

Aus dem Institut/der Klinik für: Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Rolle ventromedialer Thalamusanteile für Verhaltensflexibilität und  
visuelle Aufmerksamkeit

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Nadhi Josefine Taera

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.03.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>8</b>
1.1. Exekutive Funktionen.....	8
1.2. Anatomische Organisation .....	9
1.2.1. Kortiko-striato-thalamo-kortikale Schleifensysteme.....	9
1.2.2. Rolle subkortikaler Areale.....	11
1.3. Funktionelle Rolle .....	12
1.3.1. Wachheit.....	12
1.3.2. Visuell-räumliche Aufmerksamkeit .....	12
1.3.3. Verhaltensflexibilität .....	14
1.4. Fragestellungen und Ziele der Studie .....	15
<b>2. Methoden.....</b>	<b>18</b>
2.1. Patientengruppe .....	18
2.2. Rekonstruktion der betroffenen Kerngebiete .....	20
2.3. Kontrollgruppe .....	22
2.4. Neuropsychologische Testung .....	22
2.5. Experimente.....	23
2.5.1 Versuchsaufbau .....	23
2.5.2 Allgemeiner Aufbau beider behavioraler Paradigmen .....	24
2.5.3 Exzentrisches Paradigma.....	25
2.5.4 Zentrales Paradigma .....	26
2.6. Analyse von Okulomotorik und Pupillomotorik .....	27
2.7. Statistische Analyse.....	29
2.7.1. Deskriptive Statistik .....	29
2.7.2. Analytische Statistik.....	29
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
3.1. Neuropsychologie.....	31
3.2. Pupillometrie .....	33
3.3. Exzentrisches Paradigma.....	35
3.3.1. Manuelle Kondition.....	35
3.3.2. Sakkadische Kondition.....	37
3.4. Zentrales Paradigma .....	40
3.4.1. Manuelle Kondition.....	40

3.4.2. Sakkadische Kondition.....	42
3. 5. Einfluss von Lateralität .....	44
3.5.1. Relative Antwortrichtung .....	44
3.5.2. Lateralisierungseffekte für exzentrische Stimuli .....	48
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>51</b>
4. 1. Zusammenfassung der Ergebnisse .....	51
4. 2. Bewertung des Experimentaldesigns und Einordnung der Ergebnisse .....	53
4.2.1. Patientengruppe und Anatomie .....	53
4.2.2. Regeländerungsparadigmen und Änderungskosten.....	54
4.2.3. Negative Bahnung .....	57
4. 3. Limitationen und Perspektive.....	58
4. 4. Selektive Aufmerksamkeitsausrichtung .....	59
4. 5. Pupillomotorik.....	61
4. 6. Klinische Implikationen .....	62
4. 7. Fazit und Ausblick.....	64
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>66</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>67</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>68</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>75</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>76</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>78</b>

## **Zusammenfassung**

Exekutive Funktionen wie Verhaltensflexibilität werden herkömmlich mit dem präfrontalen Kortex als essenziellem neuronalen Substrat assoziiert. Neuere Erkenntnisse legen jedoch nahe, dass auch subkortikale Hirnareale maßgeblich an visuell-räumlicher Aufmerksamkeitsausrichtung und daraus resultierender adaptiver Willkürmotorik beteiligt sind: So zeigten Patienten mit fokalen Läsionen im thalamischen Nucleus centromedianus-parafascicularis (CM-Pf) Defizite im Wisconsin Card Sorting Test, einem neuropsychologischen Standardtest für Verhaltensflexibilität, während andere kognitive Funktionen kaum beeinträchtigt waren.

In der vorliegenden Studie wurden zwei neue Regeländerungs-Paradigmen mit zentraler oder exzentrischer Stimuluspräsentation etabliert, um eine gestörte Verhaltensflexibilität möglichst selektiv zu erfassen. Diese Paradigmen stellen im Gegensatz zu gängigen Testinstrumenten minimale Anforderungen an andere kognitive Teilleistungen. Beide Paradigmen wurden mit zwei verschiedenen motorischen Antwortmodalitäten (Knopfdruck, Sakkade) durchgeführt.

Für die Studie wurde eine Patientengruppe mit selektiven thalamischen Läsionen rekrutiert und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Bereits in der neuropsychologischen Testung zeigte die Patientengruppe Defizite in einem spezifischen Test für gestörte Verhaltensflexibilität. In den neu entwickelten Paradigmen zeigten sich zusammenfassend vor allem für die zentrale Stimuluspräsentation und manuelle Antwortmodalität signifikante und zwischen den Gruppen unterscheidbare Regeländerungskosten (erhöhte Reaktionszeiten bzw. verminderte Akkuratheit nach einer Regeländerung) als Maß für eine gestörte Verhaltensflexibilität in der Patientengruppe. Einige Patienten zeigten darüberhinaus eine Lateralisierungstendenz der motorischen Antworten zur kontralateralen Effektorseite. Eine ergänzende Analyse der Pupillomotorik ergab eine differenzielle Modulation der Pupillenweite in Abhängigkeit des vorherigen Feedbacks, welche sich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe nicht unterschied.

Der CM-Pf degeneriert bereits in frühen Krankheitsstadien des Morbus Parkinson und wird hier sowie bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen bereits als Ziel von tiefer Hirnstimulation genutzt. Eine weitere experimentelle Zuordnung der Rolle des CM-Pf für kognitive Teilfunktionen scheint insofern klinisch unmittelbar relevant, um regelhaft bei Morbus Parkinson auftretende kognitive Defizite besser charakterisieren und andererseits mögliche Nebenwirkungen der tiefen Hirnstimulation sensitiv erkennen zu können.

## **Abstract**

Executive functions such as behavioral flexibility are commonly associated with prefrontal cortex functioning. However, recent findings suggest that also subcortical brain areas play an essential role in selective visuo-spatial attention and the emergence of flexible, adaptive behavior: For example, patients with focal lesions of the thalamic centromedian-parafascicular (CM-Pf) complex demonstrated problems in performing the Wisconsin Card Sorting Test, a standard test for flexibility, while other cognitive-executive functions appeared to be much less affected.

In the current study, two new paradigms with central or peripheral stimulus presentation are established to selectively assess impaired behavioral flexibility. In contrast to standard neuropsychological test procedures commonly used, these paradigms place minimal demands on other cognitive sub-components. Both paradigms were conducted with two different motor response modalities (manual button press, saccadic eye movement).

We recruited a group of patients with selective thalamic lesions and we compared their performance with a healthy control group. The patient group showed deficits in a standard neuropsychological test indicating an impaired behavioral flexibility. Results of the newly developed paradigms showed significant switch costs (elevated reaction times and lower accuracy following a rule switch) predominantly for central stimulus presentation and manual response mode that differed between groups. Some patients furthermore showed a response bias to the contralateral with respect to thalamic lesion site. An additional analysis of dynamic pupil size demonstrated robust differences in pupil-based arousal dependent on positive versus negative feedback that was not different between groups.

The CM-Pf undergoes prominent degeneration already in early stages in patients with Parkinson's disease and it has been used as a target structure for deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease and other neuropsychiatric disorders. Therefore, a further experimental characterization of the specific role of the CM-Pf for cognitive-executive functions seems clinically important for a better understanding of cognitive deficits regularly encountered in Parkinson's disease and for assessing possible cognitive-executive sequelae of deep brain stimulation.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC	anteriore Kommissur
ANOVA	Varianzanalyse
ARAS	Aszendierendes retikuläres Aktivierungssystem
ASCII	<i>American Standard Code for Information Interchange</i>
AV	Nucleus anteroventralis
BG	Basalganglien
CeM	Nucleus centralis medialis
CIN	cholinerges Interneuron
CL	Nucleus centralis lateralis
CM-Pf	Nucleus centromedianus et parafascicularis
CN	Nucleus caudatus
DA	Dopamin
ER	Fehlerrate, <i>error rate</i>
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
HD	Chorea Huntington
ILN	intralaminare Thalamuskern
IN	Interneuron
IQ	Intelligenzquotient
ITI	Intervall zwischen den Durchgängen, <i>intertrial interval</i>
JASP	<i>Jeffreys's Amazing Statistics Program</i>
LC	Locus coeruleus
LLF	Neurone mit langer Fazilitierungslatenz, <i>long-latency-facilitation-neurons</i>
LQ	Lateralitätsquotient
MD	Nucleus mediodorsalis
MRT	Magnetresonanztomographie
MSN	mittelgroße Projektionsneurone, <i>medium-spiny-neurons</i>

MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test
NA	Noradrenalin
P01	Patient 1, Patient 2 etc.
PC	posteriore Kommissur
PD	Morbus Parkinson, <i>Parkinson's disease</i>
PFC	Präfrontalkortex
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
RT	Reaktionszeit
S01	Kontrollproband 1, Kontrollproband 2 etc.
SC	Colliculus superior
SLF	Neurone mit kurzer Fazilitierungslatenz, <i>short-latency-facilitation-neurons</i>
SNr	Substantia nigra reticulata
Sog.	sogenannte/r/s
STN	Nucleus subthalamicus
Tab.	Tabelle
THS	tiefe Hirnstimulation
TMT	<i>Trail Making Test</i>
TS	Tourette-Syndrom
TSL	Zeitintervall zwischen Infarkt und Messung, <i>time since lesion</i>
VA	Nucleus ventralis anterior
VLp	Nucleus ventralis lateralis posterior
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

# 1. Einleitung

## 1. 1. Exekutive Funktionen

Zielgerichtetes Verhalten setzt eine Auswahl passender motorischer Reaktionen auf den jeweiligen sensorischen Input voraus. Diese Stimulus-Antwort-Assoziationen sollen auf der einen Seite erlernt und dann im Erfolgsfall stabil abgerufen werden können. Auf der anderen Seite sollen sie aber auch flexibel an sich ändernde Umweltbedingungen angepasst werden können. Exekutive Funktionen sind die zentralen Kontrollvorgänge, welche die Planung und Ausführung solcher adaptiven und zielgerichteten motorischen Aktionen regulieren.

Regel-Änderungs-Paradigmen sollen diese kognitiven Funktionen in einem kontrollierten wissenschaftlichen Zugang quantitativ erfassbar machen (Jersild, 1927). Bei solchen Aufgaben wird ein Proband instruiert, motorisch auf einen sensorischen, oft visuellen, Stimulus zu reagieren. Hierbei wird der Zusammenhang zwischen sensorischem Stimulus und korrekter motorischer Antwort durch eine zuvor erläuterte Regel spezifiziert. Diese Regel kann sich von Durchgang zu Durchgang wiederholen oder aber im Verlauf des Experiments ändern. In letzterem Falle muss der Proband die interne Repräsentation der Aufgabenstellung basierend auf expliziten Hinweisen oder der Rückmeldung über die Korrektheit der motorischen Antwort verändern. Diese Anpassungsreaktion stört den bereits erlernten motorischen Antwortablauf, was sich in einer erhöhten Fehlerrate (ER) und/oder einer verlängerten Reaktionszeit (RT), sogenannten Änderungskosten (*switch costs*), widerspiegelt. Als diesen Änderungskosten zugrundeliegende exekutive Prozesse werden u.a. eine Aufmerksamkeits-Neuausrichtung bzw. eine Rekonfiguration der internen Aufgabenrepräsentation angenommen (Kiesel *et al.*, 2010).

Es lassen sich für adaptives Willkürverhalten also zwei exekutive Kardinalfunktionen festhalten, deren Störung regelhaft zu erheblichen Konsequenzen für das betroffene Individuum führen:

1. Persistenz ist die Fähigkeit, Stimulus-Antwort-Assoziationen zu erlernen und anschließend stabil aufrechtzuerhalten. Eine Störung der Persistenz führt zu einer erhöhten Distraktibilität, d. h. motorische Antworten können leicht durch irrelevante Stimuli beeinflusst werden.
2. Flexibilität ist die Fähigkeit, die Relevanz von Stimuli neu zu gewichten und Stimulus-Antwort-Assoziationen reorganisieren zu können. Eine gestörte Flexibilität äußert sich durch perseverierendes Verhalten: Betroffene Individuen halten trotz negativer Rückmel-

dung an stereotypen Antwortmustern fest und sind nicht in der Lage, sich an veränderte Umweltsituationen anzupassen.

