bedingungen dienten als Distraktoren. Von der Bedingung tvt gab es 21 Trials pro *SOA*, von den anderen Bedingungen je 3 Trials pro *SOA*. Insgesamt wurden 291 Trials dargeboten.

Alle Trials wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert.

Die Teilnehmenden sollten mit Hilfe der *Buttonbox* angeben, wie viele visuelle Stimuli sie gesehen hatten. Es durfte dabei erst beim Erscheinen des oben gezeigten Dialogfeldes geantwortet werden (s. Abb 3). Es konnte während der ganzen dreisekündigen Präsentation des Dialogfeldes geantwortet werden. Die Reaktionszeit wurde nicht gemessen.

(visueller Stimulus zwischen zwei taktilen Stimuli, tvf) die *DFI* wahrnahm. So sollten bei allen Teilnehmenden eine ungefähr gleiche Anzahl an Trials mit und Trials ohne *DFI*-Wahrnehmung entstehen (vgl. Lange *et al.* 2013).

Dies diente dazu, bei den im eigentlichen Versuch für andere Untersuchungen erhobenen MEG-Daten Durchgänge mit und ohne Wahrnehmung der *DFI* vergleichen zu können (vgl. 1. Einleitung).

Darüber hinaus konnten sich die Teilnehmenden während des *Staircase*-Durchgangs mit der Aufgabe, dem Programm und der *Buttonbox* vertraut machen.

Während des Hauptexperiments wurde die im *Staircase*-Verfahren ermittelte visuelle Reizstärke konstant gehalten.

Sowohl *Staircase*-Verfahren als auch das Experiment wurden durch das Programm „*Presentation*“ (Neurobehavioral Systems, Albany, NY, USA) gesteuert.

2.3.2 UPDRS-Erhebung

Während der Pause zwischen *OFF* und *ON* bzw. 1. und 2. Durchgang, die, ebenso wie die L-Dopa-Gabe bei der Parkinsongruppe, außerhalb des MEG-Raums erfolgte, wurde der *UPDRS* (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) bei der Parkinsongruppe erhoben und bei beiden Gruppen eine sensible Neurographie durchgeführt.

Als erstes wurde bei Teilnehmenden mit Morbus Parkinson der motorische Teil des *UPDRS* untersucht. Danach wurde den Teilnehmenden eine ihrer üblichen Medikation entsprechende Dosis von L-Dopa in Form einer löslichen, schnellwirksamen LT-Tablette (*Madopar/Benserazid 100/25mg*) gegeben. Die Dosisfindung erfolgte anhand der von den Teilnehmenden zur Verfügung gestellten Medikamentenlisten durch einen Arzt oder eine Ärztin der Neurologischen Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf (Tomlinson *et al.* 2010). Bei Bedarf erhielten die Teilnehmenden zusätzlich 10 mg Domperidon, um die Übelkeit, die bei der Umwandlung von L-Dopa zu Dopamin außerhalb des Gehirns aufkommen kann, abzumildern oder ganz zu verhindern.

In den ca. 40 Minuten bis zum Wirkungseintritt wurden bei der Parkinsongruppe die Fragebögen, die den restlichen Teil des *UPDRS* darstellen, nach den Vorgaben des *UPDRS* ausgefüllt.

Außerdem wurde in dieser Zeit sowohl bei der Parkinson- als auch bei der Kontrollgruppe eine Neurographie des N. medianus und des N. radialis beidseits durchgeführt. Dazu diente ein tragbares Neurographiegerät (Medtronic Inc., USA).

Die Klebeelektroden wurden für die Messung der Leitgeschwindigkeit und Amplitude des N. medianus auf der medialen Seite des untersuchten Unterarms auf Höhe des Handgelenks auf der Haut befestigt. Die Erdungselektrode wurde auf der palmaren Seite der Hand über dem Thenar platziert. Die Reizelektroden befanden sich auf der palmaren Seite der Hand über dem proximalen und distalen Interphalangealgelenk II.

Für die Messung der Leitgeschwindigkeit und Amplitude des N. radialis wurden die beiden Reizelektroden an der distalen Radiuskante, und zwar etwa ein und drei Zentimeter proximal des Handgelenks, angebracht. Die Erdungselektrode befand sich auf der Dorsalseite über dem *Os metacarpale I*, die Stimulation mit den Reizelektroden erfolgte dorsalseits zwischen den *Ossa metacarpalia I* und II.

Um vergleichbare Zeitabstände zu schaffen, war die Pause für die Kontrollgruppe ebenfalls etwa eine Stunde lang. Die Testung des *UPDRS* und die Medikamentengabe entfielen bei den Kontrollprobanden, da diese neurologisch gesund waren und die Gabe von Dopamin bei Gesunden zu starken unerwünschten Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen etc.) führen kann.

2.4 Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit Matlab (MathWorks, Version R2021a, USA) und Excel (Microsoft Corporation, Version 18.2104.12721.0).

Der statistische Vergleich der Gruppen anhand demographischer Daten erfolgte mittels t-Test (Alter, mittlerer *UPDRS*) bzw. Chi-Quadrat-Test (Gruppenzugehörigkeit *SEEEr/NOSEEr*, Geschlecht). Der t-Test wurde mit Excel durchgeführt. Es erfolgte dabei eine Korrektur der fehlenden Varianzhomogenität, die zuvor im Levene-Test festgestellt worden war. Eine Normalverteilung der entsprechenden Daten war zuvor mit einem Shapiro-Wilk-Test gesichert worden.

Für alle Teilnehmenden wurden dann die einzelnen Bedingungen (v, vv, vt, vtv, vtv, tvt) zunächst gesondert betrachtet und anschließend der Mittelwert der Wahrnehmung über alle Trials für jeden *SOA* berechnet. Diese Aufschlüsselung erfolgte getrennt für *OFF* und *ON* bzw. für den ersten und zweiten Durchgang.

Da sich sowohl in der Parkinson- als auch in der Kontrollgruppe eine relevante Anzahl von Teilnehmenden fand, die die *DFI* nicht oder kaum wahrnahmen, wurde ein Kriterium zur Unterscheidung der beiden Gruppen definiert. Wurde die *DFI* im *OFF* bzw. im 1. Durchgang in mindestens einem *SOA* in >20 % der Trials oder in mindestens zwei *SOAs* in

> 10 % der Trials wahrgenommen, wurden die Teilnehmenden als *SEER* bezeichnet und in einer eigenen Untergruppe zusammengefasst. Wurde keines dieser Kriterien erfüllt, wurden sie als *NOSEER* bezeichnet und ebenfalls in einer eigenen Untergruppe zusammengefasst. Durch die Einführung dieses Kriteriums sollte eine konsistente, reliable *DFI*-Wahrnehmung in der *SEER*-Gruppe sichergestellt werden. Zusätzlich ergab sich durch das Auftreten von *NOSEERN* die Möglichkeit zum Vergleich mit Teilnehmenden, die die *DFI* nicht wahrnahmen. Nach dieser Einteilung kam es zur Bildung von acht Gruppen: *SEER* und *NOSEER* in der Parkinson- und der Kontrollgruppe jeweils im *OFF* und *ON* bzw. im 1. und 2. Durchgang (s. Abb. 4).

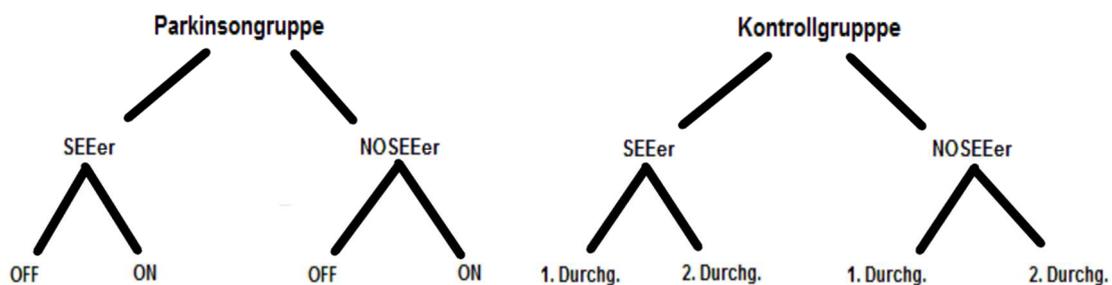


Abb. 4: Graphische Darstellung der untersuchten Untergruppen.

Da innerhalb der Faktorstufen (*SOAs*) in den einzelnen Gruppen nur in Einzelfällen eine Normalverteilung mittels eines Shapiro-Wilk-Tests nachgewiesen werden konnte, wurde von der Analyse mittels parametrischer Verfahren abgesehen. Stattdessen wurden nicht-parametrische Tests verwendet. Zunächst sollte statistisch getestet werden, ob sich die mittlere Wahrnehmung der *DFI* (*Double Flash Illusion*) zwischen den Gruppen und den *SOAs* unterscheidet. Hierfür wurde für jede Gruppe der nicht-parametrische Friedman-Test mit den 11 Faktoren „*SOA*“ angewandt. Anschließend wurde untersucht, ob sich die mittlere Wahrnehmung der *DFI* bei korrespondierenden *SOAs* in den verbundenen Stichproben (*OFF* und *ON* bzw. 1. und 2. Durchgang für *SEER* und *NOSEER* jeweils bei Parkinson- und Kontrollgruppe) signifikant unterscheidet. Dazu wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest verwendet. Weiterhin wurde untersucht, ob sich die mittlere Wahrnehmung der *DFI* bei korrespondierenden *SOAs* in den unverbundenen Stichproben (*SEER* vs *NOSEER*, Parkinson- vs. Kontrollgruppe jeweils im *OFF* und *ON* bzw. 1. und 2. Durchgang) signifikant unterscheidet. Dazu wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Für die statistischen Berechnungen wurde das Signifikanzniveau $p = 0,05$ zugrunde gelegt.

Es erfolgte zur Korrektur von multiplen paarweisen Vergleichen eine Bonferroni-Korrektur des Signifikanzniveaus.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die demographischen Daten der Teilnehmenden dargestellt. Anschließend werden die einzelnen Gruppen (SEEEer und NOSEEEer der Parkinson- und der Kontrollgruppe im OFF und ON bzw. im 1. und 2. Durchgang) einzeln besprochen und OFF und ON bzw. 1. und 2. Durchgang miteinander verglichen, bevor im Anschluss ein Vergleich der korrespondierenden Gruppen (OFF und 1. Durchgang bzw. ON und 2. Durchgang, jeweils getrennt für SEEEer und NOSEEEer) erfolgt.

3.1 Demographische Daten

In die Auswertung flossen die Daten von 20 Teilnehmenden mit Morbus Parkinson (6 Frauen) und 21 neurologisch Gesunden (7 Frauen) ein. Das mittlere Alter der beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander ($p = 0,78$; $t(39) = -0,28$; s. Tabelle 1; Parkinsongruppe: $59,1 \pm 9,26$ Jahre, Kontrollgruppe: $59,9 \pm 8,22$ Jahre [arithmetisches Mittel \pm Standardabweichung]).

SEEEer und NOSEEEer unterschieden sich sowohl bei der Parkinson- als auch bei der Kontrollgruppe nicht signifikant hinsichtlich des Alters (Parkinsongruppe $p = 0,70$; $t(18) = 0,38$; s. Tabelle 2; Kontrollgruppe $p = 0,42$; $t(19) = 0,82$, s. Tabelle 3) und der Geschlechterverteilung (Parkinsongruppe: $p = 0,16$, $\chi^2(1) = 1,94$; Tabelle 2; Kontrollgruppe $p = 0,72$; $\chi^2(1) = 0,13$ Tabelle 3).

In der Parkinsongruppe fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen SEEEer- und NOSEEEer- Gruppen bezüglich des Gesamt-UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) im OFF als Maß für den Schweregrad ($p = 0,32$; $t(18) = 1,04$; s. Tabelle 2), des motorischen UPDRS im OFF als Maß für die motorische Beteiligung ($p = 0,38$; $t(18) = 0,89$; s. Tabelle 2) und der Verbesserung dieser im ON als Maß für das Ansprechen auf L-Dopa-Gabe (Levo-Dihydroxy-Phenylalanin; $p = 0,85$; $t(18) = -0,2$; s. Tabelle 2).

Die mittlere Reizstärke des taktilen Stimulus betrug $4,95$ mA im OFF und $6,18$ mA im ON in der Parkinsongruppe. In der Kontrollgruppe betrug sie $5,81$ mA im ersten und $6,82$ mA im zweiten Durchgang. Es zeigte sich weder zwischen OFF und ON ($p = 0,11$; $t(38) = -1,62$), noch zwischen erstem und zweitem Durchgang ($p = 0,075$; $t(40) = -1,83$) ein signifikanter Unterschied. Auch OFF und erster Durchgang ($p = 0,69$; $t(39) = 0,40$) und ON und zweiter Durchgang ($p = 0,75$; $t(39) = -0,32$) unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Reizstärken voneinander.

Tabelle 1: Demographischer Vergleich der Parkinson- und Kontrollgruppe*Verglichen wurden Gruppengröße, Geschlechterverteilung, Alter, sowie Anzahl der SEEEer und NOSEEer.*

	Parkinsongruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl (m/w)	20 (14/6)	21 (14/7)	0,90
Alter (Jahre, Mittelwert ±Standardabweichung)	59,10 ±9,26	59,90 ± 8,22	0,78
Anzahl SEEEer	12	16	0,27
Anzahl NOSEEer	8	5	0,27

Tabelle 2: Demographischer Vergleich der SEEEer und NOSEEer der Parkinsongruppe*Verglichen wurden Gruppengröße, Geschlechterverteilung, Alter, der mittlere OFF-UPDRS, der mittlere motorische OFF-UPDRS (Teil III) und die mittlere UPDRS-Reduktion.*

	Parkinson-SEEEer	Parkinson-NOSEEer	p-Wert
Anzahl (m/w)	12 (7/5)	8 (7/1)	0,16
Alter (Jahre, arithmetisches Mittel ±Standardabweichung)	59,75 ± 9,74	58,13 ± 9,03	0,70
Mittl. OFF-UPDRS (arithmetisches Mittel ±Standardabweichung)	42,17 ± 12,7	36,50 ± 11,5	0,32
Mittl. mot. OFF-UPDRS (Teil III) (arithmetisches Mittel ±Standardabweichung)	22 ± 6,40	19,80 ± 4,90	0,38
Mittl. UPDRS-Reduktion (OFF-ON) (arithmetisches Mittel ±Standardabweichung)	9,33 ± 4,30	9 ± 3,30	0,85

Tabelle 3: Demographischer Vergleich der SEEEer und NOSEEer der Kontrollgruppe*Verglichen wurden Gruppengröße, Geschlechterverteilung und Alter.*

	Kontrollgruppe SEEEer	Kontrollgruppe NOSEEer	p-Wert
Anzahl (m/w)	16 (11/5)	5 (3/2)	0,72
Alter (Jahre, Mittelwert ±Standardabweichung)	60,69 ± 8,56	57,2 ± 7,19	0,42

3.2 SEEer und NOSEEer

Parkinson- und Kontrollgruppe unterschieden sich hinsichtlich des Anteils an *NOSEEern* nicht signifikant voneinander ($p = 0,27$; $\chi^2(1) = 1,24$; Parkinsongruppe 40 %, Kontrollgruppe ca. 23 %; s. Tabelle 1).

Bezüglich der zuvor vorgenommenen Gruppeneinteilung unterschieden sich *SEEer* und *NOSEEer* beider Gruppen beim Vergleich korrespondierender *SOAs* (*Stimulus onset asynchrony*) im *OFF* (s. Kriterien für *SEEer* und *NOSEEer* im Material-Methoden-Teil) signifikant voneinander ($p < 0,05$, $z > 1$; s. Tabelle 4 und 6, sowie Abb. 5 und Abb. 6, Tabelle 5 und 7 zeigen die Werte im *ON* bzw. 2. Durchgang zum Vergleich).

Im Friedman-Test zeigte sich ein signifikanter Einfluss der *SOAs* auf die Wahrnehmung der *DFI* (*Double Flash Illusion*) bei den *SEEern* der Parkinsongruppe im *OFF* ($p < 0,01$; $\chi^2(10) = 36,13$), den *SEEern* der Kontrollgruppe im 1. ($p < 0,01$; $\chi^2(10) = 45,19$) und 2. Durchgang ($p < 0,01$; $\chi^2(10) = 23,21$) sowie bei den *NOSEEern* der Kontrollgruppe im 2. Durchgang ($p = 0,04$; $\chi^2(10) = 18,31$).

Tabelle 2: Vergleich der mittleren Antwortraten der *SEEer* und *NOSEEer* der Parkinsongruppe im *OFF*

Verglichen wurden jeweils die Antwortraten der korrespondierenden SOAs.