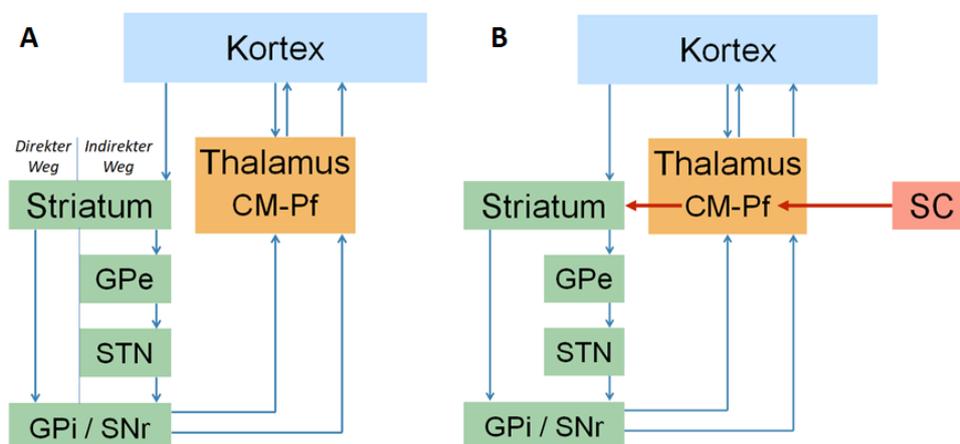
Die Symptomkombination aus Distraktibilität und Perseveration wird klassischerweise als Ausdruck eines geschädigten Präfrontalkortex (PFC) angesehen, welcher eine wichtige Rolle für die Kontrolle exekutiver Funktionen spielt (Milner, 1963). Jedoch scheinen neben dem PFC auch subkortikale Strukturen eine potenzielle Rolle für Verhaltensflexibilität zu spielen. Neuropsychologische Studien an Patienten und neurophysiologische Tierversuche indizieren, dass unter anderem ventromediale Anteile des Thalamus, besonders der Komplex aus Nucleus centromedianus und Nucleus parafascicularis (CM-Pf), eine essenzielle Rolle spielen könnten (Mennemeier *et al.*, 1997; Van der Werf *et al.*, 2002).

## 1. 2. Anatomische Organisation

### 1.2.1. Kortiko-striato-thalamo-kortikale Schleifensysteme

Kortiko-striato-thalamo-kortikale Schleifensysteme sind maßgeblich für die Generierung von Bewegung verantwortlich. Der Kortex projiziert hierbei zu den Basalganglien (BG), welche indirekt über den Thalamus zum Kortex zurück projizieren (Nieuwenhuys *et al.*, 2008). Im klassischen Modell für BG-Funktion besteht dieser kortiko-striato-thalamo-kortikale Kreislauf aus zwei separaten Wegen, dem direkten und dem indirekten Weg (Abbildung 1A) (Redgrave *et al.*, 2010; Thorn und Graybiel, 2010; Smith *et al.*, 2011; Krauzlis *et al.*, 2013; Krauzlis *et al.*, 2014).

**Abbildung 1 – Kortiko-striato-thalamische Feedbackschleife**



**Abb. 1.** (A) In kortiko-striato-thalamo-kortikalen Schleifensystemen werden die kortikalen Projektionen auf zwei separaten Wegen über die Basalganglien verschaltet: Der direkte Weg erlaubt eine Verbindung vom Striatum zum Globus pallidus internus und der Substantia nigra reticulata, welche über den Thalamus zurück zum Kortex projizieren. Beim indirekten Weg sind zwischen dem Striatum und seinen Ausgangsstationen noch der Globus pallidus

externus und der Nucleus subthalamicus geschaltet. **(B)** Durch den Colliculus superior werden auf subkortikaler Ebene Informationen über die Nuclei centromedianus und parafascicularis in das System eingespeist. Abkürzungen: CM-Pf – Nucleus centromedianus und Nucleus parafascicularis, SC – Colliculus superior, GPe – Globus pallidus externus, GPi – Globus pallidus internus, STN – Nucleus subthalamicus, SNr – Substantia nigra pars reticulata.

Der "direkte Weg" soll vorwiegend motorische Handlungen begünstigen (Redgrave *et al.*, 2010): Das dorsale Striatum erhält glutamaterge Projektionen vom Motorkortex. Striatale mittelgroße Projektionsneurone (*medium spiny neurons* - MSN) projizieren zu den BG-Ausgangsstationen Globus pallidus internus (GPi) und Substantia nigra reticulata (SNr), welche ihrerseits zu den ventralen thalamischen Kernen projizieren. Da beide Projektionen inhibierend wirken, kommt es zu einer Disinhibition der Thalamuskern. Diese positive Feedbackschleife erleichtert so die Generierung motorischer Aktionen.

Wie der Name schon impliziert, gibt es dagegen bei dem "indirekten Weg" keine direkte Projektion zwischen dem Striatum und den Ausgangsstationen, sondern zwei zwischengeschaltete Strukturen, den Gamma-Aminobuttersäure(GABA)-ergen Globus pallidus externus (GPe) und den glutamatergen Nucleus subthalamicus (STN). Exzitatorischer kortikaler Input resultiert hier in einer Disinhibition des STN, welcher dann die Ausgangsstationen aktiviert und die Inhibition thalamischer Kerne damit weiterhin verstärkt. Dementsprechend soll der indirekte Weg über die so resultierende negative Feedbackschleife die Generierung motorischer Aktionen inhibieren.

Neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass dieses Modell zweier separater Schleifensysteme limitiert ist: Neuroanatomische Studien weisen auf bisher nicht berücksichtigte Verbindungen zwischen den beteiligten Strukturen hin (Redgrave *et al.*, 2010). So erhält zum Beispiel der STN auch kortikalen und subkortikalen Input unabhängig vom GPe. Dieser wiederum sendet direkte Projektionen zu den BG-Ausgangsstationen und erhält Kollaterale von Strukturen des direkten Weges.

In einem einflussreichen Modell postulierten Alexander und Crutcher, dass kortiko-striato-thalamo-kortikale Schleifen parallel und voneinander segregiert Information verarbeiten (Alexander und Crutcher, 1990). Hierbei werden mindestens fünf Rückkopplungsschleifen beschrieben, welche kognitive, limbische und sensorimotorische Funktionen erfüllen sollen. Diese Schleifen weisen eine hohe somatotope Organisation auf und verbinden verschiedene Abschnitte des Frontalkortex, der BG und des Thalamus selektiv miteinander: Beispielsweise beginnt eine motorische Schleife im Motorkortex, welcher über das laterale Putamen und den lateralen GPi zu den ventralen thalamischen Kernen, u.a. auch den CM, und zurück zum Kortex projiziert. Hin-

gegen startet eine okulomotorische Schleife in den supplementären und frontalen Augenfeldern, welche exklusiv zum lateralen Nucleus caudatus (CN) projizieren. Dieser innerviert über die SNr thalamische Kerne wie den Pf, deren Fasern zurück zum Kortex führen. Trotz ihrer anatomischen Präsentation als Kernkomplex scheinen CM und Pf offenbar zu unterschiedlichen Kontrollkreisläufen zu gehören. Der CM könnte eine wichtige Rolle in der Extremitätenmotorik einnehmen, während der Pf an der Vermittlung von Okulomotorik beteiligt sein könnte (Sadikot und Rymar, 2009).

### 1.2.2. Rolle subkortikaler Areale

Neuere Erkenntnisse indizieren, dass subkortikale Strukturen eine differenziertere Rolle für die Generierung adaptiver Willkürmotorik spielen, als im Modell der parallel organisierten kortikostriato-thalamo-kortikalen Rückkopplungsschleifen angenommen. Eine Schlüsselposition nimmt der Thalamus ein. Er ist nicht nur daran beteiligt, BG-Ausgangssignale zum Kortex zurückzuleiten, sondern auch die Konvergenz von Informationen verschiedener Schleifen zu ermöglichen. Dies ergibt sich aus der funktionellen Architektur des Thalamus (Alexander und Crutcher, 1990): Die thalamo-kortikalen Projektionen einer Schleife enden nicht nur im ursprünglichen kortikalen Areal, sondern sie ziehen auch zu Kortexarealen parallel-geschalteter Schleifen (Nieuwenhuys *et al.*, 2008). Zudem wirken thalamische Projektionen, z. B. des CM-Pf, maßgeblich auf inhibitorische Interneurone (IN) des Striatums, welche die parallel geschalteten Schleifen miteinander verbinden. (Ding *et al.*, 2010). Ein spezifisches Beispiel ist die Beteiligung des Pf an einer weiteren assoziativen Schleife zwischen Thalamus und Basalganglien: Der Pf vermittelt dopamin(DA)-ergen Input aus der SNr an den CN (Smith *et al.*, 2004). Gleichzeitig leitet der Pf Informationen aus dem rostromedialen GPi an den Nucleus accumbens zurück (Smith *et al.*, 2009). Auf diese Art und Weise erlaubt diese zusätzliche Schleife über den Pf die Kommunikation zwischen limbischem, motorischem und assoziativem Kreislauf.

Der Thalamus scheint aber nicht nur die Konvergenz bereits vorhandener Information zu vermitteln, sondern zusätzliche Informationen über plötzliche, verhaltensrelevante Ereignisse über eine direkte striatale Projektion in das System einzuspeisen (Abbildung 1B) (Smith *et al.*, 2011). Diese zusätzliche Information wird über den Colliculus superior (SC) an die intralaminaren thalamischen Nuclei (ILN) weitergeleitet - und zwar ausschließlich zum Pf, nicht zum CM (Van der Werf *et al.*, 2002). Einzelzelleitungen an wachen nichtmenschlichen Primaten konnten weiterhin nachweisen, dass sowohl CM- als auch Pf-Neurone auf multimodalen sensorischen Input reagieren, z. B. visuelle, auditorische und somatosensorische Stimuli (Matsumoto *et al.*, 2001;

Minamimoto und Kimura, 2002). Dies deutet darauf hin, dass der CM die Informationen über sensorische Ereignisse auf einem anderen Weg erhält. Tekto-thalamo-striataler Input scheint dabei auf striataler Ebene sowohl MSN des direkten als auch des indirekten Weges zu inhibieren (Thorn und Graybiel, 2010). So könnte Zeit geschaffen werden für die Repriorisierung visueller Stimuli und die Neuorganisation von Stimulus-Antwort-Assoziationen zur Auswahl einer adaptierten motorischen Handlung auf kognitiver Ebene. Dieser subkortikale Projektionspfad ist evolutionär deutlich älter als die neokortikalen frontoparietalen Mechanismen, die eine Neuausrichtung selektiver Aufmerksamkeit vermitteln (Krauzlis *et al.*, 2013).

### 1.3. Funktionelle Rolle

#### 1.3.1. Wachheit

Klassischerweise wird dem thalamischen CM-Pf-Komplex eine Rolle für Schmerzverarbeitung und Wachheitsprozesse zugeschrieben (Weigel und Krauss, 2004). Eine klinische Kasuistik von Schiff *et al.* illustriert die Schlüsselrolle des zentralen Thalamus bei Wachheits-, Aufmerksamkeits- und Verhaltensprozessen: Die Autoren dokumentieren einen Patienten, der sich nach einem traumatischen Hirnschaden für sechs Jahre in einen Zustand minimalen Bewusstseins mit weitgehend fehlender Kommunikation und Interaktion mit seiner Umwelt befand (Schiff *et al.*, 2007). Nach bilateraler Stimulation des zentralen Thalamus mittels tiefer Hirnstimulation (THS) erlangte er partiell Wachheit, Aufmerksamkeit und sogar kommunikative Fähigkeiten zurück.

Mehrfach wurde der CM-Pf-Komplex neben weiteren Anteilen der ILN funktionell dem aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem (ARAS) zugeordnet, da diese Thalamusanteile eine Vielzahl von Afferenzen aus dem Hirnstamm, vor allem aus der *Formatio reticularis* erhalten (Kinomura *et al.*, 1996; Van der Werf *et al.*, 2002). Zudem bestätigen funktionelle Bildgebungsstudien, dass die ILN durch eine Vigilanzhöhung eine Aktivierung erfahren (Kinomura *et al.*, 1996). Folglich wurden den ILN lange eher eine unspezifische Rolle bei Wachheit und basaler Aufmerksamkeit als Grundlage für eine spezifische Informationsverarbeitung und selektive Aufmerksamkeitsausrichtung zugeschrieben. Heute wird ihnen darüber hinaus jedoch auch eine wichtige Rolle bei der Vermittlung spezifischer kognitiver Teilleistungen zugeschrieben.

#### 1.3.2. Visuell-räumliche Aufmerksamkeit

Störungen von selektiver Aufmerksamkeitsausrichtung scheinen ein charakteristisches Symptom bei Läsion thalamischer Strukturen zu sein, eine klare Assoziation zu einem spezifischen Thalamuskern ist jedoch nicht bekannt (Van der Werf *et al.*, 2002; Van der Werf *et al.*, 2003).