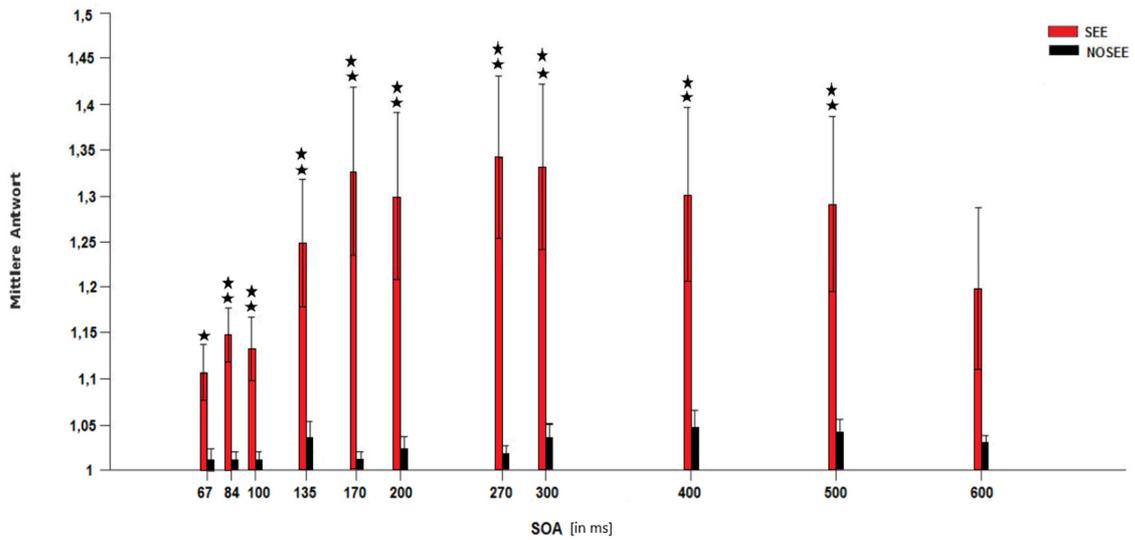
<i>SOA</i>	67	84	100	135	170	200	270	300	400	500	600
p-Wert (unkorrigiert)	0,01	<0,01	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,18

Tabelle 3: Vergleich der mittleren Antwortraten der *SEEer* und *NOSEEer* der Parkinsongruppe im *ON*

Verglichen wurden jeweils die Antwortraten der korrespondierenden SOAs.

<i>SOA</i>	67	84	100	135	170	200	270	300	400	500	600
p-Wert (unkorrigiert)	0,02	0,02	0,01	<0,01	< 0,01	0,01	<0,01	<0,01	0,02	<0,01	0,03

A) SEEer vs. NOSEEer der Parkinsongruppe im OFF



B) SEEer vs. NOSEEer der Parkinsongruppe im ON

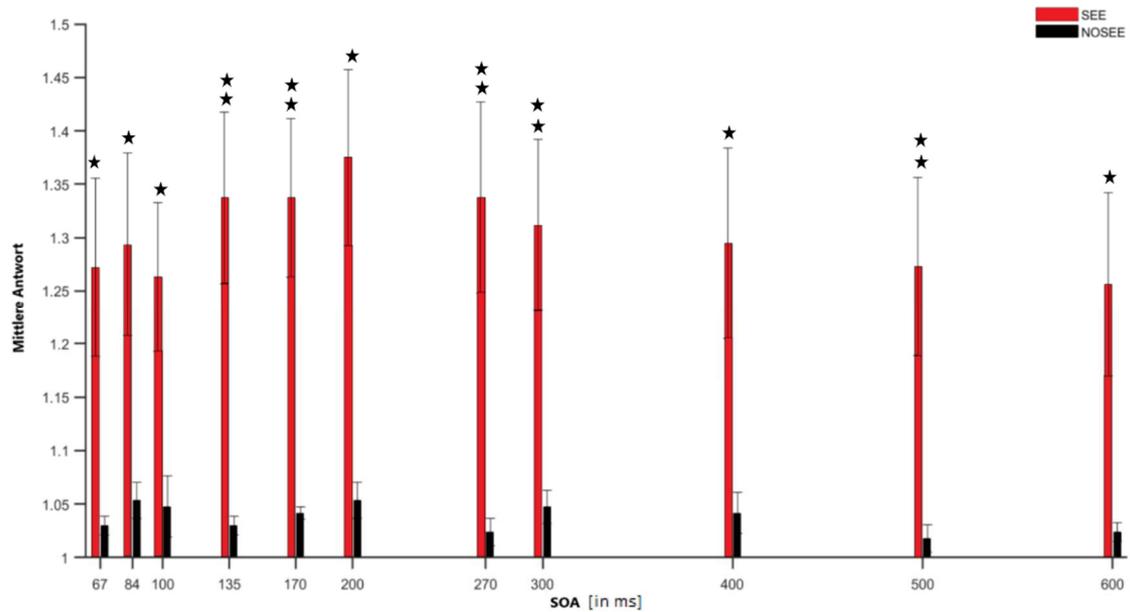


Abb. 5: Vergleich der mittleren Antwortraten der SEEer und NOSEEer der Parkinsongruppe im OFF und im ON

Vergleich der mittleren Antwortraten bezüglich der Wahrnehmung der Anzahl visueller Stimuli bei der Bedingung tvt gemittelt über alle Trials der SEEer (rot) und NOSEEer (schwarz) der Parkinsongruppe in Abhängigkeit von den einzelnen SOAs. Antwortraten sind als Mittelwert +/- Standardabweichung gezeigt.

★ : $p < 0,05$; ★ ★ : $p < 0,01$

A) Im OFF.

B) Im ON.

[ms: Millisekunden]

Tabelle 4: Vergleich der mittleren Antwortraten der *SEEr* und *NOSEEr* der Kontrollgruppe im 1. Durchgang

Verglichen wurden jeweils die Antwortraten der korrespondierenden SOAs.

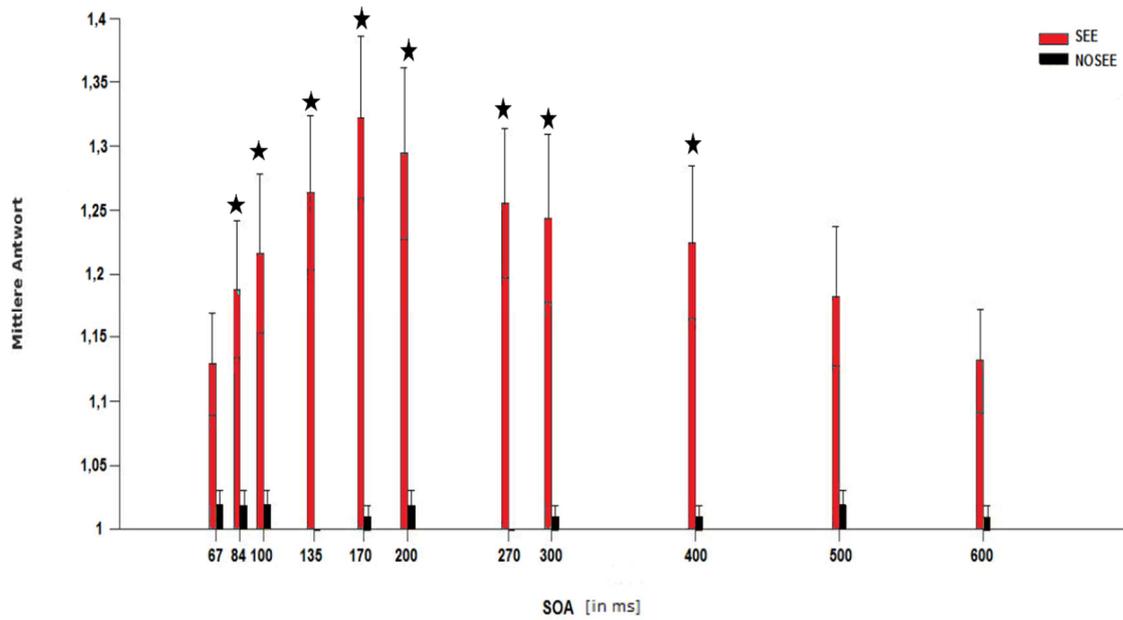
SOA	67	84	100	135	170	200	270	300	400	500	600
p-Wert (unkorrigiert)	0,20	0,04	0,03	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,05	0,09

Tabelle 5: Vergleich der der mittleren Antwortraten der *SEEr* und *NOSEEr* der Kontrollgruppe im 2. Durchgang

Verglichen wurden jeweils die Antwortraten der korrespondierenden SOAs.

SOA	67	84	100	135	170	200	270	300	400	500	600
p-Wert (unkorrigiert)	0,08	0,08	0,30	0,04	0,07	0,05	0,01	0,047	0,90	0,90	0,45

A) SEEer vs. NOSEEer der Kontrollgruppe im 1. Durchgang



B) SEEer vs. NOSEEer der Kontrollgruppe im 2. Durchgang

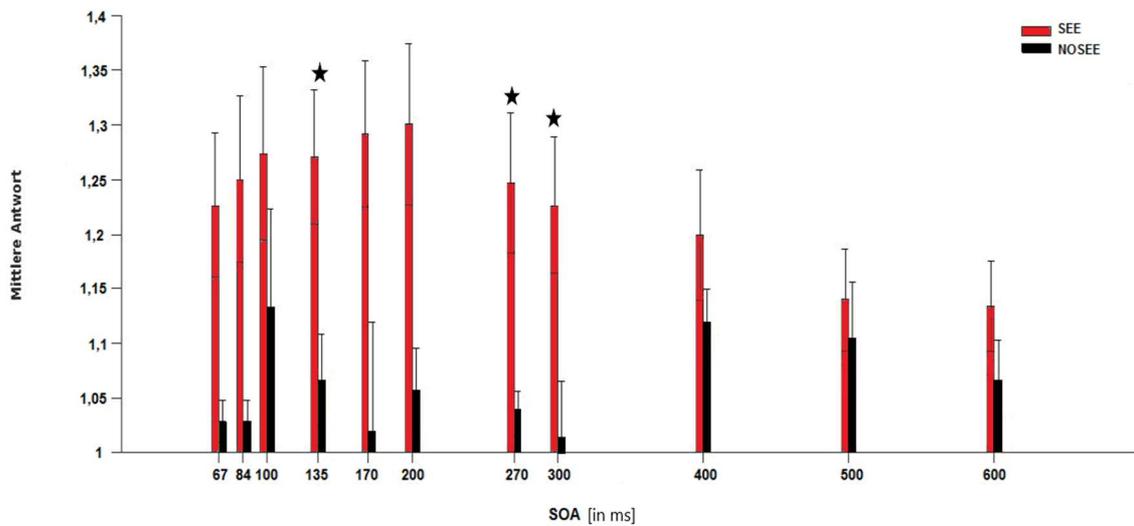


Abb. 6: Vergleich der mittleren Antwortraten der SEEer und NOSEEer der Kontrollgruppe im 1. und 2. Durchgang

Vergleich der mittleren Antwortraten bezüglich der Wahrnehmung der Anzahl visueller Stimuli bei der Bedingung tvt gemittelte Trials der SEEer (rot) und NOSEEer (schwarz) der Kontrollgruppe in Abhängigkeit von den einzelnen SOAs. Antwortraten sind als Mittelwert +/- Standardabweichung gezeigt.

★ : $p < 0,05$

A) 1. Durchgang

B) 2. Durchgang

[ms: Millisekunden]

3.3 SEEer der Parkinsongruppe

Im folgenden Abschnitt sind die Ergebnisse der Parkinsongruppe dargestellt. Die statistischen Tests wurden für *SEEer* und *NOSEEer* getrennt durchgeführt. Um den Effekt der L-Dopa-Gabe auf die Wahrnehmung der *DFI* zu untersuchen, erfolgte für beide Gruppen ein Vergleich von *OFF* und *ON*.

Hier werden zunächst die Ergebnisse der *SEEer*-Gruppe dargestellt. Diese Teilnehmenden nahmen die *DFI* im *OFF* in mindestens einem *SOA* in > 20 % oder in mindestens zwei *SOAs* in > 10 % der Trials wahr.

3.3.1 OFF

Im *OFF* zeigte die Parkinsongruppe im Mittel bei kurzen *SOAs* bis 100 ms nur eine geringe Wahrnehmungsrate der *DFI* bis 15 % der Trials.

Ab 135 ms stieg die Rate der Wahrnehmung auf 25 -34 % an. Der Maximalwert von 34 % wurde bei 270 ms erreicht. Danach fiel die Rate der Wahrnehmung bis auf 20 % bei 600 ms ab (s. Abb 7.). Im Friedman-Test ergab sich ein signifikanter Einfluss der *SOAs* auf die Wahrnehmung der *DFI* ($p < 0,01$; $\chi^2(10) = 36,13$).

3.3.2 ON

Im *ON* zeigte die Parkinsongruppe im Mittel bei kurzen *SOAs* bis 100 ms eine Wahrnehmungsrate der *DFI* in bis zu 29 % der Trials. Der Maximalwert von 37 % wurde bei 200 ms erreicht. Danach fiel die Rate der Wahrnehmung bis auf 25 % bei 600 ms ab (s. Abb.). Im Friedman-Test ergab sich hier kein signifikanter Einfluss der *SOAs* mehr auf die Wahrnehmung der *DFI* ($p = 0,39$; $\chi^2(10) = 10,56$).

3.3.3 Vergleich OFF und ON

Nach Erreichen eines *ON*-Zustandes durch dopaminerge Medikation zeigte sich im Vergleich zum *OFF*-Zustand für die *SOAs* 67, 100 und 135 ms ein signifikanter Unterschied (67 ms: $p = 0,02$, $W = 5$; 100ms: $p = 0,04$, $W = 7,5$; 135 ms: $p = 0,04$, $W = 13,5$; bei allen anderen *SOAs*: $p > 0,05$, s. Tabelle 8). Nach Durchführen der Bonferroni-Korrektur fand sich für keinen *SOA* ein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

Tabelle 6: Vergleich der mittleren Antwortraten der *SEEs* der Parkinsongruppe im *OFF* und *ON*

Verglichen wurden jeweils die Antwortraten der korrespondierenden SOAs.

SOA	67	84	100	135	170	200	270	300	400	500	600
p-Wert (unkorrigiert)	0,02	0,07	0,02	0,04	0,66	0,37	0,74	0,66	0,68	0,79	0,40

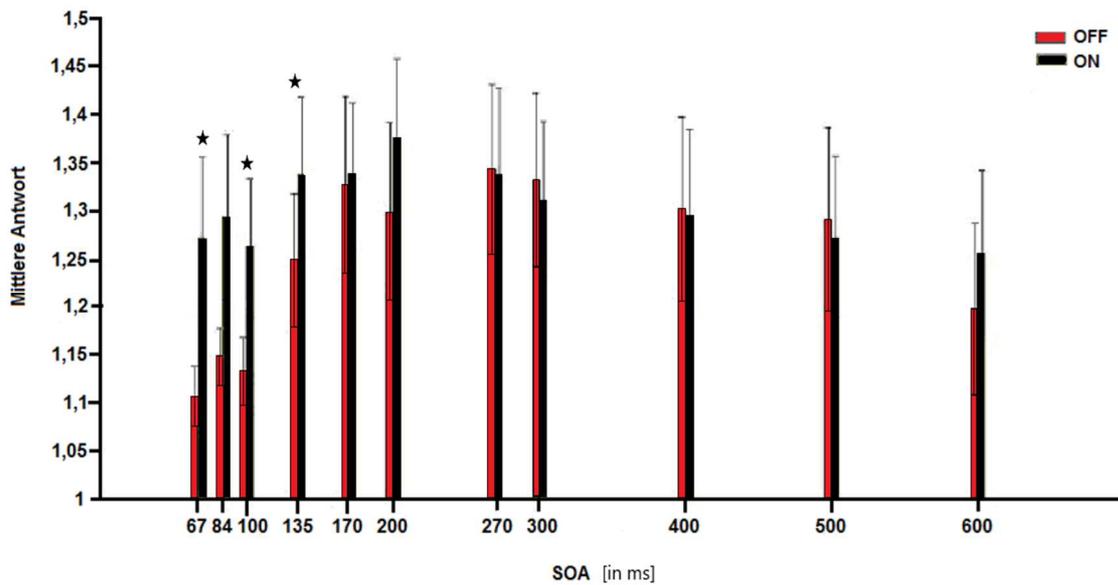


Abb. 7: Vergleich der mittleren Antwortraten im *OFF* und *ON* der *SEEs* der Parkinsongruppe

Vergleich der mittleren Antwortraten bezüglich der Wahrnehmung der Anzahl visueller Stimuli bei der Bedingung tvf in *OFF* (rot) und *ON* (schwarz) der *SEEs* der Parkinsongruppe in Abhängigkeit von den einzelnen SOAs. Antwortraten sind als Mittelwert +/- Standardabweichung gezeigt.

★ : $p < 0,05$

[ms: Millisekunden]

3.4 NOSEER der Parkinsongruppe

Im Folgenden werden die Ergebnisse der *NOSEER* der Parkinsongruppe dargestellt. Diese Teilnehmenden nahmen die *DFI* weder in mindestens einem *SOA* in > 20 % der Trials noch in mindestens zwei *SOAs* in > 10 % der Trials wahr.

3.4.1 OFF

Bei den *NOSEER*ern lagen die Mittelwerte der Wahrnehmungsraten im *OFF* zwischen 1 % bei *SOAs* bis 100 ms und dem Maximalwert von 5 % bei 400 ms. Im Friedman-Test ergab sich kein signifikanter Einfluss der *SOAs* auf die Wahrnehmung der *DFI* ($p = 0,31$; $\chi^2(10) = 11,7$).

3.4.2 ON

Bei den *NOSEER*ern lagen die Mittelwerte der Wahrnehmungsraten im *ON* zwischen 3 % bei *SOAs* bis 84 ms und dem Maximalwert von 5 %, der bei 100 ms erreicht wurde. Im Friedman-Test ergab sich kein signifikanter Einfluss der *SOAs* auf die Wahrnehmung der *DFI* ($p = 0,32$; $\chi^2(10) = 11,45$).

3.4.3 Vergleich OFF und ON

Es zeigte sich für keinen *SOA* ein signifikanter Unterschied zwischen *OFF* und *ON* ($p > 0,05$; s. Tabelle 9 und Abb. 8).

Tabelle 7: Vergleich der mittleren Antwortraten der *NOSEER* der Parkinsongruppe im *OFF* und *ON*
Verglichen wurden jeweils die Antwortraten der korrespondierenden *SOAs*.

<i>SOA</i>	67	84	100	135	170	200	270	300	400	500	600
p-Wert (unkorrigiert)	0,38	0,09	0,50	0,67	0,13	0,38	1	0,75	1	0,31	1

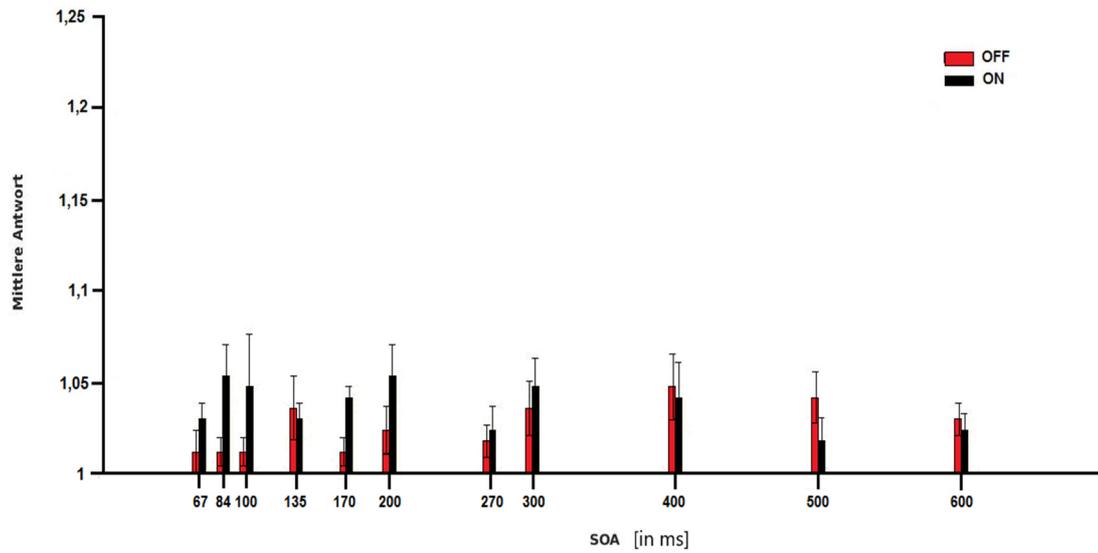


Abb. 8: Vergleich der mittleren Antwortraten der *NOSEER* der Parkinsongruppe im *OFF* und *ON*
 Vergleich der mittleren Antwortraten bezüglich der Wahrnehmung der Anzahl visueller Stimuli bei der Bedingung tvf in *OFF* (rot) und *ON* (schwarz) der *NOSEER* der Parkinsongruppe in Abhängigkeit von den einzelnen SOAs. Antwortraten sind als Mittelwert +/- Standardabweichung gezeigt.
 Keine signifikanten Unterschiede, $p > 0,05$.
 [ms: Millisekunden]

3.5 SEEer der Kontrollgruppe

Für jeden Teilnehmenden mit Morbus Parkinson gab es einen nach Geschlecht, Alter, Händigkeit und Bildungsstand gematchten, neurologisch gesunden Kontrollteilnehmenden. Da im Verlauf zwei Teilnehmende mit Morbus Parkinson und ein Teilnehmender aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen werden mussten (s. Material und Methoden 2.1), die zugehörigen Kontroll- bzw. Parkinsondaten aber schon vorlagen, ergibt sich eine um eine Person größere Kontrollgruppe.

Auch in der Kontrollgruppe fanden sich nach den gleichen Kriterien wie bei der Parkinsongruppe *SEEer* ($n = 17$) und *NOSEEer* ($n = 5$). Die Einteilung in *SEEer* und *NOSEEer* richtete sich nur nach den Ergebnissen der jeweiligen Kontrollteilnehmenden und entsprach dabei nicht unbedingt der Einteilung der zugehörigen Teilnehmenden der Parkinsongruppe.

In einem Fall war der Parkinsonproband ein *SEEer* und der entsprechende Kontrollproband ein *NOSEEer*, in zwei Fällen waren die Parkinsonprobanden *NOSEEer* und die entsprechenden Kontrollprobanden *SEEer*. Ansonsten entsprachen die Gruppenzuteilungen der jeweils gematchten Teilnehmenden einander.

Bei der zusätzlichen Kontrollprobandin handelte es sich um eine *NOSEEerin*.

Da bei der Kontrollgruppe keine Medikamentengabe erfolgte, wurde die Messung zweimal in gleicher Weise durchgeführt (1. und 2. Durchgang). Dabei entsprach der 1. Durchgang dem *OFF*, da der Ablauf wie bei der Parkinsongruppe noch unbekannt war, und der 2. Durchgang dem *ON* der Parkinsongruppe, da hier bei beiden der Ablauf bekannt war, sodass ein etwaiger Lerneffekt in beiden Gruppen gleichermaßen zu erwarten war und auftretende Unterschiede somit auf die Parkinsonerkrankung zurückgeführt werden konnten.

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der *SEEer* dargestellt.

3.5.1 1. Durchgang

Im 1. Durchgang fanden sich bei den *SEEern* der Kontrollgruppe bei *SOAs* bis 100 ms Wahrnehmungsraten zwischen 13 und 22 % (Abb. 9). Der Maximalwert von 32 % wurde bei 170 ms erreicht. Danach fiel die Rate bis auf 13 % bei 600 ms ab. Im Friedman-Test ergab sich ein signifikanter Einfluss der *SOAs* auf die Wahrnehmung der *DFI* ($p < 0,01$; $\chi^2(10) = 45,19$).

3.5.2 2. Durchgang

Im 2. Durchgang fanden sich bei den *SEEs* der Kontrollgruppe bei *SOAs* bis 100 ms Wahrnehmungsraten zwischen 23 und 27 % (Abb. 9). Der Maximalwert von 30 % wurde bei 200 ms erreicht. Danach fiel die Rate bis auf 15 % bei 600 ms ab. Im Friedman-Test ergab sich ein signifikanter Einfluss der *SOAs* auf die Wahrnehmung der *DFI* ($p = 0,01$; $\chi^2(10) = 23,15$).

3.5.3 Vergleich von 1. und 2. Durchgang

Es zeigte sich für keinen *SOA* ein signifikanter Unterschied zwischen 1. und 2. Durchgang ($p > 0,05$; s. Tabelle 10).

Tabelle 8: Vergleich der mittleren Antwortraten der *SEEs* der Kontrollgruppe im 1. und 2. Durchgang

Verglichen wurden jeweils die Antwortraten der korrespondierenden *SOAs*.

<i>SOA</i>	67	84	100	135	170	200	270	300	400	500	600
p-Wert (unkorrigiert)	0,31	0,44	0,33	0,87	0,82	0,78	0,59	0,94	1	0,59	0,24

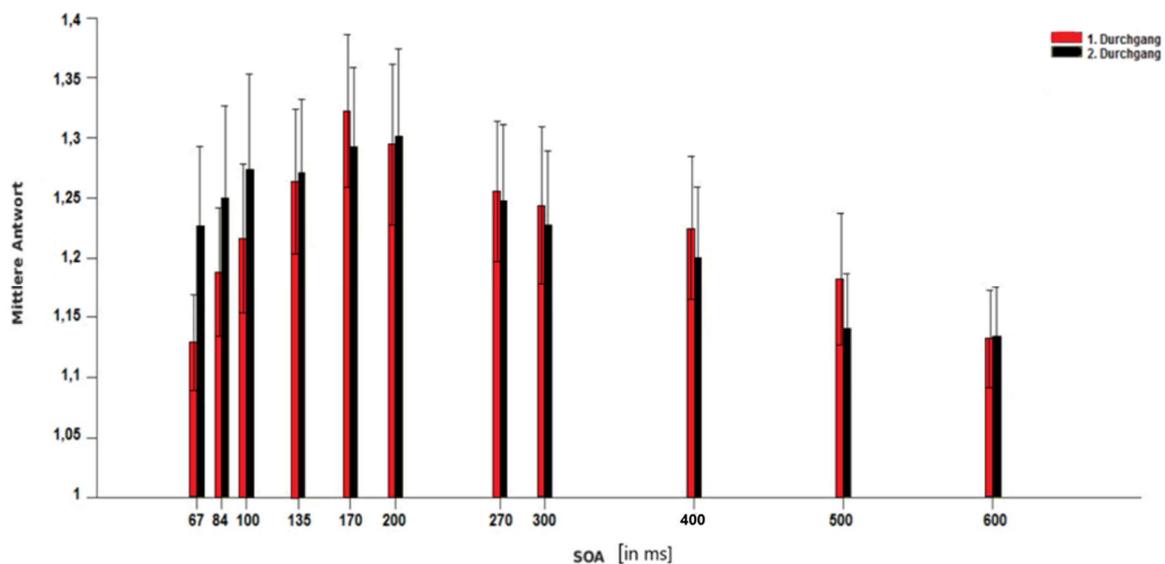


Abb. 9: Vergleich der mittleren Antwortraten der *SEEs* der Kontrollgruppe im 1. und 2. Durchgang

Vergleich der mittleren Antwortraten bezüglich der Wahrnehmung der Anzahl visueller Stimuli bei der Bedingung *tvt* im 1. (rot) und 2. (schwarz) Durchgang der *SEEs* der Kontrollgruppe in Abhängigkeit von den einzelnen *SOAs*. Antwortraten sind als Mittelwert +/- Standardabweichung gezeigt.

Keine signifikanten Unterschiede, $p > 0,05$. [ms: Millisekunden]

3.6 NOSEER der Kontrollgruppe

Im nächsten Abschnitt werden die Ergebnisse der *NOSEER* der Kontrollgruppe beschrieben. Die Einteilungskriterien waren die gleichen wie in der Parkinsongruppe.

3.6.1 1. Durchgang

Im 1. Durchgang fanden sich bei den *NOSEERN* bei kurzen *SOAs* bis 100 ms Wahrnehmungsraten von 2 %, was dem Maximalwert entsprach (s. Abb. 10). Bei 135 und 270 ms erfolgte keine Wahrnehmung der *DFI*. Im Friedman-Test ergab sich kein signifikanter Einfluss der *SOAs* auf die Wahrnehmung der *DFI* (p -Wert = 0,70; $\chi^2(10) = 7,23$).

3.6.2 2. Durchgang

Im 2. Durchgang fanden sich bei den *NOSEERN* bei den kurzen *SOAs* bis 100 ms Wahrnehmungsraten zwischen 2 und 13 % (s. Abb. 10). Der Maximalwert von 13 % wurde bei *SOA* 100 ms erreicht. Im Friedman-Test ergab sich ein signifikanter Einfluss der *SOAs* auf die Wahrnehmung der *DFI* ($p = 0,04$; $\chi^2(10) = 18,66$).

3.6.3 Vergleich 1. und 2. Durchgang

Es zeigte sich für keinen *SOA* ein signifikanter Unterschied zwischen 1. und 2. Durchgang ($p > 0,05$; s. Tabelle 11).

Tabelle 9: Vergleich der mittleren Antwortraten der *NOSEER* der Kontrollgruppe im 1. und 2. Durchgang

Verglichen wurden jeweils die Antwortraten der korrespondierenden SOAs.

<i>SOA</i>	67	84	100	135	170	200	270	300	400	500	600
p-Wert (unkorrigiert)	1	1	0,50	0,50	1	0,75	0,25	1	0,13	0,25	0,50

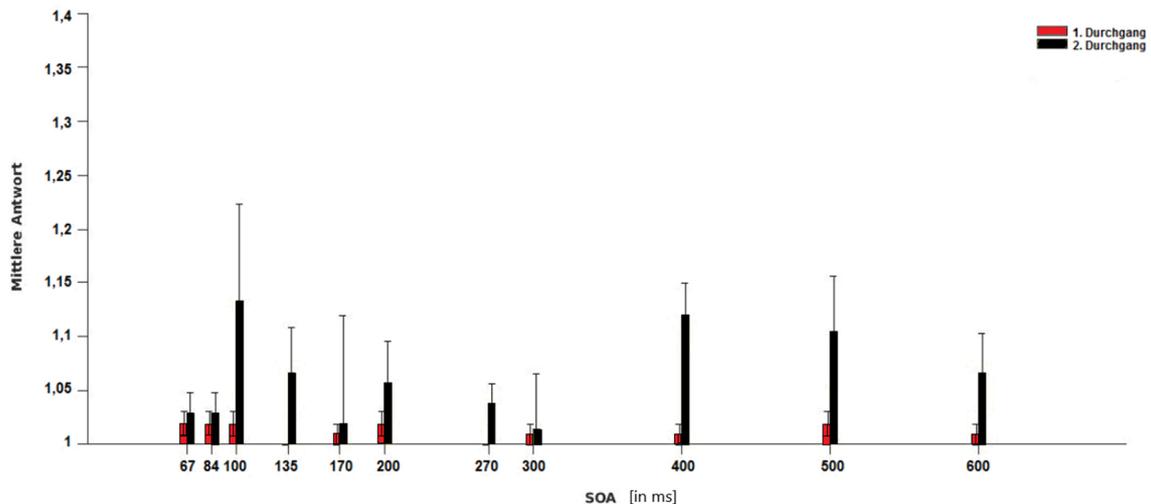


Abb. 10: Vergleich der mittleren Antwortraten der *NOSEEr* der Kontrollgruppe im 1. und 2. Durchgang

Vergleich der mittleren Antwortraten bezüglich der Wahrnehmung der Anzahl visueller Stimuli bei der Bedingung *tvt* in 1. (rot) und 2. (schwarz) Durchgang der *NOSEEr* der Kontrollgruppe in Abhängigkeit von den einzelnen *SOAs*. Antwortraten sind als Mittelwert +/- Standardabweichung gezeigt.

Keine signifikanten Unterschiede, $p > 0,05$.

[ms: Millisekunden]

3.7 Vergleich der *SEEr* von Parkinson- und Kontrollgruppe

Im folgenden Abschnitt wurde der Vergleich zwischen Parkinson- und Kontrollgruppe vorgenommen. Die statistischen Tests wurden für *SEEr* und *NOSEEr* getrennt durchgeführt. Um den Effekt der L-Dopa-Gabe auf die Wahrnehmung der *DFI* zu untersuchen, erfolgte für beide Gruppen ein Vergleich von *OFF* mit dem 1. Durchgang der Kontrollgruppe und *ON* mit dem 2. Durchgang der Kontrollgruppe.

Als erstes werden hier die Ergebnisse der *SEEr* dargestellt.

3.7.1 Vergleich von *OFF* und 1. Durchgang

Beim Vergleich zwischen dem *OFF* der *SEEr* der Parkinsongruppe und dem entsprechenden 1. Durchgang der *SEEr* der Kontrollgruppe zeigte sich in beiden Gruppen eine Wahrnehmung der *DFI* zwischen 15 % und 20 % bei kurzen *SOAs* und eine erhaltene Wahrnehmung bis 600 ms mit einem Gipfel zwischen 170 und 270 ms.

Beim Vergleich der Wahrnehmung der *DFI* der korrespondierenden *SOAs* der Parkinson- und der Kontrollgruppe zeigte sich für keinen *SOA* ein signifikanter Unterschied zwischen

dem *OFF* der Parkinsongruppe und dem 1. Durchgang der Kontrollgruppe der *SEEs* ($p > 0,1$; s. Tabelle 12 und Abb. 11).

Tabelle 10: Vergleich der mittleren Antwortraten der *SEEs* der Parkinson- und der Kontrollgruppe (*OFF* vs. 1. Durchgang)

Verglichen wurden jeweils die Antwortraten der korrespondierenden SOAs.