Nichtsdestotrotz wurde beobachtet, dass Hirninfarkte im Bereich des rechten CM-Pf visuell-räumliche Aufmerksamkeit beeinträchtigen können (Minamimoto und Kimura, 2002; Schmahmann und Pandya, 2008). Patienten mit Läsionen in den ILN stellen sich klinisch mit gestörten exekutiven Funktionen und Aufmerksamkeits-assoziierten Defiziten vor (Van der Werf *et al.*, 2003). Außerdem können fokale Läsionen im CM-Pf eine erhöhte Distraktibilität verursachen (Mennemeier *et al.*, 1992; Carrera und Bogousslavsky, 2006). Tekto-thalamo-striatale Projektionen könnten eine Schlüsselrolle für visuell-räumliche Aufmerksamkeitsmechanismen einnehmen. Über diesen Weg werden Informationen über unerwartete, aber verhaltensrelevante Stimuli in das System der BG-Schleifen eingespeist und können so zu einer veränderten Aufmerksamkeitsausrichtung führen. Die neuronalen Antworten von CM-Pf und SC weisen auffallende Ähnlichkeiten auf: Beide treten direkt nach unvorhergesehenen visuellen, auditorischen und sensorimotorischen Ereignissen auf (Wallace *et al.*, 1993). Der SC induziert zudem Bewegungen von Augen, Hals und Kopf, sodass verhaltensrelevante Bereiche der Umwelt in das zentrale Sichtfeld gerückt werden (Nieuwenhuys *et al.*, 2008). Primatenstudien zeigen, dass ein inaktivierter SC ebenfalls mit einer erhöhten Distraktibilität einhergeht (Lovejoy und Krauzlis, 2010).

Dieser neue tekto-thalamo-striatale Input könnte anfangs sowohl MSN des direkten als auch des indirekten Weges inhibieren (Thorn und Graybiel, 2010). Diese Inhibierung soll durch cholinerge IN (CIN) vermittelt werden, welche durch die ILN aktiviert werden und eine transiente Suppression der sonst tonisch-aktiven CIN einleiten. Dieser Effekt wird als Vorwärtsinhibierung bezeichnet. Er könnte durch eine transiente Unterbrechung bisher selektierter Stimulus-Antwort-Assoziationen der Repriorisierung von Stimuli dienen, also eine Änderung der Aufmerksamkeitsausrichtung herbeiführen, und die Reorganisation von Stimulus-Antwort-Assoziationen zur Folge haben, sodass eine alternative motorische Aktion ausgewählt werden kann. Auch die Auswahl einer adäquaten Handlung im kortiko-BG-Kreislauf wird hierbei wiederum vom CM-Pf überwacht, indem er Informationen von den BG-Ausgangsstationen zurück zu striatalen Neuronen projiziert (Kimura *et al.*, 2004).

Dementsprechend wäre der CM-Pf prädestiniert, um den Wechsel von einem intern kontrollierten Zustand hin zu einem neuen, extern getriggerten Zustand einzuleiten. So antworten CM-Pf-Neurone auf unerwartete, multimodale sensorische Stimuli auf der kontralateralen Seite (Matsumoto *et al.*, 2001). Dies gilt ebenfalls für unerwartete Stimuli außerhalb des aktuellen

Aufgabenkontextes. Eine wiederholte Präsentation eines bestimmten Stimulus vermindert die Amplitude der neuronalen Antworten, führt also schnell zu einer Habituation.

Die neuronalen Antworten innerhalb des CM-Pf sind zeitlich akkurat abgestimmt und ermöglichen hinsichtlich ihrer charakteristischen Antwortlatenzen die Einteilung in Neurone mit kurzer Fazilitierungslatenz (*short-latency-facilitation-neurons*, SLF) und Neurone mit langer Fazilitierungslatenz (*long-latency-facilitation-neurons*, LLF) (Matsumoto *et al.*, 2001). Diese Neurone bilden getrennte Netzwerke innerhalb des CM-Pf: SLF- und LLF-Neurone des CM-Pf reagieren unterschiedlich auf visuelle Hinweisreize der kontralateralen Seite (Minamimoto und Kimura, 2002). Während SLF-Neurone eine Änderung der Aufmerksamkeitsausrichtung zu vermitteln scheinen, weisen LLF-Neurone eher ein bewegungsabhängiges Antwortmuster auf. Zudem sind SLF-Neurone vorwiegend im Pf zu finden, wohingegen die LLF-Neurone im CM dominieren. Offensichtlich sind CM- und Pf-Neurone an verschiedenen Prozessen beteiligt. In Primatenstudien sorgt die pharmakologische Inaktivierung des Pf eher für eine gestörte Aufmerksamkeitsausrichtung als eine Inaktivierung des CM (Minamimoto und Kimura, 2002). Zudem innerviert der SC den Pf stark, während er den CM ausspart (Van der Werf *et al.*, 2002).

### 1.3.3. Verhaltensflexibilität

Verhaltensflexibilität bezeichnet die Fähigkeit, Stimuli zu repriorisieren und darauf basierend Stimulus-Antwort-Assoziationen neu zu organisieren. So kann eine motorische Handlung an sich ändernde Umweltbedingungen adaptiert und zielgerichtete Willkürmotorik unter sich wandelnden Umweltbedingungen gewährleistet werden.

Neue Information über plötzlich erscheinende, verhaltensrelevante Stimuli wird auf dem tekto-thalamo-striatalen Weg in den kortiko-striato-thalamo-kortikalen Kreislauf eingespeist (Van der Werf *et al.*, 2002; Smith *et al.*, 2011). Funktionell bildgebende Studien deuten darauf hin, dass eine Abnahme der neuronalen Aktivität im CM-Pf einen negativen Einfluss auf die funktionelle Konnektivität im gesamten BG-Netzwerk für die Auswahl einer adaptierten motorischen Handlung hat (Rodriguez-Sabate *et al.*, 2015). Die thalamisch eingespeiste Information über externe Ereignisse könnte hierbei eine Re-Konfiguration bisheriger, habitueller Stimulus-Antwort-Assoziation zugunsten neuer motorischer Aktionen vermitteln. Für eine adaptive motorische Reaktion muss die Ursache eines unvorhergesehenen Ereignisses hierbei als extern oder durch den Organismus selbst induziert klassifiziert werden (Redgrave *et al.*, 2010). Erst dann kann entschieden werden, ob eine motorische Handlung erneut ausgewählt, verändert oder nicht mehr durchgeführt werden sollte. Auf Ebene der BG konvergieren Informationen über den kognitiven

Zustand des Organismus und über motorische Signale aktueller motorischer Handlungen, sogenannte Efferenzkopien. Unerwartete Ereignisse rufen neben einer glutamatergen thalamischen Antwort auch eine DA-erge Antwort in der SN hervor, welche ebenfalls an striatalen Neuronen konvergieren. All diese Informationen werden nun integriert, um die Ursache des unerwarteten aber relevanten Ereignisses als eigen- oder fremdinduziert zu determinieren (Redgrave *et al.*, 2010).

CM-Pf- und DA-erge Neurone konvergieren weder auf der gleichen postsynaptischen Struktur noch unmittelbar benachbart (Smith *et al.*, 2009). Signale von CM-Pf-Neuronen werden folglich nicht DA-erg moduliert. Dieser Befund erlaubt die Annahme, dass CM-Pf- und DA-erge Neurone zu zwei verschiedenen, sich ergänzenden Wegen bei der Informationsverarbeitung im kortiko-striatalen Kreislauf gehören: Auf der einen Seite rufen DA-erge Neurone eine Handlungspräferenz im Striatum hervor, auf der anderen Seite begünstigen CM-Neurone einen Wechsel von einem bislang präferierten zu einem alternativen Verhalten (Minamimoto *et al.*, 2005).

#### 1. 4. Fragestellungen und Ziele der Studie

Zusammengefasst weisen an nicht-menschlichen Primaten erhobene Befunde darauf hin, dass der CM-Pf maßgeblich an der Vermittlung von visuell-räumlicher Aufmerksamkeitsausrichtung und daraus resultierender Adaptation der aktuellen motorischen Handlung beteiligt zu sein scheint (Matsumoto *et al.*, 2001; Kimura *et al.*, 2004). Weniger klar ist dabei das Ausmaß einer homologen Rolle des CM-Pf beim Menschen. Patienten mit gestörter Verhaltensflexibilität weisen oft neokortikale, v.a. präfrontale Läsionen auf. Gleichzeitig können sich aber auch Läsionen subkortikaler Areale klinisch mit einer gestörten Verhaltensflexibilität präsentieren (Milner, 1963; Van der Werf *et al.*, 2003). Tatsächlich schneiden Schlaganfallpatienten mit fokalen thalamischen Läsionen im Bereich des CM-Pf-Komplexes disproportional schlechter im sog. *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) ab (Liebermann *et al.*, 2013). Dieser neuropsychologische Standardtest bewertet exekutive Funktionen wie die Aufrechterhaltung der internen Repräsentation einer Regel und den flexiblen Wechsel von einer Regel zur nächsten (Nyhus und Barceló, 2009). Bei diesem Test muss der Proband eine präsentierte Karte einer von vier Musterkarten zuordnen. Alle vier Musterkarten zeigen Symbole, welche sich in Form, Anzahl der Symbole und Farbe unterscheiden. Der Proband muss nun herausfinden, nach welchem Kriterium er seine Karte einer der vier Schlüsselkarten zuordnen muss. Der Untersucher meldet ihm dabei die Korrektheit der jeweiligen Antwort. Dabei ändert sich nach einer Reihe von Durchläufen unvorhersehbar und ohne spezifische Ankündigung die Zuordnungsregel. Als ein wesentlicher Kritik-

punkt an der Konstruktvalidität des WCST wird oft hervorgehoben, dass dieser Test nicht spezifisch exekutive Leistungen, sondern auch andere kognitive Teilleistungen, wie z. B. das Kurzzeitgedächtnis, fordere (Nyhus und Barceló, 2009).

Die hier vorgestellte Studie zielt auf eine stärkere translationale Integration von tierphysiologischen Befunden und neuropsychologischen Patientenstudien. Hierfür wurden zwei möglichst reduzierte Paradigmen entwickelt, bei denen korrekte Antworten intakte exekutive Leistungen im Sinne von Regelaufrechterhaltung und Verhaltensflexibilität voraussetzen.

1. Dabei stellen die beiden verwendeten Paradigmen nur geringe Anforderungen an andere kognitive Teilleistungen, um eine höhere Spezifität zu ermöglichen als aktuelle neuropsychologischen Standard-Tests wie der WCST.

Weisen Patienten mit Läsion im CM-Pf nun auch in einem einfacheren Paradigma klare Änderungskosten nach einer Regeländerung auf?

2. Obwohl sie sich anatomisch als Kernkomplex präsentieren, sind CM und Pf offenbar an unterschiedlichen Kontrollkreisläufen beteiligt: Der CM innerviert hauptsächlich den sensorimotorischen Teil des Putamens und scheint Extremitätenmotorik zu vermitteln (Sadikot und Rymar, 2009). Der Pf projiziert vornehmlich zum assoziativen Teil des CN, welcher Zentren der Okulomotorik ansteuert (Sadikot und Rymar, 2009). Aus diesem Grund haben wir bei beiden Paradigmen zwei Durchgänge mit zwei verschiedenen Antwortmodalitäten durchgeführt: Im ersten Durchgang erfolgte die motorische Antwort per manuellem Tastendruck, beim zweiten Durchgang durch eine schnelle Augenbewegung, eine sog. Sakkade.

Zeigen Patienten mit Läsion im CM-Pf eine Dissoziation eventueller Defizite in Abhängigkeit von spezifischem Läsionsort und der Antwortmodalität, nämlich Sakkade oder manueller Tastendruck?

3. Die oben genannte Fallserie wies eine Assoziation von gestörter Verhaltensflexibilität mit Läsionen im Bereich des linken, nicht aber des rechten CM-Pf-Komplexes nach (Liebermann *et al.*, 2013). Diese Lateralisierung könnte mit einer beschriebenen, präferenziell linkshemispheriellen Repräsentation abstrakten Kategorienlernens vereinbar sein (Jager und Postma, 2003). Offen ist die Frage, inwieweit in einer Aufgabe mit deutlich reduzierter Anforderung an eine semantische Repräsentation der anzu-

wendenden Regeln ebenfalls eine Lateralisierung möglicher Defizite zu beobachten ist.

Finden sich bei der Auswertung der Verhaltensdaten Hinweise für eine mögliche Lateralisierung exekutiver Funktionen?

4. Kortikale, aber auch subkortikale Areale, die an Prozessen selektiver Aufmerksamkeitsausrichtung beteiligt sind, unterliegen regelhaft einer lateralisierten Repräsentation. Dies gilt auch für die ventromedialen Thalamusanteile. So können Patienten mit Läsionen der ILN klinische Symptome eines visuellen Neglekts nach kontralateral zur Läsionseite aufweisen (Watson *et al.*, 1981). Darüber hinaus antworten CM-Pf-Neurone auf kontralateral präsentierte multimodale sensorische Stimuli (Matsumoto *et al.*, 2001).