SOA	67	84	100	135	170	200	270	300	400	500	600
p-Wert (unkorrigiert)	0,87	0,74	0,70	0,95	0,82	0,98	0,24	0,16	0,33	0,22	0,77

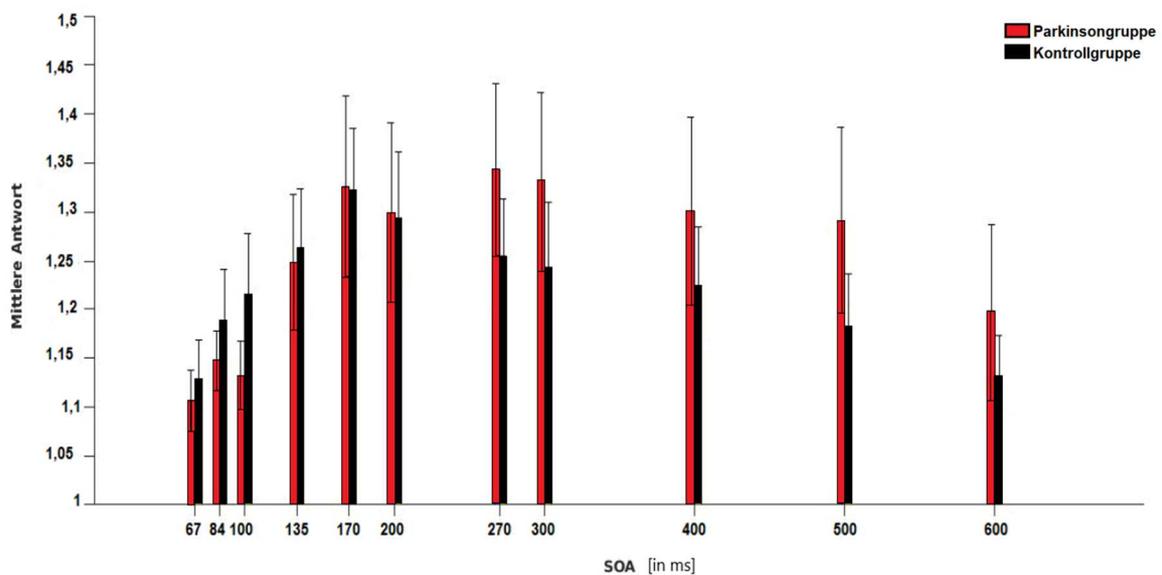


Abb. 11: Vergleich der mittleren Antwortraten der *SEEs* der Parkinson- und der Kontrollgruppe (*OFF* vs. 1. Durchgang)

*Vergleich der mittleren Antwortraten bezüglich der Wahrnehmung der Anzahl visueller Stimuli bei der Bedingung tvt der *SEEs* der Parkinson- und der Kontrollgruppe im *OFF* (rot) und im 1. Durchgang (schwarz) in Abhängigkeit von den einzelnen SOAs. Antwortraten sind als Mittelwert +/- Standardabweichung gezeigt.*

Keine signifikanten Unterschiede, $p > 0,05$.

[ms: Millisekunden]

3.7.2 Vergleich von ON und 2. Durchgang

Beim Vergleich zwischen dem ON der SEEer der Parkinsongruppe und dem entsprechenden 2. Durchgang der SEEer der Kontrollgruppe zeigte sich in beiden Gruppen das Maximum der Wahrnehmung beim SOA vom 200 ms.

Bezüglich der Wahrnehmung der DFI der korrespondierenden SOAs der Parkinson- und der Kontrollgruppe zeigte sich für keinen SOA ein signifikanter Unterschied zwischen dem ON der Parkinsongruppe und dem 2. Durchgang der Kontrollgruppe der SEEer ($p > 0,1$; s. Tabelle 13 und Abb. 12).

Tabelle 11: Vergleich der mittleren Antwortraten der SEEer der Parkinson- und der Kontrollgruppe (ON vs. 2. Durchgang)

Verglichen wurden jeweils die Antwortraten der korrespondierenden SOAs.

SOA	67	84	100	135	170	200	270	300	400	500	600
p-Wert (unkorrigiert)	0,53	0,37	0,59	0,45	0,51	0,46	0,38	0,18	0,48	0,15	0,35

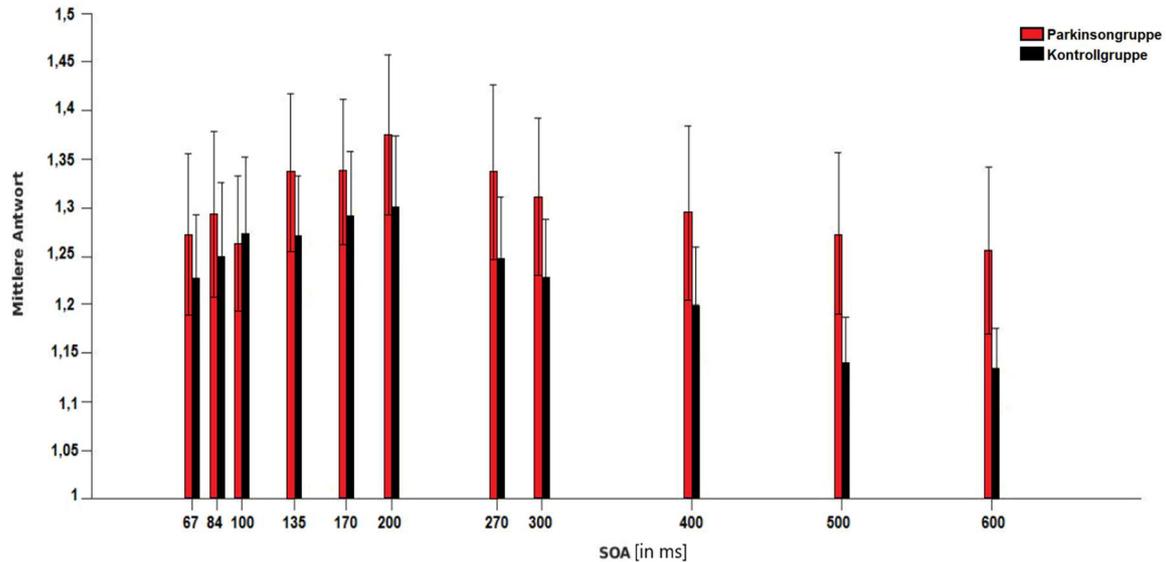


Abb. 12: Vergleich der mittleren Antwortraten der SEEer der Parkinson- und der Kontrollgruppe (ON vs. 2. Durchgang)

Vergleich der mittleren Antwortraten bezüglich der Wahrnehmung der Anzahl visueller Stimuli bei der Bedingung tvt der SEEer der Parkinson- und der Kontrollgruppe im ON (rot) und im 2. Durchgang (schwarz) in Abhängigkeit von den einzelnen SOAs. Antwortraten sind als Mittelwert +/- Standardabweichung gezeigt.

Keine signifikanten Unterschiede, $p > 0,05$.

[ms: Millisekunden]

3.8 Vergleich der NOSEER von Parkinson- und Kontrollgruppe

In diesem Abschnitt wird der Vergleich der NOSEER der Parkinson- und der Kontrollgruppe dargestellt. Dabei wurden jeweils *OFF* und 1. Durchgang sowie *ON* und 2. Durchgang miteinander verglichen.

3.8.1 Vergleich von OFF und 1. Durchgang

Beim Vergleich der korrespondierenden SOAs zwischen dem *OFF* der NOSEER der Parkinsongruppe und dem entsprechenden 1. Durchgang der NOSEER der Kontrollgruppe zeigte sich für keinen SOA ein signifikanter Unterschied zwischen dem *OFF* der Parkinsongruppe und dem 1. Durchgang der Kontrollgruppe der NOSEER ($p > 0,05$; s. Tabelle 14 und Abb. 13).

Tabelle 12: Vergleich der mittleren Antwortraten der NOSEER der Parkinson- und der Kontrollgruppe (OFF vs. 1. Durchgang)

Verglichen wurden jeweils die Antwortraten der korrespondierenden SOAs.

SOA	67	84	100	135	170	200	270	300	400	500	600
p-Wert (unkorrigiert)	0,63	1	1	0,39	1	1	0,39	0,41	0,2	0,48	0,36

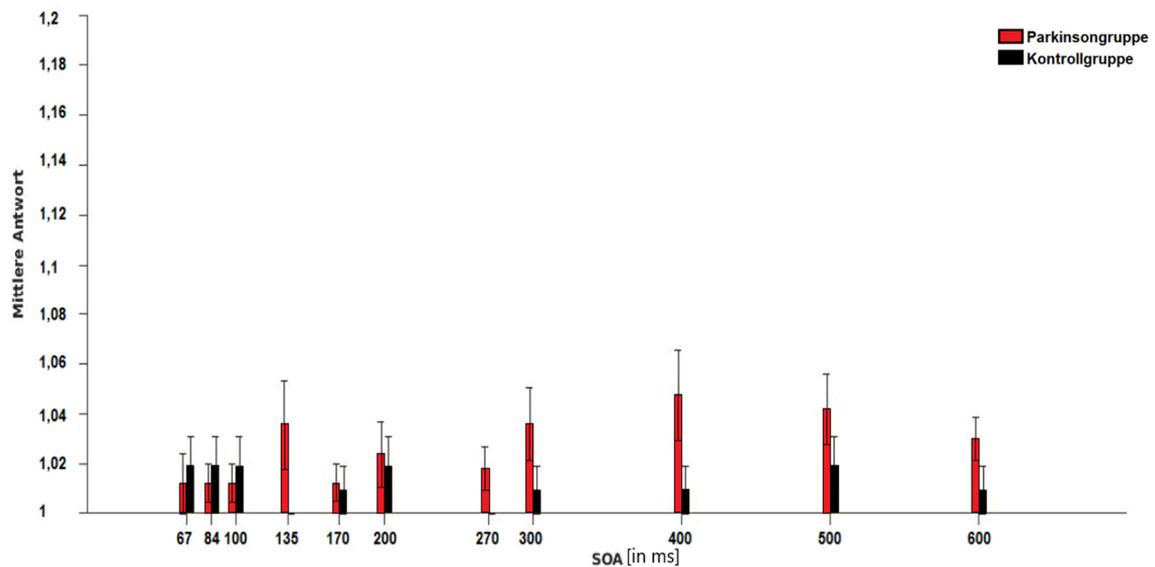


Abb. 13: Vergleich der mittleren Antwortraten der *NOSEE*er der Parkinson- und der Kontrollgruppe (*OFF* vs. 1. Durchgang)

Vergleich der mittleren Antwortraten bezüglich der Wahrnehmung der Anzahl visueller Stimuli bei der Bedingung *tv* der *NOSEE*er der Parkinson- und der Kontrollgruppe im *OFF* (rot) und im 1. Durchgang (schwarz) in Abhängigkeit von den einzelnen *SOAs*. Antwortraten sind als Mittelwert +/- Standardabweichung gezeigt.

Keine signifikanten Unterschiede, $p > 0,05$.

[ms: Millisekunden]

3.8.2 Vergleich von *ON* und 2. Durchgang

Beim Vergleich der korrespondierenden *SOAs* zwischen dem *ON* der *NOSEE*er der Parkinsongruppe und dem entsprechenden 2. Durchgang der *NOSEE*er der Kontrollgruppe zeigte sich für keinen *SOA* ein signifikanter Unterschied zwischen dem *ON* der Parkinsongruppe und dem 2. Durchgang der Kontrollgruppe der *NOSEE*er ($p > 0,05$; s. Tabelle 15 und Abb. 14).

Tabelle 13: Vergleich der mittleren Antwortraten der *NOSEE*er der Parkinson- und der Kontrollgruppe (*ON* vs. 2. Durchgang)

Verglichen wurden jeweils die Antwortraten der korrespondierenden *SOAs*.

<i>SOA</i>	67	84	100	135	170	200	270	300	400	500	600
p-Wert (unkorrigiert)	0,83	0,38	0,56	0,97	0,66	0,73	0,69	0,76	0,06	0,07	0,43

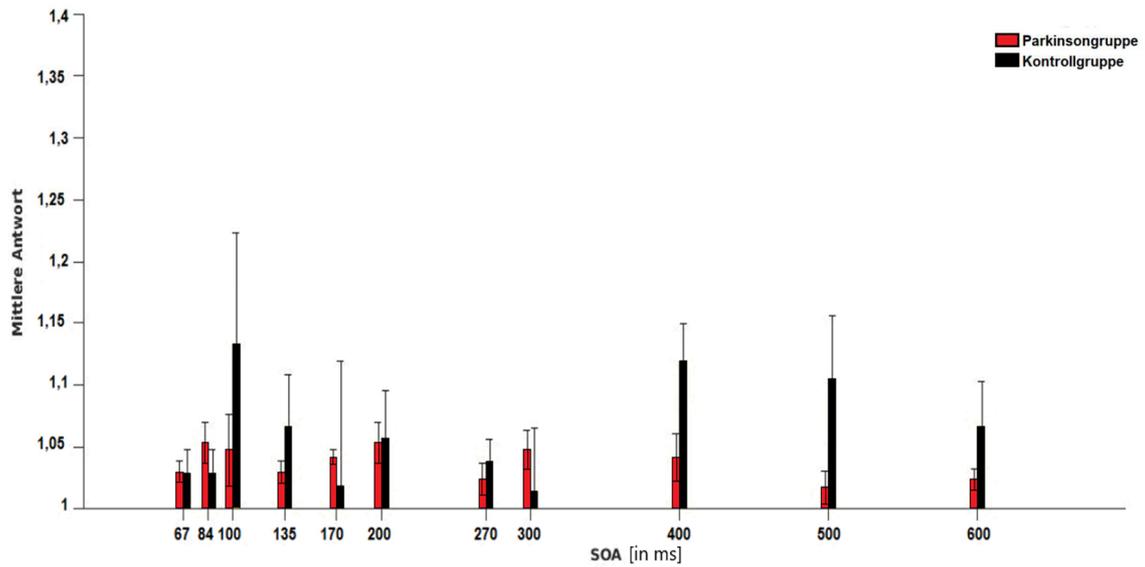


Abb. 14: Vergleich der mittleren Antwortraten der *NOSEE*er der Parkinson- und der Kontrollgruppe (*ON* vs. 2. Durchgang)

Vergleich der mittleren Antwortraten bezüglich der Wahrnehmung der Anzahl visueller Stimuli bei der Bedingung *tvt* der *NOSEE*er der Parkinson- und der Kontrollgruppe im *ON* (rot) und im 2. Durchgang (schwarz) in Abhängigkeit von den einzelnen SOAs. Antwortraten sind als Mittelwert +/- Standardabweichung gezeigt.

Keine signifikanten Unterschiede, $p > 0,05$.

[ms: Millisekunden]

4 Diskussion

4.1 Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wahrnehmung der *DFI* (*Double Flash Illusion*) bei Teilnehmenden mit Morbus Parkinson im *OFF* (d.h. nach zwölfstündigem Pausieren der Parkinsonmedikamente) und *ON* (mit dopaminerger Medikation, hier Madopar LT) im Vergleich zur Wahrnehmung der *DFI* in einer gematchten, neurologisch gesunden Kontrollgruppe untersucht.

Bei dem Phänomen der *DFI* kann die subjektive Wahrnehmung der gleichen physikalischen Reizkombination (tvt) eines visuellen Stimulus (v) zwischen zwei taktilen Stimuli (t und t) objektiv korrekt als ein visueller Stimulus oder objektiv falsch als zwei visuelle Stimuli wahrgenommen werden. Dabei kann die Wahrnehmung auch bei derselben Versuchsperson von Trial zu Trial zwischen Wahrnehmung und Nicht-Wahrnehmung der *DFI* variieren (Shams *et al.* 2000; Lange *et al.* 2011). Die *DFI* stellt durch diese unterschiedlichen Wahrnehmungsformen derselben physikalischen Kombinationen von Reizen verschiedener Modalitäten einen Weg dar, die multimodale Wahrnehmung und die Integration multimodaler Stimuli zu untersuchen (Hirst *et al.* 2020).

Untersuchungen von Artieda *et al.* (1992) haben gezeigt, dass Morbus-Parkinson-Erkrankte einen größeren zeitlichen Abstand zwischen zwei unimodalen Stimuli benötigen als Gesunde, um diese Stimuli diskriminieren zu können.

Aufbauend darauf sollte nun festgestellt werden, ob sich diese veränderte zeitliche Diskrimination auch auf die multimodale Wahrnehmung bei Morbus-Parkinson-Erkrankten erstreckt.

Weiterhin wurde die Verbesserung der taktilen Wahrnehmung zu nahezu normalen Werten durch einen medikamentösen Ausgleich des Dopaminmangels beschrieben (Nelson *et al.* 2012).

Daher wurde darüber hinaus in der vorliegenden Arbeit auch untersucht, welchen Einfluss eine medikamentöse Therapie mit L-Dopa (Levo-Dihydroxy-Phenylalanin) auf die Wahrnehmung der *DFI* hat. Anhand der gesunden Kontrollgruppe sollten Unterschiede zwischen dieser und Teilnehmenden mit Morbus Parkinson erkannt werden.

Die Ergebnisse zeigten, dass die *DFI* nur von einem Teil der Teilnehmenden wahrgenommen wurde (nachfolgend *SEE*er genannt), während der andere Teil die *DFI* nicht wahrnahm (*NOSEE*er). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Wahrnehmung der *DFI* (unkorrigierte p-Werte) bei den *SEE*ern der Parkinsongruppe zwischen *OFF* und *ON*

für die *SOAs* (*stimulus onset asynchrony*) 64, 100 und 135 ms. Nach Bonferroni-Korrektur für multiple Paarvergleiche lagen sämtliche *p*-Werte jedoch über dem Signifikanzniveau ($p > 0,05$). Darüber hinaus fand sich kein signifikanter Unterschied zu den *SEEs* der Kontrollgruppe. *SEEs* und *NOSEEs* unterschieden sich sowohl in der Parkinson- als auch in der Kontrollgruppe signifikant voneinander.

4.2 DFI-Wahrnehmung in Parkinson- und Kontrollgruppe

Im Folgenden soll zunächst eine Betrachtung der *SEEs* der Parkinsongruppe in *OFF* und *ON*, sowie im Anschluss ein Vergleich mit den *SEEs* der Kontrollgruppe im ersten und zweiten Durchgang erfolgen.

Sowohl in der Parkinson- als auch in der Kontrollgruppe fanden sich Teilnehmende, die die *DFI* nicht im geforderten Maße wahrnahmen, die von uns so genannten *NOSEEs*. Auf diese und den Vergleich mit den *SEEs* wird in darauffolgenden Abschnitten eingegangen werden.

4.2.1 SEEs der Parkinson- und der Kontrollgruppe

In Parkinson- und Kontrollgruppe fand sich eine geringe Wahrnehmung der *DFI* bei kurzen *SOAs* bis 100 ms mit Zunahme bei mittleren *SOAs* und eine abnehmende, aber weiterhin bestehende Wahrnehmung bis 600 ms im *OFF* bzw. im 1. Durchgang.

In der Parkinsongruppe kam es im *ON* zu einer signifikanten Zunahme der *DFI*-Wahrnehmung für kurze *SOAs* (< 100 ms, $p < 0,05$, unkorrigiert), während für längere *SOAs* (> 135 ms) kein signifikanter Unterschied sichtbar war ($p > 0,05$). Dieser Unterschied zwischen *OFF* und *ON* bezüglich der kurzen *SOAs* erwies sich konkret für die *SOAs* 67, 100 und 135 ms als signifikant (*p*-Wert $< 0,05$; unkorrigiert). Nach Bonferroni-Korrektur für multiple Paarvergleiche lagen jedoch die *p*-Werte für alle *SOAs* über dem Signifikanzniveau ($p > 0,05$).

In der Kontrollgruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen 1. und 2. Durchgang, sondern nur ein Trend bei den *SOAs* 67,84 und 100 ms hinsichtlich vermehrter Wahrnehmung der *DFI* ($p(67 \text{ ms}) = 0,31$, $p(84 \text{ ms}) = 0,44$, $p(100 \text{ ms}) = 0,33$; unkorrigiert). Weiterhin zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Wahrnehmung der *DFI* im Vergleich von *OFF* mit 1. Durchgang bzw. *ON* mit 2. Durchgang.

Bei der Beurteilung des **Einflusses von Morbus Parkinson und von L-Dopa** auf die Wahrnehmung der *DFI* in unserer Studie ist zu beachten, dass die Kontrollgruppe eine nicht signifikant unterschiedliche Wahrnehmung im Vergleich zur Parkinsongruppe zeigte.

Es bestand, wie in unserer zweiten Hypothese angenommen, zwar ein gewisser Einfluss der L-Dopa-Gabe auf die Wahrnehmung der *DFI* (signifikanter Unterschied zwischen *OFF* und *ON* bei kurzen *SOAs* aber kein signifikanter Unterschied zwischen 1. und 2. Durchgang), es scheinen in diesem Zusammenhang aber noch weitere Einflussfaktoren für die multimodale Wahrnehmung bedeutsam zu sein. Möglicherweise sind diese sogar bedeutsamer als die Parkinsonerkrankung oder die dopaminerge Medikation, in diesem Falle für die Wahrnehmung der *DFI* (kein signifikanter Unterschied zwischen Parkinson- und Kontrollgruppe).

Conte *et al.* (2013) konnten zeigen, dass es bei Morbus Parkinson zu vielfältigen Störungen der somatosensiblen Wahrnehmung kommt und dass die dopaminerge Denervation der Basalganglien bei der gestörten Integration dieser Reize eine entscheidende Rolle zu spielen scheint. Weiterhin wurde von ihnen über eine Verbesserung der Wahrnehmung durch dopaminerge Medikation berichtet.

Ein ähnlicher Effekt zeigt sich auch in der vorliegenden Arbeit in Form einer Angleichung der Wahrnehmung der *DFI* zwischen Parkinson- und Kontrollgruppe im *ON* bzw. 2. Durchgang.

Somit findet man auf der Seite der taktilen Wahrnehmung unter Dopaminmangel gestörte Regelkreise und bei Dopaminsubstitution eine Angleichung an die Werte Gesunder. Dies legt einen Einfluss dieser Netzwerke und von Dopamin auf die multimodale Integration und damit auch auf die *DFI* nahe.

In dieser Arbeit liegt zwar eine veränderte Wahrnehmungsrate der Parkinsongruppe im Vergleich zu vorhergehenden Untersuchungen an jungen Gesunden mit verminderter Wahrnehmung der *DFI* bei kurzen *SOAs* und vermehrter Wahrnehmung der *DFI* bei langen *SOAs* vor. Auch findet sich eine Modulation durch dopaminerge Medikation mit zusätzlicher Wahrnehmung der *DFI* bei kurzen *SOAs* und insgesamt eine Angleichung an die Wahrnehmungsraten der gesunden, gematchten Kontrollgruppe. Allerdings zeigen Parkinson- und Kontrollgruppe im Vergleich von *OFF* und 1. Durchgang keine signifikant unterschiedlichen Wahrnehmungsraten der *DFI*.

Diese Ergebnisse sind insofern widersprüchlich, als dass sie einerseits einen Einfluss von Dopamin in der Parkinsongruppe nahelegen, andererseits keinen signifikanten Unterschied

zwischen Parkinson- und Kontrollgruppe zeigen, wie er zu erwarten wäre, wäre Morbus Parkinson ein relevanter Einflussfaktor auf die *DFI*.

Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist, dass es einen weiteren Einflussfaktor auf die Wahrnehmung der *DFI* gibt, dessen Einfluss sowohl die Parkinson- als auch die Kontrollgruppe betrifft und stärker ist als der Einfluss von Morbus Parkinson und diesen Effekt somit maskiert.

Auf der Seite der visuellen Wahrnehmung zeigte sich ein Einfluss von L-Dopa auf die Reizverarbeitung bereits in der Retina. Dopaminerge Signaltransduktionswege sind in der Retina vor allem für die Übermittlung der kontraststarken Zapfensignale (Farbwahrnehmung) verantwortlich. Damit kommt es bei Dopaminmangel zu einem Überwiegen von Signalen aus dem Stäbchensystem (Hell-Dunkel-Wahrnehmung). Dies ist besonders ausgeprägt bei dunklen Lichtverhältnissen (Archibald *et al.* 2009). Es wäre denkbar, dass dieses Überwiegen des Stäbchensystems, und damit Betonung des Sehens bei Dunkelheit, bei Dopaminmangel (*OFF*) einen Einfluss auf die verminderte Wahrnehmung der *DFI* (und damit die der tatsächlichen Reizkombination entsprechende Wahrnehmung) bei kurzen *SOAs* und eine Steigerung der Wahrnehmungsrate im *ON* hat.

Weiterhin zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass Morbus-Parkinson-Erkrankte im Vergleich zu jüngeren Teilnehmenden aus vorhergehenden Studien in der Tat die *DFI* verstärkt bei längeren *SOAs* wahrnehmen, was zu den Untersuchungen von Artieda *et al.* (1992) zur unimodalen Wahrnehmung passt.

Allerdings fand sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Parkinson- und Kontrollgruppe.

Zusammenfassend weisen alle unsere Daten auf das Alter als weiteren Einflussfaktor für die Wahrnehmung der *DFI* hin.

Die Ergebnisse der Parkinsongruppe bezüglich des Einflusses von L-Dopa bestätigen zunächst die Hypothese auf Grundlage der Beobachtungen von Artieda *et al.* (1992), wonach die Wahrnehmungsrate der Parkinsongruppe nach L-Dopa-Einnahme zunehmen sollte.

Beim Vergleich der *SEEs* der Parkinsongruppe im *OFF* und *ON* zeigte sich für unkorrigierte Werte von p ein signifikanter Unterschied bei kurzen *SOAs* mit vermehrter Wahrnehmung im *ON*.

Demnach benötigen Morbus-Parkinson-Erkrankte im *OFF* längere zeitliche Abstände zwischen den Stimuli um die *DFI* wahrzunehmen und es kommt im *ON* zu einer vermehrten Wahrnehmung der *DFI* bei kurzen *SOAs*.

In der Kontrollgruppe fand sich hingegen erwartungsgemäß kein signifikanter Unterschied zwischen 1. und 2. Durchgang.

Es ist denkbar, dass dieser Effekt des Angleichens der *DFI*-Wahrnehmung - zumindest zum Teil - durch die Gabe von L-Dopa bedingt ist. Auch Conte et al. (2013) berichteten von einem Effekt von L-Dopa auf die zeitliche Diskrimination. Darüber hinaus unterschieden sich *ON* und 2. Durchgang nicht signifikant voneinander. Letzteres kann als Angleichen der Werte der Parkinsongruppe unter L-Dopa an die der Kontrollgruppe gedeutet werden. Einschränkend ist aber zu sagen, dass sich *OFF* und 1. Durchgang ebenfalls nicht signifikant voneinander unterschieden.

Diese Daten zeigen einen Trend dahingehend, dass es einen Einfluss von L-Dopa auf die multimodale Wahrnehmung bei Morbus-Parkinson-Erkrankten zu geben scheint.

Für die fehlende statistische Signifikanz nach Korrektur ist möglicherweise eine zu geringe Gruppengröße verantwortlich. Die Gruppengröße reduzierte sich ungeplant dadurch, dass sich ein Teil der Teilnehmenden als *NOSEER* herausstellte.

Von einer zu niedrigen Dosis von L-Dopa ist nicht auszugehen, da die Berechnung der Dosis nach einem standardisierten, anerkannten Verfahren erfolgte (Tomlinson et al. 2010).

Eine ausreichende Wirkung von L-Dopa ist darüber hinaus klinisch gegeben, da es bei allen bis auf zwei Teilnehmende der Parkinsongruppe nach der L-Dopa-Gabe zu einer Verbesserung des motorischen *UPDRS* (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) um 30 % oder mehr kam, was als gutes Ansprechen gilt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. 2016). Bei den beiden Ausnahmen (ein *SEER* und ein *NOSEER*) kam es unter L-Dopa zu einer leichten Überbeweglichkeit, sodass die subjektive und klinisch sichtbare Besserung formal nicht gänzlich im *UPDRS* abgebildet wurde.

Eine Erhöhung der L-Dopa-Dosis wäre daher nicht zielführend, da man darunter mit vermehrten Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Überbeweglichkeit rechnen müsste.

Im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung, in der ein standardisierter L-Dopa-Test verwendet wurde, wurde der *OFF*-Zustand bei Nelson et al. (2012) durch eine nächtliche Medikamentenpause erreicht. Für den *ON*-Zustand erschienen die Teilnehmenden an einem anderen Tag mit ihrer normalen Medikation. Es ist nicht spezifiziert, wie lang die Pause war und ob bei dem Test nur L-Dopa-Präparate zum Einsatz kamen oder beispielsweise auch Agonisten. Dies könnte sich ebenfalls auf die Wahrnehmung der *DFI* auswirken.

Zusammenfassend kann man bis hierher sagen, dass unsere Ergebnisse einen Einfluss von L-Dopa auf die Wahrnehmung der *DFI* nahelegen, auch wenn keine statistische Signifikanz erzielt wurde. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen von Conte *et al.* (2013) und Nelson *et al.* (2012), wonach es zu einer Normalisierung der Wahrnehmung zu fast normalen Werten unter L-Dopa-Einfluss kommt.

Der **Einfluss des Alters** könnte ebenfalls dafür von Bedeutung sein, bei welchen *SOAs* welche *DFI*-Wahrnehmung erfolgt, da sich in den vorliegenden Daten erhebliche Unterschiede zu den Ergebnissen früherer Untersuchungen mit jungen Gesunden finden.

Shams *et al.* (2002) zeigten für die akustisch induzierte *DFI*, dass das Zeitfenster zur Wahrnehmung der *DFI* bei jungen Gesunden (Alter zwischen 19 und 27 Jahren) ~ 0-115 ms beträgt. Ab *SOAs* von 70 ms begann bereits eine Abnahme der Wahrnehmung der *DFI*, bis 115 ms lag sie aber noch bei 23 %. Bei längeren *SOAs* nahm die Wahrnehmung bei jungen Gesunden fast bis auf null ab. Dazu passt, dass das Zeitfenster zur Integration multimodaler Stimuli im Säugetiergehirn ~ 100 ms beträgt (Meredith *et al.* 1987). Dieses Zeitfenster stimmt mit dem der Wahrnehmung der *DFI* bei jungen Gesunden überein.

McGovern *et al.* (2014) konnten in einer Untersuchung, in der sie die Wahrnehmung der *DFI* bei jungen (18-30 Jahre) und älteren (über 65 Jahre) Gesunden verglichen, zeigen, dass ältere Teilnehmende die *DFI* auch bei erheblich längeren *SOAs* (dort bis 400 ms) noch wahrnahmen. Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen sowohl der Parkinson- als auch der Kontrollgruppe, die *DFI*-Wahrnehmung noch bis zu unserem längsten *SOA* von 600 ms zeigten. McGovern *et al.* (2014) vermuteten aufgrund der Abnahme der Wahrnehmung der *DFI* bei längeren *SOAs* in ihren Daten weiterhin, dass auch ältere Teilnehmende bei ausreichend langen *SOAs* die *DFI* nicht mehr wahrnehmen. Dieser Trend zeichnet sich bei uns ebenfalls ab, auch wenn wir die Wahrnehmung der *DFI* bis zu unserem längsten *SOA* von 600 ms nachweisen konnten.

Diese erhaltene Wahrnehmung bis mindestens zu einem *SOA* von 600 ms ist konsistent mit unserer Hypothese und den Ergebnissen von Artieda *et al.* (1992), wonach Morbus-Parkinson-Erkrankte einen längeren zeitlichen Abstand benötigen, um unimodale Stimuli als getrennte Stimuli wahrzunehmen. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass dies auch bei der multimodalen Wahrnehmung der Fall ist, denn auch wenn es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Parkinson- und der Kontrollgruppe im *ON* bzw. 2. Durchgang gibt, zeigt sich ein Trend, wonach es in der Kontrollgruppe gerade bei diesen langen *SOAs* bereits zu einer geringeren Wahrnehmung der *DFI* kommt als in der Parkinsongruppe (25 %

im *ON* und 15 % im 2. Durchgang). Möglicherweise würde sich dieser Trend bei noch längeren *SOAs* weiter verstärken.

Die in beiden Gruppen deutliche Abweichung zu den Daten junger Gesunder weisen, ähnlich wie die Daten von McGovern *et al.* (2014), auf einen Einfluss des Alters der Teilnehmenden hin. Der nicht signifikante Unterschied zur gesunden, gematchten Kontrollgruppe, legt weiterhin nahe, dass das Alter ein bedeutenderer Einflussfaktor ist als die Erkrankung an Morbus Parkinson. Ein gewisser Einfluss von Morbus Parkinson und auch eine Modulation der Wahrnehmung durch L-Dopa sind aber aufgrund des signifikanten Unterschieds zwischen *OFF* und *ON* der *SEEs* der Parkinsongruppe anzunehmen. Dieser Effekt scheint jedoch deutlich schwächer zu sein als der Einfluss des Alters. Auf diese Weise würde der Effekt maskiert werden.

Chan *et al.* (2021) untersuchten die *DFI*-Wahrnehmung und die neuronale Aktivität während der Wahrnehmung in einer jungen und einer älteren Gruppe. Die älteren Teilnehmenden (mittleres Alter 67 Jahre) zeigten mehr *DFI*-Wahrnehmung als die jüngere Gruppe (mittleres Alter 27 Jahre) und dies verbunden mit vermehrter beta-Aktivität im Prästimulusbereich. Sie interpretierten ihre Ergebnisse dahingehend, dass ältere Menschen vermehrt auf im Laufe des Lebens gebildete geistige „Vorlagen“ zurückgreifen und vermehrt Reize unterschiedlicher Modalitäten integrieren, um eine mit dem Alter nachlassende Wahrnehmung für die einzelnen Modalitäten allein genommen zu kompensieren. Dabei kann es aber auch zur Integration irrelevanter Stimuli kommen, was die Wahrnehmung der *DFI* begünstigen könnte.

Um herauszufinden, ab welchem Alter sich das Zeitfenster zur Wahrnehmung der *DFI* verschiebt, müssten weitere Untersuchungen vorgenommen werden. Man könnte Menschen mit einer weiten Altersspanne (z.B. 18-70 Jahre) vergleichen um herauszufinden, ob es einen Altersbereich gibt, in dem sich die *DFI*-Wahrnehmung von kurzen zu langen *SOAs* verschiebt. Insbesondere der Altersbereich >30 Jahre und < 65 Jahre wäre hier von Interesse, da dieser in der Arbeit von McGovern nicht repräsentiert ist.