Gibt es bei Patienten mit Läsion im CM-Pf eine zusätzliche Lateralisierung in Abhängigkeit von der Seite der Stimuluspräsentation bzw. der Effektorseite? In welcher Beziehung steht dies zur Händigkeit der Patienten?

Insgesamt wurden für diese Arbeit zwei neue Paradigmen etabliert, um eine gestörte Verhaltensflexibilität präzise zu erfassen und auch den Einfluss subkortikaler Areale auf eine adaptive Willkürmotorik zu berücksichtigen. Diese beiden Paradigmen wurden in ihrer Aufgabenstellung soweit reduziert, dass höhere kognitive Funktionen minimal angesprochen und somit eine höhere Spezifität und Konstruktvalidität erreicht werden sollen. Diese beiden neu etablierten, reduzierten Paradigmen werden in dieser Arbeit auf ihre klinische Anwendbarkeit hin überprüft. Darüber hinaus sollen die an Schlaganfallpatienten mit fokalen thalamischen Läsionen im CM-Pf und Kontrollprobanden erhobenen Daten genutzt werden, um die soeben dargelegten vier Fragestellungen zu beantworten.

## 2. Methoden

### 2.1. Patientengruppe

Die Patientengruppe bestand aus 9 Patienten mit vorwiegend rechtsseitigem ischämischem Thalamusinfarkt, davon 6 Frauen, im Alter von 32 bis 68 Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $44.22 \pm 14.51$  Jahre). Die Patienten wurden über die Klinik für Neurologie der Charité Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Klinisch präsentierten sich die Patienten initial oft mit transienten sensiblen und/oder motorischen Hemisyndromen, rasch remittierenden Doppelbildern und/oder einer ebenfalls transienten Dysarthrie (siehe Tabelle 1).

Mittels einer validierten Kurzvariante des Edinburgh-Händigkeitstest wurde die Händigkeit der Patientengruppe bestimmt. Bei diesem Test gibt der Proband an, ob er vier Tätigkeiten des alltäglichen Lebens (Werfen, Zähneputzen, Schreiben, Löffel Halten) ausschließlich oder lieber mit der linken oder der rechten Hand ausführt (Oldfield, 1971; Veale, 2014). Hierfür erhält der Proband eine definierte Punktzahl, wobei eine Punktzahl von 0 indiziert, dass eine Tätigkeit mit beiden Händen gleich gut und häufig ausgeführt wird. Ein Lateralitätsquotient (LQ)  $\geq 40$  entspricht Rechtshändigkeit und ein LQ  $\leq -40$  entspricht Linkshändigkeit. Demnach waren unter den Patienten 8 Rechtshänder und ein Linkshänder (LQ  $68.06 \pm 65.29$ ).

Der Intelligenzquotient (IQ) wurde unter Einsatz eines Schätzers der verbalen Intelligenz, des Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B), erfasst. Bei diesem Test sollen aus 37 Reihen mit fünf präsentierten Wörtern dasjenige ausgewählt werden, welches tatsächlich im deutschen Wortschatz verwendet wird. Der hierbei alterskorrelierte IQ betrug  $101.22 \pm 13.42$  IQ-Punkte. Die Patientengruppe hatte im Durchschnitt  $15.67 \pm 3.32$  Bildungsjahre absolviert.

**Tabelle 1 Übersicht Patientengruppe**

ID	Alter	Geschlecht	IQ	Bildungsjahre	Läsionsseite	LQ	TSL	Initialsymptome
P01	42	M	96	20	R	100.00	5 Jahre, 2 Monate	Transienter Drehschwindel, Diplopie
P02	66	M	75	19	L	75.00	3 Jahre, 5 Monate	Wortfindungsstörungen
P03	33	W	102	16	R+L	100.00	6 Jahre, 6 Monate	Transienter Schwankschwindel, Dysarthrie, Diplopie
P04	32	W	110	13	L	100.00	13 Jahre, 3 Monate	Diplopie, Schmerzen retroorbital links, sensibles Hemisyndrom links
P05	35	W	105	13	L	100.00	16 Monate	Dysarthrie, Blickdeviation nach links, Diplopie, Hemiparese rechts
P06	68	W	101	19	L	50.00	29 Monate	Transiente Aphasie und Hemiparese rechts
P07	32	M	122	10	R	87.50	5 Monate nach Zufallsdiag- nose	Stummer Infarkt
P08	37	W	110	16	R	100.00	6 Jahre, 7 Monate	Dysarthrie, transiente Hemiparese links, inkomplette vertikale Blickparese nach oben, Upbeat-Nystagmus
P09	53	W	90	15	L	-100.00	15 Monate	Brachiofaziales sensomotorisches Hemisyndrom rechts

**Tab. 1:** Abkürzungen: IQ – Intelligenzquotient, LQ – Lateralitätsquotient, TSL – *Time since lesion*: Zeitintervall zwischen Infarkt und Messung, M – männlich, W – weiblich, R – rechtsseitig, L – linksseitig, P01 – Patient 1 (usw.)

## 2. 2. Rekonstruktion der betroffenen Kerngebiete

Die Lokalisierung der Thalamusinfarkte erfolgte anhand eines etablierten Atlas des humanen Thalamus, der durch Morel et al. auf der Basis histopathologischer post-mortem-Analysen erzeugt wurde (Tabelle 2) (Niemann *et al.*, 2000). Für die Koregistrierung der Läsionen mit den entsprechenden Atlasschnitten wurde zunächst in der klinischen Magnetresonanztomographie-(MRT)-Routinebildgebung des jeweiligen Patienten auf der axialen, sagittalen und – wenn vorhanden – auch koronaren T2-gewichteten Sequenz das nächstgelegene Schnittbild in Bezug auf die Anteriore-Kommisur-Posteriore-Kommisur-(AC-PC)-Ebene (axiale Sequenz), die Medianebene (sagittale Ebene) bzw. die PC-Ebene (koronare Sequenz) identifiziert. Ausgehend von diesen Schnittebenen wurden dann die MRT-Schnittbilder, in denen Anteile der Infarktläsion zur Darstellung kamen, relativ zu ihrer Distanz zu den genannten Referenzebenen den nächstgelegenen Schnittbildern des Atlas zugeordnet. Anschließend erfolgte die Zuordnung der Läsion zu den mutmaßlich involvierten Kerngebieten gemäß der Nomenklatur des gewählten Atlas.

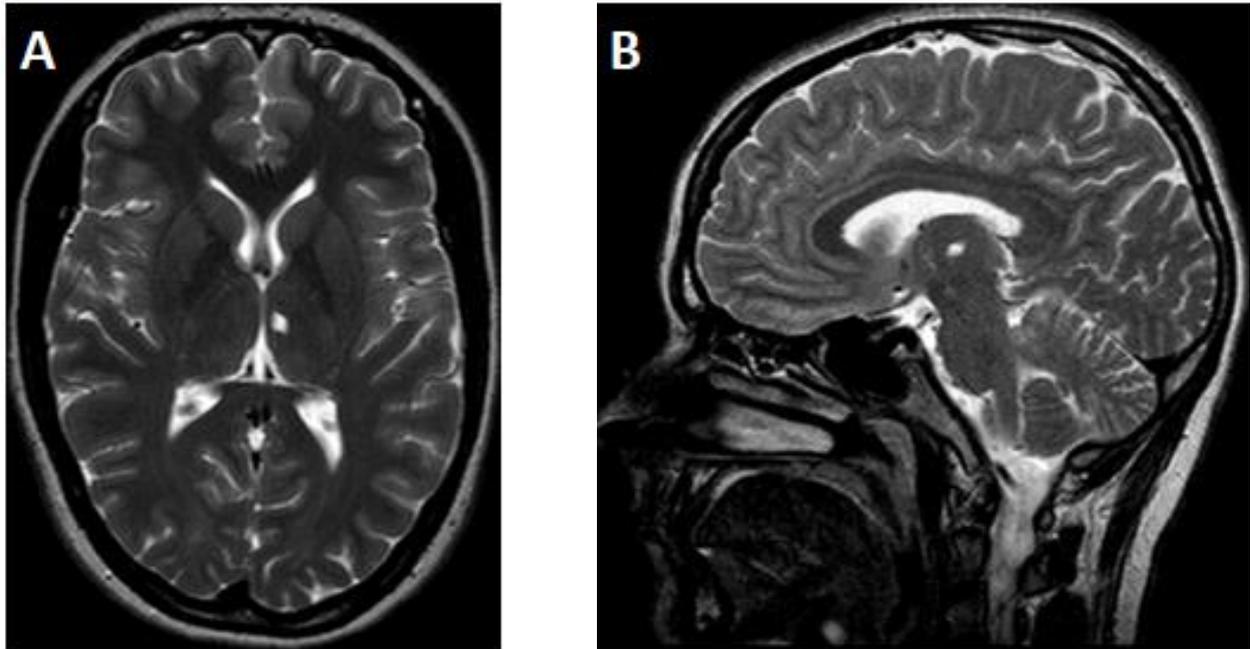
Dieser Zuordnung folgend involvierten die Infarkte aller Patienten die ILN, vor allem den Nucleus mediodorsalis (MD) (für Läsionsbeispiel siehe Abbildung 2). Desweiteren sind der Nucleus centralis medialis (CeM) und Nucleus centralis lateralis (CL) oft mitbetroffen. Zwei Patienten (P05 und 08) weisen eine hauptsächlich auf den CM-Pf begrenzte Läsion auf (für Läsionsbeispiel siehe Abbildung 3).

**Tabelle 2 Thalamusinfarktlokalisierung Patientengruppe**

ID	Seite	Pf	CM	MD	CeM	CL	VA	AV	VLp
P01	R			xx	x	x			x
P02	L	x		x	xx	x	x		
P03	B			x	x	x			x
P04	L			x	xx				
P05	L	xx	x	x					
P06	L			xx	x		x		x
P07	R			x	x	x		x	x
P08	R	xx	xx	x					
P09	L			x	x				

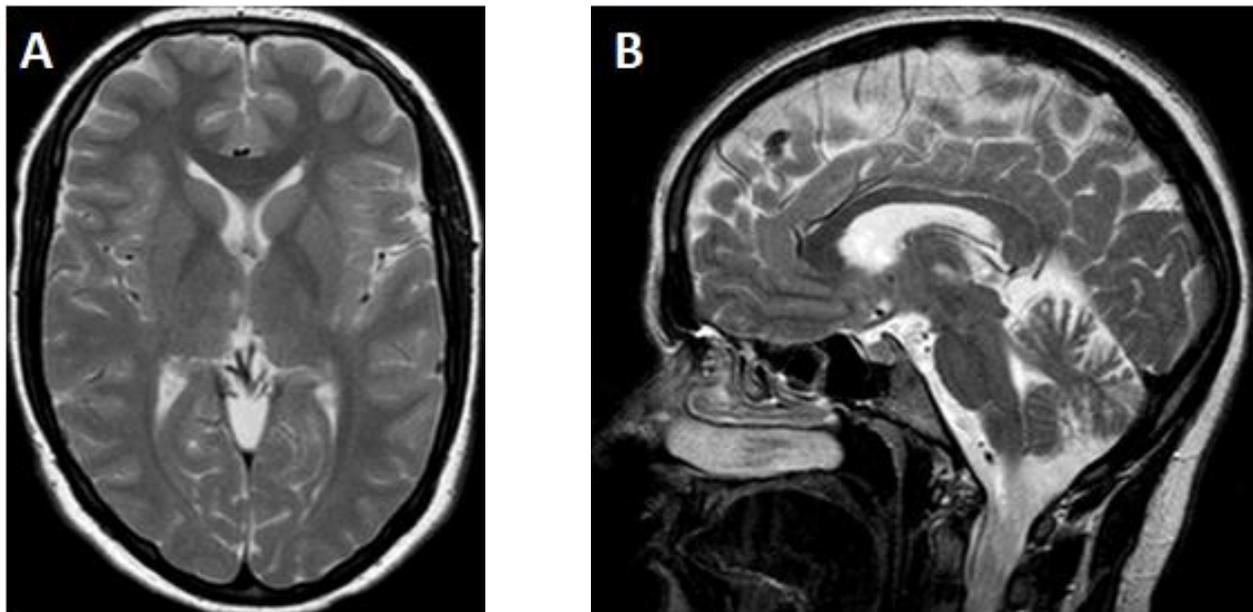
**Tab. 2:** Abkürzungen: P01 – Patient 1 (usw.), R – rechts, L – links, B – bilateral, Pf – Nucleus parafascicularis, CM – Nucleus centromedianus, MD – Nucleus mediodorsalis, CeM – Nucleus centralis medialis, CL – Nucleus centralis lateralis, VA – Nucleus ventralis anterior, AV – Nucleus anteroventralis, VLp – Nucleus ventralis lateralis posterior, x – Kern betroffen, xx – überwiegender Kernanteil betroffen.

### Abbildung 2 Infarktlokalisation Patient 4



**Abb. 2.** Die Abbildung zeigt den linksseitigen Thalamusinfarkt von Patient 4. Hierbei ist mehr als die Hälfte des Kerngebiets des Nucleus centralis medialis betroffen. Ein Teil der Läsion involviert ebenfalls den Nucleus mediodorsalis (A) Läsion im axialen Schnittbild, 9 mm dorsal der AC-PC-Linie. (B) Läsion im sagittalen Schnittbild, 6 mm links lateral der Medianebene. Die axiale MRT-Darstellung folgt der radiologischen Konvention (rechte Hemisphäre kommt in linker Bildhälfte zur Darstellung).

### Abbildung 3 Infarktlokalisation Patient 8



**Abb. 3.** Die Abbildung zeigt den rechtsseitigen Thalamusinfarkt von Patient 8. Hierbei ist mehr als die Hälfte des Kerngebiets der Nuclei centromedianus und parafascicularis betroffen. Ein Teil der Läsion involviert ebenfalls den Nucleus mediodorsalis (A) Läsion im axialen Schnittbild, 6 mm dorsal der AC-PC-Linie. (B) Läsion im sagittalen Schnittbild, 3 mm rechts lateral der Medianebene.

### 2. 3. Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 15 Individuen, davon 10 Frauen, im Alter von 26 bis 52 Jahren ( $39.2 \pm 8.46$  Jahre), welche über Anzeigen im Charité-Intranet rekrutiert wurden. Ein Ausschluss aus der Studie erfolgte bei der anamnestischen Angabe neuropsychiatrischer Vorerkrankungen und/oder der Einnahme zentralwirksamer Substanzen, sowie bei Alkohol- und sonstigem Substanzmissbrauch.

Mittels oben genannter Kurzversion des Edinburgh-Händigkeitstest wurde die Händigkeit der Kontrollgruppe bestimmt, wobei ein Kontrollproband Linkshänder war und die verbleibenden 14 Probanden Rechtshänder ( $LQ 80.00 \pm 51.71$ ).

Der IQ wurde ebenfalls unter Einsatz des Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B) beurteilt. Der hierbei alterskorrelierte IQ betrug  $104.47 \pm 12.99$  IQ-Punkte. Die Kontrollgruppe hatte im Durchschnitt  $17.07 \pm 2.22$  Bildungsjahre absolviert.

### 2. 4. Neuropsychologische Testung

Die Tests für die Neuropsychologie wurden so ausgewählt, dass kognitive Funktionen evaluiert werden konnten, welche neben intakten exekutiven Funktionen für die korrekte Ausführung der Paradigmen notwendig sind.

Hierbei wurde das visuell-räumliche Kurzzeitgedächtnis mittels der sog. Corsi-Blockspanne getestet (Corsi, 1972). Bei diesem Test tippt der Untersucher eine Sequenz von Würfeln an, welche vom Probanden wiederholt werden soll. Es wird mit einer Folge von zwei Würfeln begonnen und nach jeder zweiten Sequenz kommt ein Würfel hinzu. Sobald der Proband zwei Sequenzen hintereinander nicht wiedergeben kann oder die maximale Sequenz von neun Würfeln zwei Mal richtig wiedergegeben wird, ist der Test beendet. Für jede richtig wiederholte Sequenz gibt es einen Punkt; die maximal mögliche Punktzahl beträgt folglich sechzehn Punkte.

Zuletzt wurden kognitive Funktionen der flüssigen Intelligenz mittels sog. *Trail Making Test A* und B (TMT-A, TMT-B) evaluiert. Beim TMT-A wird der Proband aufgefordert, auf einem Blatt verteilte Zahlen von 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden. Diese Aufgabe soll so schnell und so korrekt wie möglich durchgeführt werden. Beim TMT-B soll der Proband abwechselnd Zahlen von 1 bis 13 und Buchstaben von A bis L aufsteigend miteinander verbinden. Auch bei diesem Test ist der Patient angehalten, so zügig und korrekt wie möglich zu

agieren. Besonders die alternierenden Anforderungen des TMT-B ermöglichen eine Evaluation individueller Verhaltensflexibilität (Gläscher *et al.*, 2012).

In beiden Fällen wird die Zeit zum Bearbeiten der Aufgabe erfasst. Eventuell auftretende Fehler werden während der Ausführung vom Untersucher direkt zurückgemeldet und müssen durch die Versuchsperson korrigiert werden. Dem eigentlichen Test geht jeweils die Bearbeitung eines reduzierten Übungsblattes voraus, um ein Verständnis der Instruktionen sicherzustellen. Das Verhältnis der Bearbeitungszeit in den Teilen TMT-B zu TMT-A (TMT-B/TMT-A-Ratio) dient als ein neuropsychologisches Maß für die Integrität exekutiver Leistungen, das hierbei für allgemeine Defizite der Sensorik/Motorik korrigiert ist (Arbuthnott und Frank, 2000).

## 2. 5. Experimente

### 2.5.1 Versuchsaufbau

Mit Hilfe der Software MATLAB® (Version 2015b, MathWorks®, Naticks USA) und den Erweiterungen der PsychToolbox (Brainard, 1997; Pelli, 1997; Kleiner *et al.*, 2007) wurde die visuelle Stimulation programmiert. Der Proband wurde vor einem 22-Zoll Kathodenstrahlröhrenbildschirm positioniert (Eizo Flexscan F931; Auflösung  $1024 \times 768$  Pixel; Bildwiederholrate, 140 Hz), wobei der Kopf während der gesamten Untersuchungsdauer an Kinn und Stirn über eine Stütze fixiert wurde. Der Abstand zum Bildschirm betrug 57 cm, sodass  $1^\circ$  visueller Winkel auf der Retina 1 cm Distanz auf dem Bildschirm entsprach. Zudem wurde der Untersuchungsraum verdunkelt und das Blickfeld des Probanden durch Seitblenden auf den Bildschirm begrenzt, um visuelle Störfaktoren weitgehend zu minimieren.

Die Augenbewegungen wurden über ein Videookulographie-Gerät (iViewX™ Hi-Speed, SesoMotoric Instruments, Teltow, Deutschland) hochauflösend aufgezeichnet. Diese Software der Kamera detektiert die Position des geometrischen Pupillenmittelpunktes und zusätzlich die Position eines Lichtreflexes auf der Kornea und berechnet nach entsprechender Eichung über diese beiden Ortspositionen die aktuelle Augenposition des Probanden.

Das Gerät wurde vor jedem Versuchsdurchlauf manuell kalibriert. Hierbei wurde der Proband aufgefordert, sukzessiv präsentierte Stimuli einer 13-Punkte-Matrix auf dem Bildschirm zu fixieren. Es wurde standardisiert die Position des rechten Auges mit 500 Hz zeitlicher Auflösung aufgezeichnet.

Für eine akkurate Messung manueller Antwortzeiten wurde die RTbox verwendet (Li *et al.*, 2010). Diese zeichnete den genauen Zeitpunkt von Knopfdruck-Ereignissen auf und transferiert die dabei generierten Zeitstempel über eine USB-Schnittstelle an den Präsentationscomputer. Manuelle Antworten wurden über zwei Drucksensoren (sog. *force sensing resistor* 406, Interlink Electronics, Sensorfläche 4 x 4 cm) auf einer ebenen Unterlage detektiert. Nach Abschluss der Messungen wurden die aufgezeichneten Daten in ein tabellarisches Format konvertiert, in MATLAB® importiert und dort mit Hilfe selbst geschriebener Skripte einer weiterführenden Analyse unterzogen.

### 2.5.2 Allgemeiner Aufbau beider behavioraler Paradigmen

Beide behavioralen Paradigmen basierten auf einer einfachen Regel-Änderungs-Aufgabe, bei welcher der Proband die aktuell zugrundeliegende Regel durch Nutzung von positiver oder negativer Rückmeldung erfassen musste. Hierzu erhielt der Proband jeweils nach einer erfolgten Auswahl ein akustisches Feedback über die Korrektheit der erfolgten motorischen Antwort. Zu Beginn wurde der Proband aufgeklärt, dass sich die Regel während des Versuches mehrfach ändern werde. Hierbei änderte sich die Zuordnungsregel ohne Wissen des Probanden zufällig nach jeweils vier bis zehn Durchläufen, wobei der Proband vor einer Regeländerung mindestens drei korrekte Entscheidungen in Folge getroffen haben musste. Der Proband wurde aufgefordert, eine aktuell geltende Regel solange zu befolgen, bis ein negativer Feedbackton eine Regeländerung indizierte.

Zu Beginn wurde der Proband aufgefordert, einen weißen Fixationspunkt in der Bildschirmmitte (Durchmesser  $0,5^\circ$ ) zu fixieren. Eine stabile Fixation wurde festgestellt, wenn sich die Augenposition in einem zirkulären Bereich um die zentrale Fixation (Radius  $2^\circ$ ) befand. Bei nicht als stabil detektierbarer Fixation wurde der Proband zu erneuter Fixation angehalten und der Einzeldurchlauf unmittelbar wiederholt.

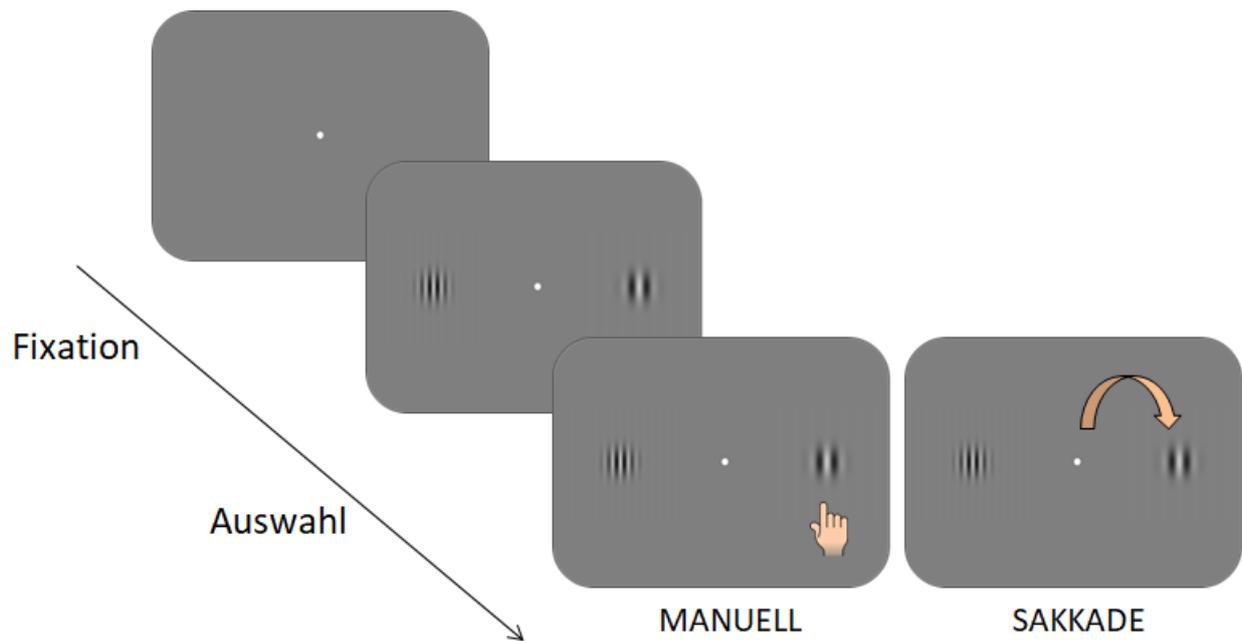
Zwei Konditionen wurden in einer festgelegten Reihenfolge getestet. In einer ersten Kondition (MANUELL, manueller Knopfdruck) wurde der Proband aufgefordert, seine Auswahl durch einen Tastendruck mit entweder dem rechten oder dem linken Zeigefinger zu tätigen. Dabei musste weiterhin die Bildschirmmitte fixiert werden. In einer folgenden, zweiten Kondition (SAKKADE, sakkadische Augenbewegung), wurde der Proband instruiert, eine sakkadische Augenbewegung in die gewählte Richtung durchzuführen. Eine Entscheidung für eine Seite wurde immer dann kodiert, wenn die Augenposition eine zirkuläre Fläche um das jeweilige Zielobjekt erreichte (Radius  $4^\circ$ ). Beide Aufgaben wurden in vier Blöcken à 100 Durchläufen absol-

viert. Nach jedem Block folgte eine 20-sekündige Pause, ein Block dauerte 5 - 8 Minuten. Zwischen den Aufgaben wurde eine mindestens fünfminütige Pause eingehalten.