4.2.2 NOSEER der Parkinson- und der Kontrollgruppe

Sowohl in der Parkinson- als auch in der Kontrollgruppe fanden sich neben den Teilnehmenden, die die *DFI* im geforderten Maße wahrnahmen (*SEER*), Teilnehmende, die die *DFI* nicht oder kaum wahrnahmen (*NOSEER*; Definition s. Material und Methoden 2.4). Beim Vergleich von *SEERN* und *NOSEERN* in beiden Gruppen ist zu sehen, dass sie sich hinsichtlich Alter und Geschlechterverteilung und zusätzlich in der Parkinsongruppe hinsichtlich der Schwere der Parkinsonerkrankung (*OFF-UPDRS*), der motorischen Beeinträchtigung (Motorischer *OFF-UPDRS*) und des Ansprechens auf L-Dopa (*UPDRS*-Reduktion; s. Ergebnisse) nicht signifikant unterscheiden. Die *SEER* unterschieden sich von den *NOSEERN* ausschließlich durch die Wahrnehmung der *DFI*.

In bisherigen Arbeiten war in der Regel eine Wahrnehmungsrate von um 50 % für die einzelnen Teilnehmenden oder mehr beschrieben worden (Hirst *et al.* 2020; Keil 2020).

Das Vorliegen einer *NOSEER*-Gruppe wurde erstmals von Mishra *et al.* (2007) für junge Gesunde beschrieben. Der Versuchsaufbau dieser Untersuchung unterschied sich aber von dem des vorliegenden Experiments. Für alle Teilnehmenden wurden von Mishra *et al.* (2007) dieselben Reizstärken verwendet, wohingegen im vorliegenden Experiment sowohl die Stärke des visuellen als auch des taktilen Reizes individuell im *Staircaseverfahren* angepasst wurde (s. Material und Methoden 2.3.1), um ca. 50 % *DFI*-Wahrnehmung bei jedem Teilnehmenden zu erzielen.

Diese Einstellung auf einen Maximalwert von ca. 50 % *SEER*-Trials gelang bei den *NOSEERN* der Parkinson- und der Kontrollgruppe zwar während des *Staircaseverfahrens*, bei Übertragung auf den Hauptversuch kam es aber nicht zur erwarteten Wahrnehmungsrate. Daher ist von einer Veränderung der, am ehesten internen, Bedingungen der Teilnehmenden auszugehen. Hierzu können Müdigkeit oder eine besonders schnelle Adaptation an die Aufgabe gehören.

Im Gegensatz zu Mishra *et al.* (2007) ohne ein *Staircaseverfahren* fanden Lange *et al.* (2013) bei Verwendung des *Staircaseverfahrens* bei einem Kollektiv junger Gesunder keine *NOSEER*.

Das Vorkommen von *SEERN* und *NOSEERN* in sowohl der Parkinson- als auch der Kontrollgruppe legt nahe, dass ihr Vorkommen seine Ursache nicht in der Parkinsonerkrankung, sondern in anderen Auslösern hat.

Es fanden sich keine Hinweise, dass die *NOSEER* die Aufgaben falsch verstanden hatten. In den Kontrollbedingungen unterschieden sie sich nicht von den *SEERN*. Außerdem war die Wahrnehmung der *NOSEER* objektiv richtig. Die Teilnehmenden waren nicht über die

Illusion informiert. Daher ist auch ein verschobenes Urteilkriterium (dahingehend, im Zweifel eher „einmal gesehen“ anzugeben) unwahrscheinlich. Darüber hinaus gilt die *DFI* als sehr robust, selbst gegenüber Feedback-Training, auch wenn die Teilnehmenden über die Illusion informiert waren (Rosenthal *et al.* 2009).

Als Ursache für das Auftreten von *NOSEE*ern sowohl in der Parkinson- als auch in der Kontrollgruppe kann in Anbetracht des Fehlens der *NOSEE*er in der Gruppe der jungen Teilnehmenden bei Lange *et al.* (2011), bei denen ebenfalls das *Staircase*verfahren angewandt wurde, ein altersbedingter Effekt in Betracht gezogen werden.

Denn die Parkinsongruppe unterschied sich von der gematchten Kontrollgruppe nur durch das Vorliegen der Erkrankung, beide Gruppen unterscheiden sich aber v.a. durch das Alter von der Gruppe der jungen Probanden aus den anderen Studien. Bei diesen lag das mittlere Alter bei 22,3 Jahren (Lange *et al.* 2011) bzw. bei 23,9 Jahren (Mishra *et al.* 2007), im Gegensatz zu 59,1 Jahren (Parkinsongruppe) bzw. 59,9 Jahren (Kontrollgruppe) in der vorliegenden Arbeit.

Das Auftreten von *NOSEE*ern trotz des jungen Alters bei Mishra *et al.* (2007) könnte auf den anderen Versuchsaufbau ohne *Staircase*verfahren und mit Verwendung derselben Reizstärke bei allen Teilnehmenden zurückzuführen sein. Die Wahrnehmung der *DFI* ist stark abhängig von der relativen Intensität der visuellen und taktilen bzw. akustischen Stimuli zueinander (Keil 2020). Es ist möglich, dass dieses andere Verhältnis bei den jungen *NOSEE*ern von Mishra *et al.* (2007) dafür ursächlich war und daher trotz des jungen Alters *NOSEE*er auftraten.

Allerdings fanden McGovern *et al.* (2014) in ihrer Altersgruppe > 65 Jahren keine *NOSEE*er, was gegen einen relevanten Einfluss des Alters auf das Auftreten von *NOSEE*ern spricht.

Weiterhin wären andere interne Bedingungen der *NOSEE*er als Erklärung für das Nicht-Wahrnehmen der *DFI* denkbar. So fanden Mishra *et al.* für die audio-visuelle *DFI* bei *SEE*ern eine viel stärkere, modalitätenübergreifende Aktivität des auditorischen Kortex als bei *NOSEE*ern. Diese begann ca. 20-40 ms nach dem zweiten akustischen Stimulus (Mishra *et al.* 2007). Möglicherweise besteht eine ähnliche vermehrte Aktivität im entsprechenden Hirnareal auch bei der taktilen *DFI*.

Von Lange *et al.* (2013) wurde für die taktile *DFI* gezeigt, dass eine niedrige alpha-Aktivität und eine hohe gamma-Aktivität im Prästimulusbereich (~200-0 ms) im MEG (Magnetenzephalogramm) in okzipitalen Ableitungen für eine höhere Wahrscheinlichkeit sorgen, die *DFI* wahrzunehmen. Sie fanden diesen Unterschied bei jungen Gesunden, die

die *DFI* in 43,0 % der Trials wahrnahmen, indem sie Trials mit wahrgenommener *DFI* und mit nicht wahrgenommener *DFI* verglichen. Ein ähnlicher Unterschied in der Hirnaktivität ist demnach auch zwischen *SEE*ern und *NOSEE*ern denkbar.

Kaiser *et al.* (2019) fanden für die auditorisch induzierte *DFI* einen Einfluss von Beta-Oszillationen im *Gyrus temporalis superior*.

Keil (2020) folgerte, dass vermehrte Beta- und Gamma-Bandaktivität in multimodalen Kortexarealen zu einer verstärkten Integration führen.

Senkowski *et al.* (2008) konnten zeigen, dass gerichtete Aufmerksamkeit, möglicherweise über einen Gamma-Phasen-Reset, zu einer verbesserten multimodalen Integration führt. Dies ist konform mit den Ergebnissen von Andersen *et al.* (2004) und der Hypothese der gerichteten Aufmerksamkeit, wonach die Modalität, auf der die Aufmerksamkeit liegt, die anderen Modalitäten dominiert. Möglicherweise gelang es den *NOSEE*ern besser, ihre Aufmerksamkeit, wie in der Aufgabe gefordert, auf den visuellen Stimulus zu fokussieren. Stiles *et al.* (2020) führten aus, dass es sich bei den neurophysiologischen Grundlagen des illusorischen Lichtblitzes möglicherweise um eine Wiederholung der Hirnaktivität bei der Wahrnehmung des tatsächlichen Lichtblitzes handelt.

Eine Verlangsamung dieser Interaktionen der an der Wahrnehmung der *DFI* beteiligten Kortexareale wäre ebenfalls als Ursache für das Auftreten von *NOSEE*ern in Betracht zu ziehen.

Zur genaueren Erforschung von Einflussfaktoren auf die Häufigkeit der Wahrnehmung der *DFI* sind weitere Untersuchungen nötig, die nicht Gegenstand dieser Arbeit sind.

Ein solcher Faktor könnte z.B. Müdigkeit sein. So stieg sowohl bei den *SEE*ern als auch bei den *NOSEE*ern beider Gruppen im *ON* bzw. im 2. Durchgang die Wahrnehmung der *DFI*, wenn auch nicht signifikant, an. Man kann für diese späteren Durchgänge eine gewisse Ermüdung durch die hohe Konzentrationsleistung für die Messung im *OFF* bzw. im 1. Durchgang bei dem insgesamt langen (ca. 30 Minuten pro Durchgang zusätzlich zu Pause, Vorbereitungen, etc.) Experiment annehmen.

Dies könnte in künftigen Untersuchungen einmal subjektiv durch die Teilnehmenden mittels Befragung zu ihrer Ermüdung, einmal objektiv durch Untersuchung der Hirnströme im MEG während des Versuchs erhoben und anschließend korreliert werden.

Auch eine Untersuchung der MEG-Daten bezüglich der oben genannten Hirnaktivitäten könnte Hinweise auf Unterschiede zwischen *SEE*ern und *NOSEE*ern liefern.

4.3 Wahrnehmung der *DFI* in ausgewählten Gruppen

Auch andere Einflussfaktoren, wie spezielle angeborene oder erworbene Fähigkeiten sowie bestimmte Erkrankungen, haben sich als relevante Einflussfaktoren auf die multimodale Wahrnehmung erwiesen.

Scurry *et al.* (2021) konnten für die auditorisch-induzierte *DFI* zeigen, dass ältere Menschen mit Stürzen in der Vorgeschichte die *DFI* signifikant häufiger wahrnahmen, als solche ohne Stürze in der Anamnese. Da Stürze bei Morbus-Parkinson-Erkrankten sehr häufig sind, empfiehlt sich im Hinblick auf diese Untersuchung bei zukünftigen Studien in dieser Gruppe auch die Erhebung einer Sturzanamnese.

Es wurde auch eine verminderte Wahrnehmung der *DFI* bei Menschen mit Synästhesie beschrieben (Neufeld *et al.* 2012). Bei diesem Phänomen wird durch die Aktivierung eines Sinneskanales (z.B. Hören) durch einen entsprechenden Reiz eine zusätzliche Empfindung in einem anderen Sinneskanal (z.B. Sehen) ausgelöst, ohne dass dieser durch einen Reiz direkt erregt wurde. So kann z.B. das Hören einer Melodie zur Wahrnehmung von Farben führen. Synästhesie hat keinen Krankheitswert. Die Prävalenz von Synästhesie in der Gesamtbevölkerung wird auf 1-2 % geschätzt (van Leeuwen *et al.* 2015).

Auch Musiker_innen zeigen bei der audiovisuellen *DFI* eine geringere Wahrnehmungsrate als Nichtmusiker_innen (Bidelman 2016).

Da bei unserer Studie die Teilnehmenden nicht gezielt hinsichtlich besonderer Merkmale wie musikalischer Bildung oder Synästhesie ausgewählt wurden, ist davon auszugehen, dass ihr Anteil dem in der Gesamtbevölkerung entspricht.

Es hat sich weiterhin gezeigt, dass auch andere Erkrankungen einen Einfluss auf die Wahrnehmung der *DFI* haben. So konnten Haß *et al.* (2017) mit Hilfe der *DFI* zeigen, dass das Zeitfenster für die Integration auditorischer und visueller Stimuli bei Schizophrenie verlängert und die Wahrnehmung der *DFI* bei *SOAs* zwischen 25 und 300 ms möglich ist.

Moro und Steeves (2018) fanden, dass Menschen, die in der frühen Kindheit ein Auge verloren hatten, die geräuschinduzierte *DFI* nicht wahrnahmen. Sie schlossen daraus auf Adaptationsvorgänge bei der Integration multimodaler Stimuli durch die Verminderung visueller Reize. Derartige Vorerkrankungen waren Ausschlusskriterien für die Teilnahme an unserer Studie und wurden im Vorfeld erfragt.

Yalachkov *et al.* (2019) konnten zeigen, dass an Multipler Sklerose (kurz MS) Erkrankte nicht nur die *DFI* häufiger und bei längeren *SOAs* (in ihrer Studie bis 500 ms) wahrnahmen als Nicht-Erkrankte, sondern auch einen Zusammenhang mit kognitiven Einbußen herstellen. Sie nahmen an, dass die MS-bedingte Schädigung des Marklagers zu Einschränkungen sowohl der kognitiven Leistungsfähigkeit als auch der multimodalen Integration führt.

An diesen Ergebnissen wird deutlich, dass es sich bei der Integration multimodaler Stimuli im Allgemeinen und der *DFI* im Besonderen um einen komplexen Vorgang handelt, der zahlreichen äußeren und inneren Einflussfaktoren unterworfen ist.

4.4 Limitationen

In der Rückschau sind einige Einschränkungen bezüglich der Konzeption und des Patientenkollektivs zu diskutieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde die taktil-induzierte *DFI* verwendet. Die meisten anderen Arbeiten haben die auditorisch-induzierte *DFI* genutzt. Allerdings zeigen beide Arten der *DFI* vergleichbare Werte bezüglich Wahrnehmungsraten und *SOAs*, sodass durchaus eine gute Vergleichbarkeit gegeben ist (Keil 2020).

Die Verwendung eines *Staircase*-verfahrens war im Hinblick auf das Gesamtkonzept des Versuchs sinnvoll, da auch die MEG-Daten erhoben wurden und so Trials mit und ohne Wahrnehmung der *DFI* miteinander verglichen werden konnten. Allerdings verlängerte sich dadurch zusätzlich die Dauer des an sich bereits sehr langen Experiments von mehreren Stunden (einschließlich Vorbereitungen, Zusatzuntersuchungen etc.), das über längere Zeit und in einem dunklen Raum hohe Konzentration erforderte. Es ist nicht auszuschließen, dass es, zumindest bei einigen Teilnehmenden, im Verlauf des Experiments zu Ermüdung gekommen ist, was sich einerseits auf die Konzentration auswirkt, andererseits aber auch einen Einfluss auf die Wahrnehmung von Sinnesreizen haben kann (Guo *et al.* 2018). Dieser Einfluss ist im Zusammenhang mit dem Experiment nicht gewollt und kann zu veränderten Ergebnissen führen. So sind ein Nachlassen der Konzentration mit häufigeren Fehlern oder auch insgesamt eine niedrigere Motivation zur optimalen Erfüllung der Aufgabe denkbar.

Das Ausmaß dieses Effektes ist in unserem Fall aber weder für einen einzelnen Probanden noch für die Gruppen insgesamt abschätzbar, da keine dahingehenden Daten, z.B. die subjektiv empfundene Müdigkeit, erhoben wurden.

Aus Praktikabilitätsgründen - oft geringere allgemeine Ausdauer und Belastbarkeit bei weiter fortgeschrittener Erkrankung (Herdegen und Böhm 2010), stärker eingeschränkte Fingerfeinmotorik bei Tremordominanztyp und auch bei fortgeschrittener Erkrankung - nahmen keine Parkinsonpatient_innen mit Hoehn-und-Yahr-Stadien über III oder dem tremordominanten Subtyp teil. Dies war im Sinne des Experiments sinnvoll, doch ist es denkbar, dass sowohl der Subtyp als auch ein höherer Schweregrad einen Einfluss auf die Wahrnehmung der *DFI* haben. Ein Einfluss des Schweregrads bei den eingeschlossenen Teilnehmenden konnte allerdings nicht festgestellt werden; es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des *UPDRS* als Maß für den Schweregrad zwischen *SEE*ern und *NOSEE*ern.

Weiterhin ist zu beachten, dass es nur wenige *Trials* für die einzelnen Kontrollbedingungen gab (3 pro Bedingung und *SOA*). Damit war zwar eine ausreichende Ablenkung von der Hauptbedingung gegeben und es ließ sich auch abschätzen, ob die Probanden die Instruktionen richtig verstanden hatten, aber ein Vergleich der *DFI*-Bedingung mit den anderen Bedingungen war nicht möglich. Die Entscheidung dafür erfolgte aber bewusst, um das Experiment so kurz wie möglich und damit einen möglichen Effekt durch Müdigkeit geringer zu halten.

Außerdem kam es in der Parkinson- und der Kontrollgruppe zu einem Verlust an *SEE-Trials* durch das Auftreten der *NOSEE*er. Da deren Auftreten bei der Planung nicht vorhergesehen und damit nicht berücksichtigt werden konnte, verkleinerte sich die Gruppengröße ungeplant. Dadurch verringerte sich die statistische *Power*. Gleichzeitig kam es durch die zusätzlichen Gruppen zu weiteren Paarvergleichen, was statistische Effekte weiter reduzierte.