Antwortzeiten länger als 1200 ms wurden als Fehler gewertet. Der Proband erhielt in diesem Falle ein negatives Feedback und der Durchlauf wurde erneut wiederholt. Die Unterschiede zwischen den Fehlerraten und Antwortzeiten als Funktion der Zahl der Durchläufe nach einer Regeländerung diente als Maß für die Änderungskosten. Jedem Experiment gingen 20 Übungsdurchläufe voraus. Während der Übungsdurchläufe kam es nicht zu einer Regeländerung, um sicherzustellen, dass der Proband die grundsätzlichen Anforderungen der Aufgabe verstanden hatte.

### 2.5.3 Exzentrisches Paradigma

Auf beiden Seiten des Fixationspunktes wurden zwei vertikal orientierte Streifenmuster, sog. *Gabor patches* (80 % Michelson-Kontrast, Gaußsche Hüllkurve mit Standardabweichung  $0.6^\circ$ ) mit unterschiedlicher Streifenbreite in  $8^\circ$  Exzentrizität von der Bildschirmmitte präsentiert (Abbildung 4). Der Proband musste nun entscheiden, ob das dicke (Raumfrequenz 1.2 cpd) oder das dünne (Raumfrequenz 2 cpd) Streifenmuster die korrekte Antwort in Bezug auf die unbekanntes Regel darstellte. Die Streifenmuster verschwanden 400 ms nach Detektion einer Antwort. Direkt im Anschluss an jede Antwort wurde ein auditorisches Feedback (Dauer 230 ms) gegeben, welches indizierte, ob das jeweilig richtige Muster (hoher Ton, 780 Hz) oder falsche Muster (tiefer Ton 280 Hz) gewählt wurde.

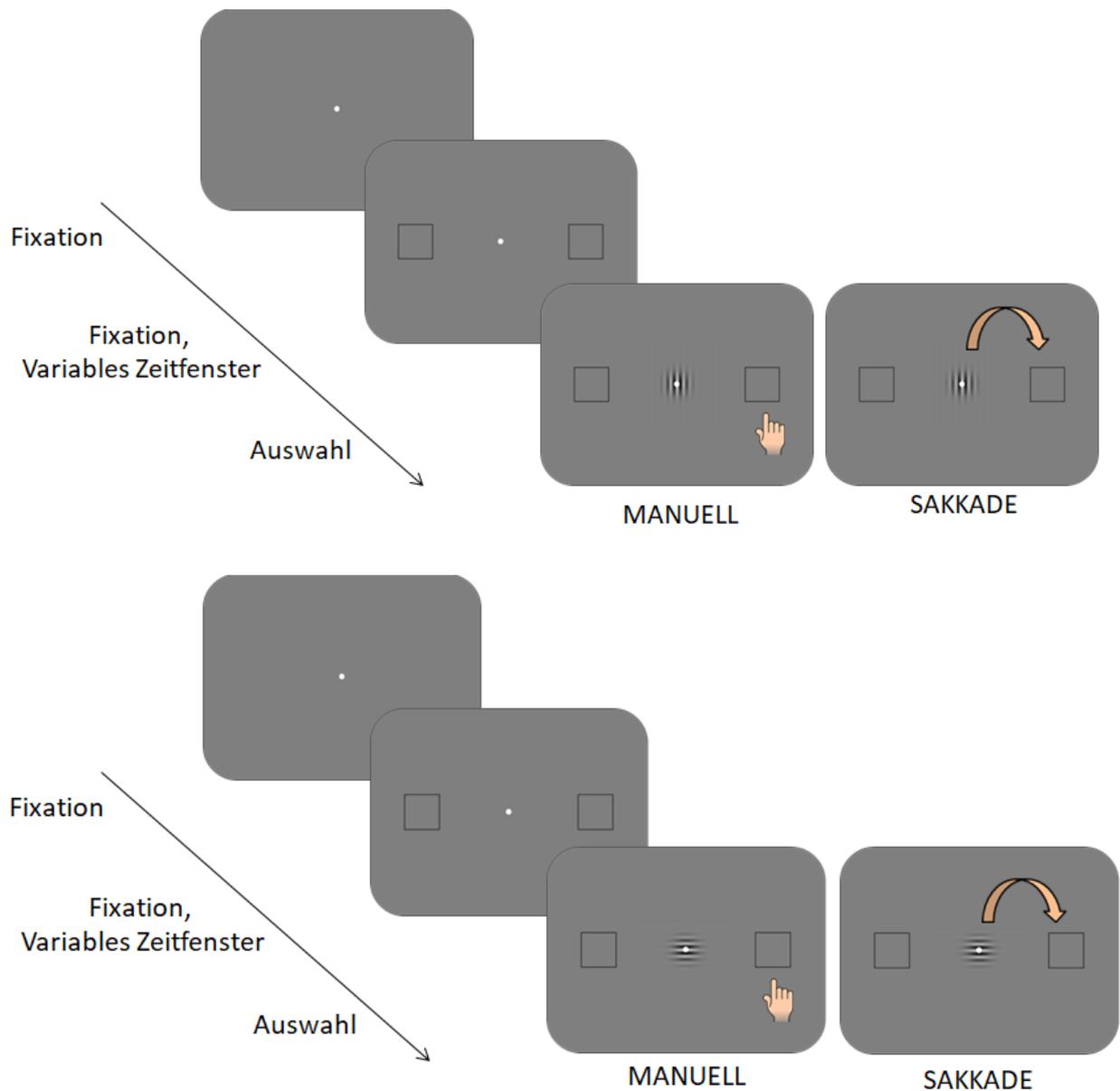
**Abbildung 4 - Exzentrisches Paradigma**

**Abb. 4.** Bei dem exzentrischen Paradigma erscheint zunächst ein zentraler Fixationspunkt. Sobald dieser vom Probanden fixiert wird, erscheinen rechts und links davon zwei vertikal orientierte Streifenmuster. Der Proband muss sich nun für eines der beiden Streifenmuster entscheiden, welches nach der aktuell gültigen Regel das richtige ist. Die Auswahl wird im ersten Durchlauf manuell durch Knopfdruck getroffen, im zweiten Durchlauf mittels Sakkade. Das Feedback zur Auswahl gibt ein hoher oder ein tiefer Ton.

#### 2.5.4 Zentrales Paradigma

Auf beiden Seiten des Fixationspunktes wurden zwei Kästen ( $1 \times 1$  cm bzw.  $1 \times 1^\circ$  Sehwinkel) ebenfalls in  $8^\circ$  Exzentrizität angezeigt. Sobald der Proband den zentralen Fixationspunkt fixierte, erschien nach einem variablen, randomisierten Zeitfenster im Hintergrund ein Streifenmuster (Raumfrequenz 2 cpd) (Abbildung 5). Dieses *Gabor patch* konnte entweder horizontal oder vertikal orientiert sein. Der Proband musste nun das *Gabor patch* der rechten oder der linken Seite zuordnen, indem er mit dem rechten bzw. linken Zeigefinger auf die rechte bzw. linke Platte tippte oder eine sakkadische Augenbewegung auf den rechten oder linken Kasten durchführte. Direkt im Anschluss an jede Antwort wurde ein auditorisches Feedback (Dauer 230 ms) gegeben, welches indizierte, ob die Seite richtig (hoher Ton 780 Hz) oder falsch (tiefer Ton 280 Hz) ausgewählt wurde.

### Abbildung 5 - Zentrales Paradigma



**Abb. 5.** Auch beim zentralen Paradigma erscheint zunächst ein Fixationspunkt. Sobald dieser vom Probanden fixiert wird, erscheinen rechts und links davon zwei Kästen. Bei anhaltender Fixation wird hinter dem Fixationspunkt nach einem variablen Zeitfenster ein horizontal oder vertikal orientiertes Gabor patch präsentiert. Der Proband ordnet dieses Gabor patch nun der rechten oder linken Seite zu, indem er im ersten Durchlauf einen Knopfdruck und im zweiten Durchlauf eine Sakkade zur betreffenden Seite durchführt. Feedback über die Richtigkeit gibt ein hoher oder ein tiefer Ton.

## 2. 6. Analyse von Okulomotorik und Pupillomotorik

Die aufgezeichneten Daten wurden zunächst durch die proprietäre Software der Videookulographie-Kamera in einem generischen Binärformat gespeichert. Für die weitere Analyse der Augenbewegungsspuren wurden diese Daten in ein *American-Standard-Code-for-Information-Interchange*-(ASCII)-kompatibles Tabellenformat konvertiert und anschließend zur weiteren

Verarbeitung in MATLAB eingelesen. Hierbei wurden die Augenpositionsspuren in der horizontalen und vertikalen Dimension zunächst tiefpassgefiltert (digitaler *Butterworth*-Filter zweiter Ordnung ohne Phasenverschiebung wie implementiert durch die MATLAB-Funktion "*filtfilt*", Grenzfrequenz 50 Hz). Anschließend wurden die gefilterten Positionsdaten in Grad Sehwinkel umgerechnet und differenziert. Aus den so gewonnenen Positionsdaten in Grad Sehwinkel [°] und der Geschwindigkeit in Grad Sehwinkel/Sekunde [°/s] wurden aus der Positionsdatenspur (1) Fixationen und (2) Sakkaden extrahiert. Hierbei wurde für die Detektion einer stabilen (1) Fixation ein Dispersionskriterium verwendet mit einer minimalen Dauer einer Fixation von 40 ms, maximalen Drift der Position während einer Fixation von 0.5° und dem Zusatzkriterium einer maximalen Geschwindigkeit von 20°/s. Für die Detektion von (2) Sakkaden wurde eine Minimalgeschwindigkeit von 20°/s für eine Sakkadendauer von mindestens 12 ms und einer Spitzengeschwindigkeit von mindestens 30°/s gefordert. Um Kontaminationen durch sog. *Blinks*, also Lidschlagbewegungen, zu verhindern, wurde für die Sakkadendetektion zusätzlich ein Kriterium der Maximalgeschwindigkeit von 800°/s verwendet.

Die gefilterten Augenpositions- und Geschwindigkeitsspuren sowie detektierten Fixationen und Sakkaden wurden durch ein selbsterstelltes Skript in MATLAB visualisiert und in eine ASCII-kompatible Tabelle rückgeschrieben. Hierbei wurden als Parameter erfasst:

- Für eine Fixation ihre Dauer, die horizontale und vertikale Position zum Start und Ende der Fixationsphase sowie ihre mittlere Position.
- Für eine Sakkade ihre RT (in Abhängigkeit von dem als Zeitstempel vorhandenen Präsentationsbeginn des Zielstimulus), ihre Spitzengeschwindigkeit, Dauer und Amplitude. Zusätzlich wurde hierbei die flankierende Fixation unmittelbar vor und nach einer Sakkade mit oben genannten Parametern erfasst.

Für die Analyse der Pupillengröße und ihrer dynamischen Abhängigkeit von der experimentellen Aufgabe wurden vergleichbar zu dem methodischen Vorgehen anderer Arbeiten (De Gee *et al.*, 2014; Urai *et al.*, 2017) der durch die Videookulographie-Kamera aufgezeichnete Pupillendurchmesser ebenfalls tiefpassgefiltert (wiederum mit digitalem Butterworth-Filter zweiter Ordnung ohne Phasenverschiebung, Grenzfrequenz 10 Hz). Anschließend wurden die Pupillendaten um Lidschlagbewegungen bereinigt. Hierbei wurden potentiell als Lidschlagbewegung einzuordnende Abschnitte (mit den ihr vorgängigen und direkt nachfolgenden 150 ms) aus der Pupillenspur ausgeschnitten. Die fehlenden Daten wurden durch lineare Interpolation ergänzt. Als

Lidschlagbewegungen eingeordnet wurden dabei Zeitabschnitte, in denen der Pupillendurchmesser mehr als 3 Standardabweichungen von dem über die gesamte Ableitungsdauer gemittelten Pupillendurchmesser abwich.

Anschließend wurde die so bereinigte Pupillenspurspur den einzelnen Trials zugeordnet und für den jeweiligen Probanden einer Z-Transformation unterworfen. Die so verarbeiteten Pupillenspuren wurden dann auf den Zeitpunkt des Beginns der peripheren Stimuluspräsentation zeitlich ausgerichtet und getrennt für Durchläufe mit positivem und negativem Feedback für den einzelnen Probanden gemittelt.

Von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden Versuchsdurchgänge mit manuellen oder sakkadischen RTs, die um mehr als 1.5 Interquartilsabstände unter dem 25. Quartil bzw. um mehr als 1.5 Interquartilsabstände über dem 75. Quartil lagen (sog. Ausreißer). Dadurch wurden durchschnittlich 6,61 % / 6,85 % der Durchläufe in der Kontroll- /Patientengruppe ausgeschlossen.

## 2.7. Statistische Analyse

### 2.7.1. Deskriptive Statistik

Zu einer deskriptiven statistischen Beschreibung der Gruppendaten von Patienten und Kontrollen in Bezug auf Alter, IQ, Bildungsjahre und Händigkeit wurden parametrische Maßzahlen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) eingesetzt. Dies gilt ebenfalls für die Beschreibung der erhobenen Daten in der neuropsychologischen Testung, d. h. im TMT-A, TMT-B, der Corsi Blockspanne und der Zahlenspanne.

Sakkadische und manuelle Reaktionszeiten sind regelhaft nicht normalverteilt. Aus diesem Grund wurden diese Daten auf individueller Ebene mit nonparametrischen Maßzahlen beschrieben (Mediane). Auf Gruppenebene wurden diese Maßzahlen dann weiterführend parametrisch analysiert (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der individuellen Mediane).

### 2.7.2. Analytische Statistik

Für die inferenzielle Statistik wurde das Statistikprogramm *Jeffreys's Amazing Statistics Program* (JASP) (JASP Team, 2018) verwendet. Es wurde grundsätzlich ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  angenommen. Für den intraindividuellen Vergleich zwischen einzelnen Konditionen innerhalb einer Gruppe (Patienten bzw. Kontrollprobanden) wurden t-Tests für gepaarte Stich-

proben und für die Testung zwischen multiplen Konditionen Messwiederholungs-Varianzanalysen (ANOVAs) verwendet. Für einen interindividuellen Vergleich einer Kondition zwischen den Gruppen (Patienten bzw. Kontrollprobanden) wurden t-Tests für ungepaarte Stichproben verwendet.

Bezüglich der Verwendung von t-Tests dabei jeweils zunächst geprüft, ob die Annahme einer Normalverteilung für die jeweiligen Stichproben (Shapiro-Wilk-Test) und bei Verwendung von t-Test von zwei ungepaarten Stichproben zusätzlich, ob die Annahme gleicher Varianzen zwischen den Stichproben (Levene-Test) verworfen werden mussten. In diesen Fällen wurden Mann-Whitney-Tests (ungepaarte Stichproben) bzw. Wilcoxon-Tests (gepaarte Stichproben) als nonparametrische Testverfahren angewendet. Die Signifikanzaussagen unterschieden sich dabei jeweils nicht zwischen parametrischen und nonparametrischen Testverfahren. Vor der Verwendung von Messwiederholungs-ANOVAs wurde zunächst geprüft, ob die Annahme der Sphärizität (Mauchly-Test) verworfen werden musste. Falls die Voraussetzung der Sphärizität nicht erfüllt war, wurden die Freiheitsgrade mit einem Korrekturfaktor nach Greenhouse-Geisser ( $\epsilon \leq 0.75$ ) bzw. Huynh-Feldt ( $\epsilon > 0.75$ ) multipliziert. Für einen inferenziell-statistischen Vergleich zwischen individuellen Maßzahlen eines Patienten mit den Maßzahlen der Kontrollprobandengruppe wurde ein modifizierter t-Test für den Vergleich von Einzelfällen mit einer Kontrollgruppe verwendet (Crawford und Garthwaite, 2005).

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Neuropsychologie

Für einen Vergleich basaler kognitiver Teilleistungen zwischen Patienten- und Kontrollgruppe abseits von für Verhaltensflexibilität relevanten Exekutivfunktionen wurde der Teil B des Mehrfachwortschatztestes (MWT-B) als etablierter Schätzer des IQ sowie die Corsi-Blockspanne als etablierter Test für räumliche Kurzzeitgedächtnisleistungen verwendet.

In der Auswertung des MWT-B wird die Summe der korrekten Antworten mit einer altersabhängigen Normtabelle verglichen. Der hierbei geschätzte alterskorrelierte mittlere IQ betrug 101.1 ( $\pm 13.48$ ) IQ-Punkte für die Patientengruppe (Tabelle 3) und 104.5 ( $\pm 12.99$ ) IQ-Punkte für die Kontrollgruppe (Tabelle 4). Damit waren die IQ-Werte in der Patienten- und der Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden (t-Test für ungepaarte Stichproben,  $t(22) = 0.6$ ,  $p = 0.55$ ).

Bei der Corsi-Blockspanne wird für jede korrekt wiedergegebene Sequenz ein Punkt vergeben. Jede Sequenz wird zwei Mal durchgeführt, die längste mögliche Sequenz umfasst acht Würfel, die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt damit 16. Die mittlere Punktzahl betrug 8.78 ( $\pm 1.64$ ) in der Patientengruppe und 9.00 ( $\pm 2.00$ ) in der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 3 bzw. 4). Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (t-Test für ungepaarte Stichproben,  $t(22) = 0.28$ ,  $p = 0.78$ ).

Für einen Vergleich exekutiver Funktionen zwischen Patienten- und Kontrollgruppe wurde als etabliertes neuropsychologisches Testverfahren der sog. Trail-Making-Test Teil A und B (TMT-A und B) verwendet.

Die Patientengruppe führte den TMT-A-Test in einer Zeit von 31.44 ( $\pm 10.78$ ) Sekunden fehlerfrei aus (Tabelle 3). Die Kontrollgruppe führte den TMT-A-Test in einer Zeit von 25.07 ( $\pm 6.23$ ) Sekunden aus (Tabelle 4). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-Test,  $U = 43$ ,  $p = 0.15$ ). Es gelang einem Kontrollprobanden nicht, die Aufgabe fehlerfrei auszuführen. Beim TMT-B-Test benötigten die Individuen der Patientengruppe zwischen 47 und 165 ( $89.78 \pm 41.16$ ) Sekunden (Tabelle 3). Die Kontrollprobanden benötigten hierfür zwischen 27 und 100 ( $57.13 \pm 22.33$ ) Sekunden (Tabelle 4). Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-Test,  $U = 29.5$ ,  $p < 0.03$ ). Die B/A-Ratio kann als direktes Maß für exekutive Funktionen, vor allem Regeländerungskontrolle dienen (Arbuthnott und Frank, 2000). In der Patientengruppe betrug die B/A-Ratio 2.84 ( $\pm 0.57$ ),

für die Kontrollgruppe  $2.33 (\pm 0.93)$ . Auch für die B/A-Ratio ergab sich dabei ein signifikanter Gruppenunterschied (Mann-Whitney-Test,  $U = 32$ ,  $p < 0.04$ ). Eine B/A-Ratio  $> 3$  weist auf eine gestörte Ausführung von Regeländerungsaufgaben hin (Arbuthnott und Frank, 2000). Dies trifft für vier von neun Individuen aus der Patientengruppe und für drei von fünfzehn Individuen aus der Kontrollgruppe zu. Diese Proportionen sind nicht signifikant voneinander verschieden (Fishers exakter Test,  $p = 0.36$ ).

**Tabelle 3 Ergebnisse der Neuropsychologie für die Patientengruppe**

ID	IQ nach MWT-B	Corsi-Blockspanne (Punkte)	TMT A Zeit (s)	TMT A Fehler	TMT B Zeit (s)	TMT B Fehler	B/A Ratio
P01	95	10	22	0	67	0	3.05
P02	75	7	50	0	154	2	3.08
P03	102	9	27	1	87	1	3.22
P04	110	11	35	1	68	0	1.94
P05	105	8	31	0	72	2	2.32
P06	122	7	36	0	82	0	2.28
P07	101	9	43	0	165	1	3.84
P08	110	11	16	0	47	0	2.94
P09	90	7	23	0	66	0	2.87

**Tab. 3.** Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Neuropsychologie für die Patientengruppe, wie den geschätzten Intelligenzquotienten, die Punktzahl im Corsi-Blockspannen-Test, sowie Zeit und Fehlerrate beim Trail-Making-Test A und B. Eine B/A-Ratio von über 3 weist auf eine mögliche Störung bei der Bearbeitung von Regeländerungsaufgaben hin. Abkürzungen: IQ – Intelligenzquotient, MWT-B – Mehrfachwortwahltest Variante B, TMT-A/-B – Trail-Making-Test Variante A/B.

**Tabelle 4 Ergebnisse der Neuropsychologie für die Kontrollgruppe**

ID	IQ nach MWT-B	Corsi-Blockspanne (Punkte)	TMT A Zeit (s)	TMT A Fehler	TMT B Zeit (s)	TMT B Fehler	B/A Ratio
S01	110	11	32	0	66	0	2.06
S02	110	9	20	3	100	5	5.00
S03	82	11	23	0	70	2	3.04
S04	88	11	18	0	27	0	1.50
S05	110	11	35	0	99	0	2.83
S06	122	9	26	0	39	0	1.50
S07	88	11	37	0	84	1	2.27
S08	104	8	24	0	54	0	2.25
S09	96	6	17	0	55	1	3.24
S10	119	10	25	0	40	0	1.60
S11	96	10	25	0	44	0	1.76
S12	94	7	21	0	37	0	1.76
S13	119	9	20	0	44	0	2.20
S14	110	5	32	0	49	1	1.53
S15	119	7	21	0	49	0	2.33

**Tab. 4.** Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Neuropsychologie für die Kontrollgruppe, zu weiteren Erläuterungen der verwendeten Abkürzungen siehe Legende zu Tabelle 3.

Hinsichtlich des geschätzten Intelligenzquotienten und der Kapazität des visuell-räumlichen Kurzzeitgedächtnisses ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollprobandengruppe. In einem klinisch etablierten neuropsychologischen Test für Exekutivfunktionen ergeben sich dagegen spezifisch für den Testanteil, der eine defizitäre Verhaltensflexibilität prädiziert, signifikant schlechtere Leistungen in der Patientengruppe.

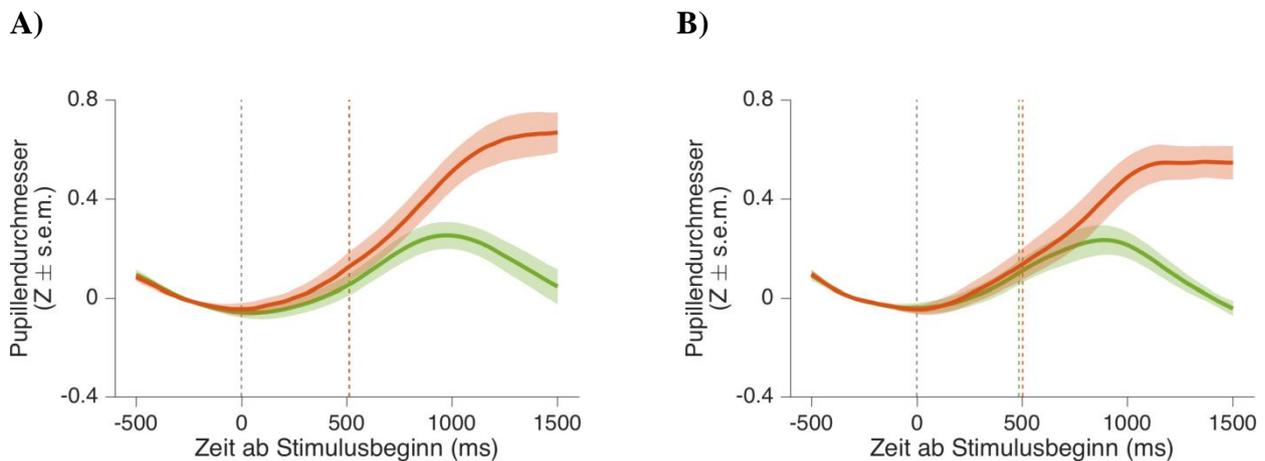
### 3. 2. Pupillometrie

Die neuropsychologischen Befunde indizieren signifikante Gruppenunterschiede für TMT-B und B/A-Ratio als möglicher Hinweis für eine gestörte Leistung bei Regeländerungsaufgaben in der Patientengruppe.

Für die Kondition MANUELL und das exzentrische Paradigma wurde ergänzend eine Analyse der Dynamik der Pupillengröße in Abhängigkeit von der jeweiligen Rückmeldung bezüglich der Antwortkorrektheit durchgeführt. Hierbei zeigt sich sowohl für die Patienten- als auch für die Kontrollgruppe eine deutliche Modulation in Abhängigkeit von der Art des Feedbacks (Abbildung 6): Auf negatives Feedback zeigt sich eine deutlich stärkere und länger anhaltende Zunah-

me des Pupillendurchmessers im Vergleich zu Versuchsdurchgängen mit positivem Feedback. Diese differenzielle Modulation der Pupillendynamik auf negatives versus positives Feedback zeigt sowohl von der zeitlichen Dynamik wie auch der relativen Stärke eine hohe Übereinstimmung zwischen Patienten- (Abbildung 6A) und Kontrollprobandengruppe (Abbildung 6B).