Darüber hinaus haben wir eine große Zahl an *SOAs* untersucht. Dies hatte den Vorteil, dass eine genauere Bestimmung möglich war, ab welchem zeitlichen Abstand die Wahrnehmung der *DFI* bei Parkinsonproband_innen zunehmen und ggf. auch wieder abnehmen würde. So konnten wir zeigen, dass selbst bei 600 ms in beiden Gruppen noch eine deutliche *DFI*-Wahrnehmung stattfand. McGovern *et al.* (2014) hatten dies bis 400 ms untersucht. Allerdings zog dieses Vorgehen in der statistischen Auswertung erneut zahlreiche Paarvergleiche nach sich, was statistische Effekte ebenfalls minderte.

Weiterhin ist zu beachten, dass die Pause zwischen *OFF* und *ON* bzw. 1. und 2. Durchgang für die Parkinson- und die Kontrollgruppe zwar gleich lang dauerte, in dieser Zeit bei der Parkinsongruppe aber noch der *UPDRS* erhoben wurde. Die reine „Erholungszeit“ war demnach in der Kontrollgruppe länger, was Ermüdungseffekte im 2. Durchgang im

Vergleich zum *ON* gemildert haben könnte. Dies scheint zwar bei fehlendem signifikantem Unterschied zwischen *ON* und 2. Durchgang nicht wesentlich in Gewicht gefallen zu sein, ist aber dennoch als Störfaktor zu beachten. Eine Möglichkeit, dies zu mildern wäre, die Erhebung des *OFF-UPDRS* vor dem Beginn des Versuchs durchzuführen.

4.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist aufgrund unserer Daten zu sagen, dass die multimodale Wahrnehmung, untersucht an der *DFI* sowohl in der Parkinson- als auch in der Kontrollgruppe, sich von der junger Menschen unterscheidet (s. zum Alter 4.2.2).

Dies zeigt sich v.a. in Form einer Wahrnehmung der *DFI* auch bei langen *SOAs* und einer verminderten Wahrnehmung bei kurzen *SOAs*.

Bezüglich des Einflusses von Morbus Parkinson auf die Wahrnehmung der *DFI* konnte ein Angleichen der Werte im *ON* an die der Kontrollgruppe im 2. Durchgang festgestellt werden. Ein Unterschied zwischen *OFF* und 1. Durchgang, welcher zu erwarten gewesen wäre, wenn Morbus Parkinson einen relevanten Einfluss auf die Wahrnehmung der *DFI* hätte, lag aber nicht vor.

Eine Modulation der Wahrnehmung durch die Gabe von L-Dopa war nicht sicher nachzuweisen. Es konnte zwar ein signifikanter Unterschied zwischen *OFF* und *ON* bei den *SEE*ern der Parkinsongruppe festgestellt werden, dieser lag aber nur bei unkorrigierten p-Werten vor.

Insgesamt legen die Daten sowohl der Parkinson- als auch der Kontrollgruppe bezüglich der zu längeren *SOAs* verschobenen Wahrnehmung der *DFI* - im Vergleich zu bisherigen Untersuchungen an jungen Gesunden – vielmehr andere Einflussfaktoren als Morbus Parkinson auf die multimodale Wahrnehmung nahe.

Als solcher kommt v.a. auch im Hinblick auf die Arbeiten von McGovern *et al.* (2014) das Alter der Probanden in Betracht. Sie konnten eine Wahrnehmung der *DFI* bis zu ihrem längsten *SOA* von 400 ms nachweisen. In unserer Arbeit zeigte sich dieser Effekt sogar bis zu unserem längsten *SOA* von 600 ms. Bei Wahrnehmungsraten von 15 % (Kontrollgruppe) bzw. 25 % (Parkinsongruppe) ist zu erwarten, dass dieser Effekt auch bei noch längeren *SOAs* nachzuweisen wäre.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es anhand unserer Daten keinen ausreichenden Hinweis auf einen bedeutenden Einfluss einer Erkrankung an Morbus Parkinson und einer dopaminergen Medikation auf die Wahrnehmung der *DFI* gibt. Ein gewisser Einfluss ist

aber aufgrund der unterschiedlichen Wahrnehmung im *OFF* und *ON* wahrscheinlich und physiologisch auch plausibel. Er wurde unter 4.2.1 u.a. vor dem Hintergrund der Ergebnisse von Conte *et al.* (2013) bereits erläutert.

Es bestätigten sich allerdings die Ergebnisse von McGovern *et al.* (2014), wonach es im höheren Lebensalter auch bei längeren *SOAs* möglich ist, die *DFI* wahrzunehmen. Wir konnten zeigen, dass dies bis zu *SOAs* von mindesten 600 ms möglich ist.

Das Auftreten von *NOSEE*ern lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend klären und bedarf weiterer Untersuchungen, u.a. einer weiteren Auswertung der MEG-Daten.

4.6 Ausblick

Aus den Ergebnissen dieses Experiments ergeben sich weitere Fragestellungen. Diese ergaben sich erst im Laufe der Untersuchung bzw. im Rahmen der Analyse der Ergebnisse und wurden daher in der vorliegenden Arbeit nicht weiter untersucht.

Besagte Fragestellungen könnten in weiteren Untersuchungen erforscht werden.

Erstens ist an dieser Stelle die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen junger Gesunder aus anderen Experimenten und denen der älteren Kontrollgruppe im vorliegenden Experiment zu beachten. Es wäre interessant zu ermitteln, ab welchem Alter sich die Wahrnehmung der *DFI* von kurzen zu langen *SOAs* verschiebt. Zwar wurden von McGovern *et al.* (2014) ältere und jüngere Probanden untersucht (18-30 Jahre und >65 Jahre), die Altersgruppe dazwischen (31-64 Jahre) wurde aber nicht untersucht, sodass das genaue Alter, ab dem die Verschiebung zu langen *SOAs* eintritt, unklar bleibt.

Zweitens wäre eine genauere Erforschung der *NOSEE*er interessant. Hier geben möglicherweise die MEG-Daten, die mit erhoben wurden, weiteren Aufschluss. Weiterhin wäre in Erwägung zu ziehen, in einem reinen Verhaltensexperiment die Wahrnehmungsrate der *DFI* nicht auf maximal 50 % einzustellen, sondern sogar eine Rate von 100 % anzustreben. So ließe sich möglicherweise die Anzahl der *NOSEE*er verringern, denn diese waren im *Staircase*versuch durchaus in der Lage die *DFI* wahrzunehmen. Lediglich die Übertragung in den Hauptversuch gelang nicht, möglicherweise aufgrund von einer auf die Dauer unpassenden Reizkombination.

Drittens konnte die vorliegende Arbeit nicht abschließend klären, ob Morbus Parkinson und die Medikation mit L-Dopa einen Einfluss auf die Wahrnehmung der *DFI* durch Parkinsonpatient_innen haben. Zwar zeigt sich nach der Gabe von L-Dopa (*ON*) für unkorrigierte Werte von p eine veränderte Wahrnehmung der *DFI* im Vergleich zum *OFF*

und ein Angleichen an die Werte der gesunden Kontrollgruppe, aber es fand sich zwischen *OFF* und 1. Durchgang kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Auch konnte Mareike Heller bei der Auswertung der MEG-Daten bezüglich dieser Fragestellung einen Einfluss von Morbus Parkinson auf die *DFI* Wahrnehmung nicht sicher nachweisen (Heller 2016).

Dem könnte man in Rahmen des gleichen Versuchsaufbaus einerseits damit begegnen, dass man eine größere Zahl Probanden untersucht und dadurch die statistische *Power* erhöht. Andererseits wäre bei einer Modifikation des Versuchsaufbaus eine Reduktion der *SOAs* denkbar, wodurch sich die Anzahl der multiplen Paarvergleiche verringern ließe.

Hier könnte man die von uns verwendeten, kurzen *SOAs* (67, 84 und 100 ms) sowie die beiden *SOAs*, bei denen die Parkinson- bzw. die Kontrollgruppe ihre jeweils maximale Wahrnehmung der *DFI* zeigten (200 bzw. 270 ms) belassen, auf die *SOAs* von 300 - 600 ms verzichten und stattdessen zwei *SOAs* jenseits der bisher untersuchten hinzunehmen (z.B. 700 und 1000 ms). Damit käme man auf eine Gesamtzahl von 7 anstatt 11 *SOAs*, was das Experiment deutlich verkürzen würde. Dies würde die in den Limitationen (s.4.4) bereits erwähnten Ermüdungseffekte mildern und die Anzahl der Paarvergleiche reduzieren. Darüber hinaus ließen sich durch die bisher nicht verwendeten, langen *SOAs* neue Erkenntnisse gewinnen, ob bei solch langen Abständen auch noch eine *DFI*-Wahrnehmung erfolgen kann.

Durch eine Anpassung der Hardware (z.B. größere, leichtgängigere Knöpfe der *Buttonbox*) ließen sich nach einer solchen Kürzung des Experiments auch höhere Krankheitsstadien einschließen, was den Effekt der fortgeschrittenen Erkrankung auf die *DFI*-Wahrnehmung abbilden könnte. Größere Knöpfe würden es auch Teilnehmenden mit tremordominantem Subtyp erleichtern, die *Buttonbox* zu bedienen. Bei Probanden mit Dyskinesien müsste im Einzelfall entschieden werden, ob ihnen die Bedienung möglich wäre.

Für die genannten Probandengruppen wäre darüber hinaus das reine Erheben von Verhaltensdaten denkbar, da ruhiges Sitzen nicht mehr von Bedeutung wäre, wenn kein MEG aufgezeichnet würde.

Ferner könnten auch Menschen, die z.B. wegen metallischer Implantate oder Klaustrophobie nicht für eine MEG-Ableitung geeignet sind, untersucht werden.

Außerdem könnte man den Versuchsaufbau an sich anpassen.

So wäre ein Experiment denkbar, in dem zwei gematchte Parkinsongruppen den Versuch, wie er hier beschrieben wurde, je nur einmal durchführen, wobei eine Gruppe ihn im *OFF*,

die andere im *ON* absolviert. Diese beiden Gruppen könnten dann mit einer gesunden, gematchten Kontrollgruppe verglichen werden.

Durch den Wegfall des 2. Durchgangs wäre ein nach dem 1. Durchgang eventuell aufgetretener Ermüdungseffekt unerheblich. Gemessene Unterschiede wären so nur auf die dopaminerge Medikation bzw. die Erkrankung an Morbus Parkinson zurückzuführen.

Weiterhin könnte in einem Vergleich einer jungen Parkinsongruppe (*early-onset*) mit einer jungen, gesunden Kontrollgruppe der Einfluss des höheren Lebensalters vermieden werden. Sowohl unsere Daten als auch die von McGovern et al. (2014) legen nämlich nahe, dass die im Vergleich zu jungen Menschen zu längeren *SOAs* verschobene Wahrnehmung der *DFI* Teil eines normalen Alterungsprozesses ist.

Anhang

Patientenaufklärung



Universitätsklinikum Düsseldorf

Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. A. Schnitzler

Patienteninformation

Wissenschaftlich Untersuchung:

„Multisensorische Wahrnehmung und ihre Modulation durch Dopamin bei Patienten mit Morbus Parkinson“

(“Multisensory perception in Parkinsonian patients and its modulation by dopamine”)

Studienleitung:

Dr. Joachim Lange

Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie

Heinrich Heine Universität

Universitätsstr. 1

40225 Düsseldorf

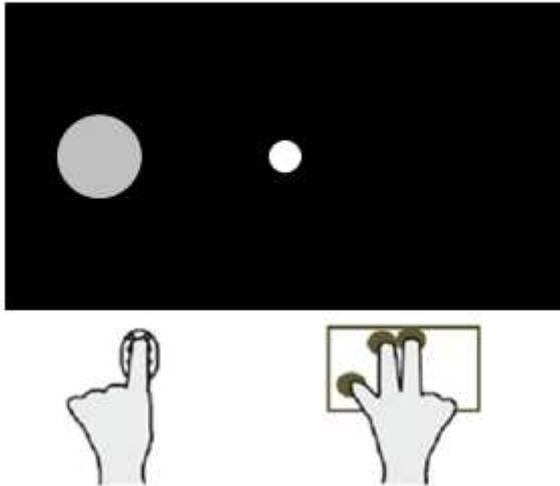
E-Mail: joachim.lange@med.uni-duesseldorf.de

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,
im Rahmen eines Forschungsprojektes zu den Ursachen sensorischer und kognitiver Störungen bei Morbus Parkinson möchten wir bei Ihnen eine magnetenzephalographische (**MEG**) Untersuchung durchführen. Hierbei werden kleinste Magnetfelder an der Kopfoberfläche gemessen, die durch die Aktivität von Nervenzellen entstehen. Diese Messung dauert inklusive aller Vorbereitungen etwa 180 Minuten.

Für die Analyse der MEG-Daten benötigen wir zusätzlich eine anatomische Aufnahme Ihres Gehirns. Zu diesem Zweck soll im Anschluss an die MEG-Untersuchung eine Magnetresonanztomographie (**MRT**) durchgeführt werden. Diese Untersuchung dauert circa zehn Minuten.

Die eigentliche MEG-Untersuchung erfolgt in zwei Zuständen, die Sie aus klinischen Untersuchungen kennen: einmal im sog. medikamentösen OFF-Zustand (d.h. 12 Stunden nach der letzten Einnahme der Parkinson-Medikamente) und ein zweites Mal in einem definierten ON-Zustand (d.h. 1,5 Stunden nach Einnahme von L-Dopa). Das Experiment läuft folgendermaßen ab:

1. Auf dem Bildschirm, zentral vor Ihnen, wird ein Punkt präsentiert, den Sie bitte fixieren, wenn es angezeigt wird. Dieser Punkt ändert zu einem zufälligen Zeitpunkt während der Darbietung seine Helligkeit (er wird dunkler). Diese Helligkeitsänderung dient als Startsignal.
2. Ca. 1 s später wird eine visuo-taktile Stimulation präsentiert. Die visuelle Stimulation besteht aus einer grauen Scheibe, die sehr kurz (ca. 30 ms) links vom Fixationspunkt präsentiert wird. Die graue Scheibe wird in zufälliger Reihenfolge entweder ein- oder zweimal präsentiert. Ihre Aufgabe ist es, den zentralen Fixationspunkt zu betrachten, und anzugeben, wie oft Sie die graue Scheibe wahrgenommen haben. Die Antwortgabe erfolgt per Tastendruck mit ihrer rechten Hand, sobald sie die Aufforderung am Monitor lesen.



3. Während Ihnen die visuellen Reize dargeboten werden, erfahren Sie an Ihrem linken Zeigefinger eine elektrische Stimulation. Die Stimulation kann ein-, zwei- oder keinmal erfolgen und ist völlig zufällig und steht in keinerlei Beziehung zum visuellen Reiz. Diese elektrische Stimulation ist nicht schmerzhaft und wird in einem Vorexperiment justiert, so dass Sie sie als nicht-unangenehm wahrnehmen werden.
4. Bitte konzentrieren Sie sich während des Experiments darauf, den Fixationspunkt zu betrachten und keine Augenbewegung zum visuellen Reiz (der grauen Scheibe) durchzuführen. Bitte ignorieren Sie die elektrischen Pulse so gut es geht und berichten nur die Anzahl der visuellen Reize. Sollten Sie sich unsicher sein, dann wählen Sie die Antwortmöglichkeit, die Ihnen am wahrscheinlichsten scheint. Augenbewegungen wie Blinzeln sollten nach Möglichkeit nur während der Antwortgabe erfolgen und während eines jeden Versuchsdurchgangs (während Sie den Punkt fixieren) vermieden werden. Ebenso sollten Sie versuchen, den Kopf während des gesamten Experiments möglichst nicht zu bewegen.

Durch die Teilnahme an dieser Studie entsteht Ihnen kein direkter Nutzen. Die Ergebnisse können aber möglicherweise in der Zukunft geeignet sein, neue Verfahren zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit oder anderer ähnlicher

Hirnerkrankungen zu entwickeln. Zudem können Sie helfen, die Mechanismen und Symptome der Parkinsonschen Krankheit besser zu verstehen.

Risiken der Untersuchung

Nach derzeitigem Wissen sind sowohl MEG- als auch MRT-Untersuchungen absolut unbedenklich. Sie sind weder einer Strahlenbelastung ausgesetzt noch wird ein Kontrastmittel verwendet.

Lediglich metallische/magnetische Gegenstände wie Uhr, Schlüssel, Kreditkarten, Zahnprothesen oder Geld können sich im MRT erwärmen oder bewegen und dürfen daher auf keinen Fall mitgenommen werden. Wenn Sie im Körper metallische Gegenstände wie Herzschrittmacher, Granatsplitter, Hörgerät, chirurgische Implantate oder Tätowierungen haben, wenden Sie sich bitte an den Versuchsleiter. Dieser wird entscheiden, ob die geplanten Untersuchungen trotzdem stattfinden können.

Während der MEG-Messung wird sich ihr Kopf in einer Art Helm befinden. Dies ist absolut unbedenklich, kann aber zu Unwohlsein führen, wenn Sie unter Klaustrophobie leiden. Bei der MRT-Untersuchung befindet sich ihr Kopf und Oberkörper in der Röhre des MRT-Geräts. Auch dies ist absolut unbedenklich, kann aber bei Klaustrophobie zu Unwohlsein führen. Wenn Sie unter Klaustrophobie leiden, wenden Sie sich deshalb vor Untersuchungsbeginn an den Versuchsleiter.

Ausschlusskriterien

Metallische/magnetische Gegenstände wie Uhr, Schlüssel, Herzschrittmacher, Zahnprothesen oder Geld können zudem erhebliche Schäden am Gerät verursachen und die Messdaten empfindlich beeinflussen und dürfen daher auf keinen Fall mitgenommen werden. Darüber hinaus gibt es weitere Punkte, die dazu führen können, dass Sie nicht an der Studie teilnehmen können.

Falls einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft,

ist eine Teilnahme an der Studie NICHT möglich:

1. Sie sind Träger/-in eines Herz- oder Hirnschrittmachers.
2. Sie tragen Metallimplantate (Platten, Clips, künstliche Hörschnecke o.ä.).
3. Es besteht für Sie eine gesetzliche Betreuung.
4. Neben Morbus Parkinson liegen weitere neurologische oder schwere internistische Erkrankungen vor.

5. Sie sind klaustrophobisch (haben Angst in kleinen Räumen).

Selbstverständlich ist es Ihnen jederzeit möglich, ohne Angabe von Gründen und ohne dass Ihnen hieraus Nachteile entstehen von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten.

Alle erhobenen Daten sind vertraulich und werden unter strikter Einhaltung des Datenschutzes gehandhabt.



Universitätsklinikum Düsseldorf

Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. A. Schnitzler

Name Patient/in:

Datum:

Geburtsdatum:

Einverständniserklärung

Herr Dr. Lange hat mich über die geplanten wissenschaftlichen Untersuchungen hinreichend aufgeklärt, und ich bin mit den Messungen einverstanden. Ich habe die separate Patienteninformation gelesen und verstanden und hatte ausreichend Zeit Fragen zu stellen. Alle meine Fragen sind zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden. Ich weiß, dass ich die Untersuchung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile abbrechen kann.

Ort, Datum

Unterschrift aufklärender Studienleiter

Ort, Datum;

Unterschrift Patient/in

„Multisensorische Wahrnehmung und ihre Modulation durch Dopamin bei Patienten mit Morbus Parkinson“

(“Multisensory perception in Parkinsonian patients and its modulation by dopamine”)

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich in pseudonymisierter Form erhoben, gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben werden sollen. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, erhoben, pseudonymisiert (verschlüsselt) in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern bei/in *Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf* aufgezeichnet und gespeichert werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten an das *Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf* weitergegeben werden.

2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht.

3) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 15 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche, satzungsgemäße oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen mehrere Analysen benötigt sind.

Name Studienteilnehmer in Druckbuchstaben:

Ort, Datum

Unterschrift aufklärender Studienleiter

Ort, Datum;

Unterschrift Patient/in

Literaturverzeichnis

- Andersen, T. S.; Tiippana, K.; Sams, M. (2004). Factors influencing audiovisual fission and fusion illusions. *Brain research. Cognitive brain research* 21 (3), 301–308. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.06.004>.
- Archibald, N. K.; Clarke, M. P.; Mosimann, U. P. & Burn, D. J. (2009). The retina in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 132 (Pt 5), 1128–1145. <https://doi.org/10.1093/brain/awp068>.
- Armstrong, R. A. (2011). Visual symptoms in Parkinson's disease. *Parkinson's disease* 2011, 908306. <https://doi.org/10.4061/2011/908306>.
- Artieda, J.; Pastor, M. A.; Lacruz, F.; Obeso, J. A. (1992). Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 115 Pt 1, 199–210. <https://doi.org/10.1093/brain/115.1.199>.
- Aum, D. J.; Tierney, T. S. (2018). Deep brain stimulation: foundations and future trends. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)* 23, 162–182. <https://doi.org/10.2741/4586>.
- Bidelman, G. M. (2016). Musicians have enhanced audiovisual multisensory binding: experience-dependent effects in the double-flash illusion. *Experimental brain research* 234 (10), 3037–3047. <https://doi.org/10.1007/s00221-016-4705-6>.
- Cao, H.; Xu, X.; Zhao, Y.; Long, D.; Zhang, M. (2011). Altered brain activation and connectivity in early Parkinson disease tactile perception. *AJNR. American journal of neuroradiology* 32 (10), 1969–1974. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2672>.
- Chan, J. S.; Wibral, M.; Stawowsky, C.; Brandl, M.; Helbling, S.; Naumer, M. J.; Kaiser, J.; Wollstadt, P. (2021). Predictive Coding Over the Lifespan: Increased Reliance on Perceptual Priors in Older Adults-A Magnetoencephalography and Dynamic Causal Modeling Study. *Frontiers in aging neuroscience* 13, 631599. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.631599>.
- Conte, A.; Khan, N.; Defazio, G.; Rothwell, J. C.; Berardelli, A. (2013). Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. *Nature reviews. Neurology* 9 (12), 687–697. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.224>.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (Hrsg.) (2016). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Idiopathisches Parkinson-Syndrom.
- Ehringer, H.; Hornykiewicz, O. (1960). Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Klinische Wochenschrift* 38, 1236–1239. <https://doi.org/10.1007/BF01485901>.
- Goedert, M.; Compston, A. (2018). Parkinson's disease - the story of an eponym. *Nature reviews. Neurology* 14 (1), 57–62. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.165>.
- Goetz, C. G. (2011). The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 1 (1), a008862. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008862>.
- Goetz, C. G.; Tilley, B. C.; Shaftman, S. R.; Stebbins, G. T.; Fahn, S.; Martinez-Martin, P.; Poewe, W.; Sampaio, C.; Stern, M. B.; Dodel, R.; Dubois, B.; Holloway, R.; Jankovic, J.; Kulisevsky, J.; Lang, A. E.; Lees, A.; Leurgans, S.; LeWitt, P. A.; Nyenhuis, D.; Olanow, C. W.; Rascol, O.; Schrag, A.; Teresi, J. A.; van Hilten, J. J.; LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric

- testing results. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23 (15), 2129–2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>.
- Guo, Z.; Chen, R.; Liu, X.; Zhao, G.; Zheng, Y.; Gong, M.; Zhang, J. (2018). The impairing effects of mental fatigue on response inhibition: An ERP study. *PloS one* 13 (6), e0198206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198206>.
- Haß, K.; Sinke, C.; Reese, T.; Roy, M.; Wiswede, D.; Dillo, W.; Oranje, B.; Szycik, G. R. (2017). Enlarged temporal integration window in schizophrenia indicated by the double-flash illusion. *Cognitive neuropsychiatry* 22 (2), 145–158. <https://doi.org/10.1080/13546805.2017.1287693>.
- Heller, M. (2016). *The Power of Illusion: On the Influence of Prestimulus Oscillatory Activity on Multisensory Integration in Elderly and Parkinson's Disease Patients Using a Touch-Induced Flash Illusion Paradigm*. Masterarbeit. Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität.
- Herdegen, T.; Böhm, R. (2010). *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 328 Tabellen. S. 381-390. 2. Aufl. Stuttgart, Thieme, Seite 381-390.
- Hirst, R. J.; McGovern, D. P.; Setti, A.; Shams, L.; Newell, F. N. (2020). What you see is what you hear: Twenty years of research using the Sound-Induced Flash Illusion. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 118, 759–774. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.09.006>.
- Hoehn, M. M.; Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17 (5), 427–442. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>.
- Holdorff, B. (2019). Centenary of Tretiakoff's thesis on the morphology of Parkinson's disease, evolved on the grounds of encephalitis lethargica pathology. *Journal of the history of the neurosciences* 28 (4), 387–398. <https://doi.org/10.1080/0964704X.2019.1622361>.
- Hufschmidt, A.; Lücking, C. H.; Rauer, S.; Glocker, F. X. (Hg.) (2017). *Neurologie compact. Für Klinik und Praxis*. 7. Aufl. Stuttgart/New York, Georg Thieme Verlag, Seite 395-419.
- Kaiser, M.; Senkowski, D.; Busch, N. A.; Balz, J.; Keil, J. (2019). Single trial prestimulus oscillations predict perception of the sound-induced flash illusion. *Scientific reports* 9 (1), 5983. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42380-x>.
- Keil, J. (2020). Double Flash Illusions: Current Findings and Future Directions. *Frontiers in neuroscience* 14, 298. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00298>.
- Keil, J.; Müller, N.; Hartmann, T.; Weisz, N. (2014). Prestimulus beta power and phase synchrony influence the sound-induced flash illusion. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 24 (5), 1278–1288. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs409>.
- Kloeters, S.; Hartmann, C. J.; Pundmann, V. D.; Schnitzler, A.; Südmeyer, M.; Lange, J. (2017). Impaired perception of human movements in Parkinson's disease. *Behavioural brain research* 317, 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.009>.
- Lange, J.; Oostenveld, R.; Fries, P. (2011). Perception of the touch-induced visual double-flash illusion correlates with changes of rhythmic neuronal activity in human visual and somatosensory areas. *NeuroImage* 54 (2), 1395–1405. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.031>.
- Lange, J.; Oostenveld, R.; Fries, P. (2013). Reduced occipital alpha power indexes enhanced excitability rather than improved visual perception. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33 (7), 3212–3220. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3755-12.2013>.

- Lee, M. S.; Lee, M. J.; Conte, A.; Berardelli, A. (2018). Abnormal somatosensory temporal discrimination in Parkinson's disease: Pathophysiological correlates and role in motor control deficits. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 129 (2), 442–447. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.11.022>.
- Malek, Naveed (2019). Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurology India* 67 (4), 968–978. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.266268>.
- McGovern, D. P.; Roudaia, E.; Stapleton, J.; McGinnity, T. M.; Newell, F. N. (2014). The sound-induced flash illusion reveals dissociable age-related effects in multisensory integration. *Frontiers in aging neuroscience* 6, 250. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00250>.
- McIntyre, C. C.; Savasta, M.; Kerkerian-Le Goff, L.; Vitek, J. L. (2004). Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115 (6), 1239–1248. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.024>.
- Meredith, M. A.; Nemitz, J. W.; Stein, B. E. (1987). Determinants of multisensory integration in superior colliculus neurons. I. Temporal factors. *The Journal of Neuroscience* 7 (10), 3215–3229. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.07-10-03215.1987>.
- Mishra, J.; Martinez, A.; Sejnowski, T. J.; Hillyard, S. A. (2007). Early cross-modal interactions in auditory and visual cortex underlie a sound-induced visual illusion. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 27 (15), 4120–4131. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4912-06.2007>.
- Moro, S. S.; Steeves, J. K. E. (2018). Normal temporal binding window but no sound-induced flash illusion in people with one eye. *Experimental brain research* 236 (6), 1825–1834. <https://doi.org/10.1007/s00221-018-5263-x>.
- Mumenthaler, M.; Mattle, H. (2008). *Neurologie*. 226 Tabellen. 12. Aufl. Stuttgart/New York, Thieme, Seite 194-216.
- Nelson, A. J.; Premji, A.; Rai, N.; Hoque, T.; Tommerdahl, M.; Chen, R. (2012). Dopamine alters tactile perception in Parkinson's disease. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* 39 (1), 52–57. <https://doi.org/10.1017/s0317167100012683>.
- Neufeld, J.; Sinke, C.; Zedler, M.; Emrich, H. M.; Szycik, G. R. (2012). Reduced audio-visual integration in synaesthetes indicated by the double-flash illusion. *Brain research* 1473, 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.07.011>.
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 14 (2), 223-36; discussion 222. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>.
- Postuma, R. B.; Berg, D.; Adler, C. H.; Bloem, B. R.; Chan, P.; Deuschl, G.; Gasser, T.; Goetz, C. G.; Halliday, G.; Joseph, L.; Lang, A. E.; Liepelt-Scarfone, I.; Litvan, I.; Marek, K.; Oertel, W.; Olanow, C. W.; Poewe, W.; Stern, M. (2016). The new definition and diagnostic criteria of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 15 (6), 546–548. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00116-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00116-2).
- Pundmann, V.; Brenner, M.; Schnitzler, A.; Ferrea, S.; Südmeyer, M.; Lange, J. (2014). Dopamine improves impaired multisensory perception in Parkinson's disease, *Klinische Neurophysiologie*, 2014.

- Pundmann, V.; Brenner, M.; Schnitzler, A.; Ferrea, S.; Südmeyer, M.; Lange, J. (2016). EP 55. Perception of the Double-Flash-Illusion in patients with Parkinson's disease and its modulation by dopamine compared to matched healthy controls, *Clinical Neurophysiology*, 2016.
- Pycroft, L.; Stein, J.; Aziz, T. (2018). Deep brain stimulation: An overview of history, methods, and future developments. *Brain and neuroscience advances* 2, 2398212818816017. <https://doi.org/10.1177/2398212818816017>.
- Rana, A. Q.; Ahmed, U. S.; Chaudry, Z. M.; Vasan, S. (2015). Parkinson's disease: a review of non-motor symptoms. *Expert review of neurotherapeutics* 15 (5), 549–562. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1038244>.
- Rosenthal, O.; Shimojo, S.; Shams, L. (2009). Sound-induced flash illusion is resistant to feedback training. *Brain topography* 21 (3-4), 185–192. <https://doi.org/10.1007/s10548-009-0090-9>.
- Scurry, A. N.; Lovelady, Z.; Lemus, D. M.; Jiang, F. (2021). Impoverished Inhibitory Control Exacerbates Multisensory Impairments in Older Fallers. *Frontiers in aging neuroscience* 13, 700787. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.700787>.
- Senkowski, D.; Schneider, T. R.; Foxe, J. J.; Engel, A. K. (2008). Crossmodal binding through neural coherence: implications for multisensory processing. *Trends in neurosciences* 31 (8), 401–409. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.05.002>.
- Shams, L.; Kamitani, Y.; Shimojo, S. (2000). Illusions. What you see is what you hear. *Nature* 408 (6814), 788. <https://doi.org/10.1038/35048669>.
- Shams, L.; Kamitani, Y.; Shimojo, S. (2002). Visual illusion induced by sound. *Brain research. Cognitive brain research* 14 (1), 147–152. [https://doi.org/10.1016/s0926-6410\(02\)00069-1](https://doi.org/10.1016/s0926-6410(02)00069-1).
- Stiles, N. R. B.; Tanguay, A. R.; Shimojo, S. (2020). The Dynamic Double Flash Illusion: Auditory Triggered Replay of Illusory Visual Expansion. *Multisensory research* 33 (1), 87–108. <https://doi.org/10.1163/22134808-20191392>.
- Tomlinson, C. L.; Stowe, R.; Patel, S.; Rick, C.; Gray, R.; Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25 (15), 2649–2653. <https://doi.org/10.1002/mds.23429>.
- van Leeuwen, T. M.; Singer, W.; Nikolić, D. (2015). The Merit of Synesthesia for Consciousness Research. *Frontiers in psychology* 6, 1850. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01850>.
- Violentyev, A.; Shimojo, S.; Shams, L. (2005). Touch-induced visual illusion. *Neuroreport* 16 (10), 1107–1110. <https://doi.org/10.1097/00001756-200507130-00015>.
- Wilson, J. T.; Singer, W. (1981). Simultaneous visual events show a long-range spatial interaction. *Perception & psychophysics* 30 (2), 107–113. <https://doi.org/10.3758/bf03204467>.
- Yalachkov, Y.; Bergmann, H. J.; Soydaş, D.; Buschenlange, C.; Fadai Motlagh, L. Y.; Naumer, M. J.; Kaiser, J.; Frisch, S.; Behrens, M.; Foerch, C.; Gehrig, J. (2019). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis Is Reflected by Increased Susceptibility to the Sound-Induced Flash Illusion. *Frontiers in neurology* 10, 373. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00373>.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. rer. nat. Joachim Lange, der mich in den Jahren meiner Promotion immer unterstützt und begleitet hat, zunächst als mein Betreuer und später als mein Doktorvater. Ich habe viel über wissenschaftliches Arbeiten von ihm gelernt und eine schöne und lehrreiche Zeit in seiner Arbeitsgruppe verbracht.

Weiterhin geht mein großer Dank an Herrn Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler, der vor Herrn Dr. Langes Habilitation mein Doktorvater war, sowie an die weiteren Beteiligten an dieser Untersuchung: Herrn Prof. Dr. med. Martin Südmeyer, Herrn Dr. med. Stephano Ferrea und Frau Dr. med. Maïke Brenner.

Auch bei den anderen Angehörigen des Instituts für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie sowie der Klinik für Neurologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf möchte ich mich für den warmen Empfang und das kollegiale Klima bedanken. Großer Dank geht an dieser Stelle auch an Herrn Dr. rer. nat. Holger Krause, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand, wenn es technische Probleme gab.

Außerdem geht ganz besonderer Dank an meine Familie, meine Eltern Friedrich und Dr. med. Irene Pundmann und meinen Ehemann, Dr. med. Christian Böing, für ihre immerwährende Unterstützung und Motivation.