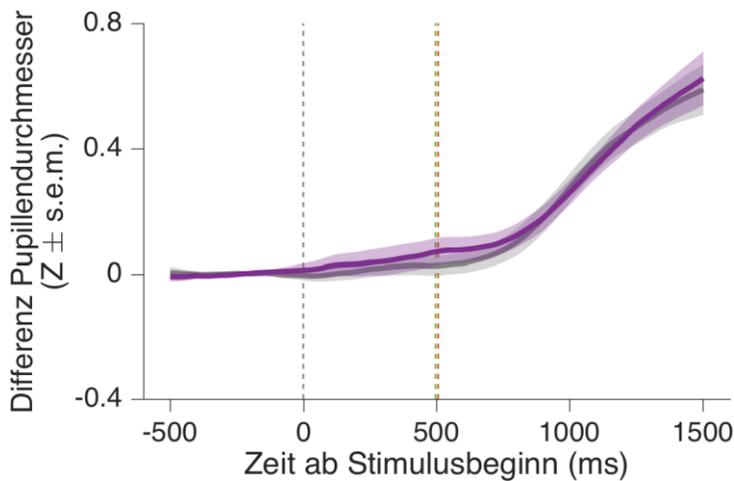
### Abbildung 6 – Modulation der Pupillengröße in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe



**Abb. 6.** Die Abbildung zeigt die Modulation des Pupillendurchmessers im Anschluss an negatives (rote Kurve) und positives Feedback (grüne Kurve) für die Patienten- (A) und die Kontrollgruppe (B), bezogen auf den Präsentationsbeginn der peripheren Stimuli (gestrichelte graue vertikale Linie). Die schattierten Bereiche repräsentieren den Standardfehler des Gruppenmittelwertes. In jedem Falle startet die Kurve bei einem gemeinsamen Ausgangswert. Direkt nach dem Feedback (mittlerer Start des Feedbacksignals durch gestrichelte rote bzw. grüne vertikale Linien gekennzeichnet) kommt es in beiden Fällen zu einer Mydriasis, welche jedoch im Falle einer Fehlermeldung stärker und länger anhaltend ist.

Dieser Eindruck bestätigte sich in einer weiterführenden Analyse: Hierfür wurde auf individueller Ebene die Differenz zwischen der mittleren Pupillengröße von Durchgängen mit negativem und positivem Feedback in Abhängigkeit der Zeit ab Stimulusbeginn gebildet (Abbildung 7). Hier zeigt sich, dass eine differenzielle Modulation der Pupillengröße (d. h. eine systematische Abweichung der Differenzkurve von Null) in Abhängigkeit vom Feedback ca. 300 ms nach dem durchschnittlichen Startzeitpunkt des Feedbacksignals einsetzt. Diese zeitliche Dynamik wie auch die Stärke der differenziellen Pupillenmodulation waren nicht unterscheidbar in der Patientengruppe (violette Kurve) im Vergleich zu der Kontrollprobandengruppe (graue Kurve).

### Abbildung 7 – Differenzielle Modulation der Pupillengröße in der Patienten- und Kontrollgruppe



**Abb. 7.** Die Abbildung zeigt die differenzielle Modulation des Pupillendurchmessers in der Patientengruppe (violette Kurve) und in der Kontrollgruppe (graue Kurve), bezogen auf den Präsentationsbeginn der peripheren Stimuli (gestrichelte graue vertikale Linie). Die schattierten Bereiche repräsentieren den Standardfehler des Gruppenmittelwertes. Direkt nach dem Feedback (mittlerer Start des Feedbacksignals durch gestrichelte rote bzw. grüne vertikale Linien gekennzeichnet) kommt es in beiden Fällen zu einer Zunahme des Pupillendurchmessers mit gleicher Dynamik.

Sowohl bei der Patienten- wie auch bei der Kontrollgruppe war eine differenzielle Modulation der Pupillengröße in Abhängigkeit des Feedbacks zu beobachten mit einer deutlich stärkeren und länger anhaltenden Mydriasis nach negativem Feedback. Diese differenzielle Pupillenmodulation imponierte identisch in der Patienten- und Kontrollgruppe in ihrer durchschnittlichen zeitlichen Dynamik und Ausprägung.

### 3. 3. Exzentrisches Paradigma

Das exzentrische Paradigma wurde für alle Probanden zunächst in der manuellen Kondition und nachfolgend in der sakkadischen Kondition durchgeführt. Für das exzentrische Paradigma bestand die Kontrollgruppe aus Kontrollproband 3 bis 15 (S03-S15). S01 und S02 standen der Studie nicht für den zweiten Termin mit der Aufzeichnung des exzentrischen Paradigmas zur Verfügung.

#### 3.3.1. Manuelle Kondition

Die RT für die manuelle Kondition (Abbildung 8) betragen durchschnittlich 458.7 ( $\pm$  78.8) ms und 440 ( $\pm$  70.9) ms für die Patienten- und Kontrollprobandengruppe mit einer erheblichen interindividuellen Variabilität in beiden Gruppen (durchschnittliche RT in der Patientengruppe

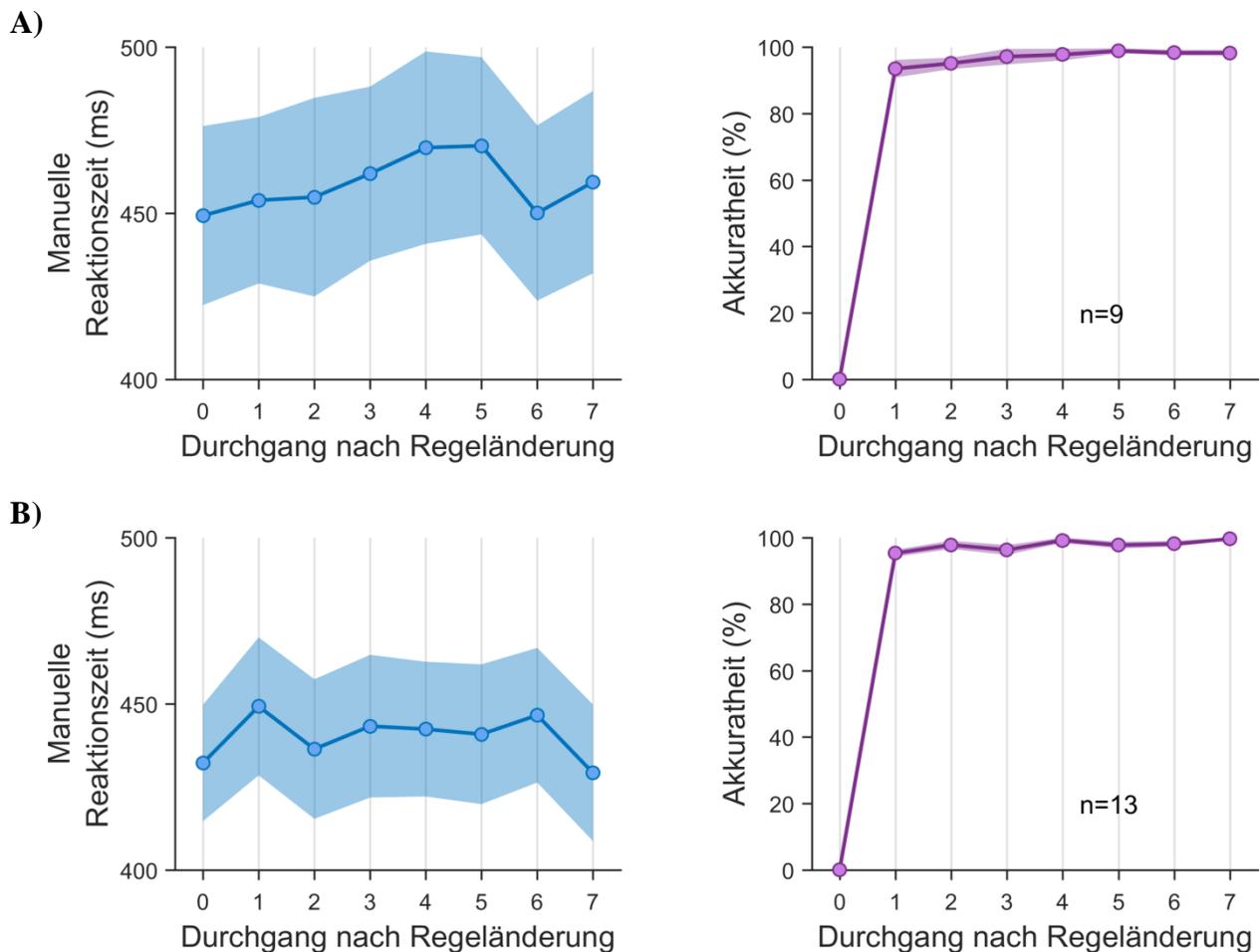
337.7 – 565.9ms, Kontrollgruppe 321.3 – 529.3ms). Eine Messwiederholungs-ANOVA ergab keine signifikanten Effekte des Innersubjektfaktors TRIAL (Durchgangsnummer 0 - 7 nach Regeländerung,  $F(4, 80.1) = 1.38, p = 0.25$ ), des Zwischensubjektfaktors GRUPPE (Patienten versus Kontrollprobanden,  $F(1, 20) = 0.34, p = 0.57$ ) und keine signifikante Interaktion von TRIAL  $\times$  GRUPPE ( $F(4, 80.1) = 1.22, p = 0.3$ ). Ein bezüglich möglicher Regeländerungskosten geplanter paarweiser t-Test der RT zwischen Durchgangsnummer 0 und 1 ergab korrespondierend keine signifikanten Unterschiede in der Patienten- ( $t(8) = -0.44, p = 0.68$ ) wie auch der Kontrollgruppe ( $t(12) = -1.64, p = 0.13$ ).

In einer Einzelfallstatistik ergab sich für keinen Patienten eine signifikant von der Kontrollgruppe verschiedene Differenz der RT zwischen Durchgang 0 und 1 (modifizierter t-Test nach Crawford und Garthwaite (2005), alle  $p$ 's  $\geq 0.17$ ) (Crawford und Garthwaite, 2005).

Sowohl die Patienten- (Abbildung 8A) als auch die Kontrollgruppe (Abbildung 8B) zeigten bereits für den ersten Durchlauf nach der Regeländerung eine hohe Akkuratheit (93.3 % bzw. 95.2 %). Eine Messwiederholungs-ANOVA ergab einen signifikanten Effekt des Innersubjektfaktors TRIAL (Durchgangsnummer 1 - 7 nach Regeländerung,  $F(4.1, 81.6) = 4.68, p = 0.002$ ), nicht aber des Zwischensubjektfaktors GRUPPE (Patienten versus Kontrollprobanden,  $F(1, 20) = 0.36, p = 0.55$ ) und keine signifikante Interaktion von TRIAL  $\times$  GRUPPE ( $F(4.1, 81.6) = 1, p = 0.43$ ). Bonferroni-korrigierte post-hoc-t-Tests ergaben hierbei einen signifikanten Unterschied zwischen Durchgang 1 (94.5 %) und 4 (96.6 %;  $t = -4.05, p = 0.012$ ), sowie 1 und 7 (98.1 %;  $t = -3.92, p = 0.017$ ). Ein bezüglich möglicher Regeländerungskosten geplanter paarweiser t-Test der Akkuratheit zwischen Durchgangsnummer 1 und 2 ergab keinen signifikanten Unterschied in der Patienten- ( $t(8) = -0.8, p = 0.45$ ) oder der Kontrollgruppe ( $t(12) = -2.17, p = 0.051$ ).

In einer Einzelfallstatistik ergab sich für einen Patienten eine signifikant von der Kontrollgruppe verschiedene Differenz der Akkuratheit zwischen Durchgang 1 und 2 (modifizierter t-Test nach Crawford und Garthwaite (2005); Patient 2 (P02):  $t(12) = 2.79, p = 0.017$ ).

**Abbildung 8 – Manuelle Reaktionszeit und Akkuratheit in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe**



**Abb. 8.** Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der individuellen Mediane der manuellen Reaktionszeit (blaue Kurve) und die mittlere Akkuratheit (violette Kurve) in den ersten Durchläufen nach einer Regeländerung für die Patientengruppe (A) und die Kontrollgruppe (B) für das exzentrische Paradigma in der manuellen Kondition. Die schattierten Bereiche repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes. Hierbei entspricht Durchlauf 0 dem Durchlauf, in welchem nach der motorischen Aktion durch negatives Feedback eine Regeländerung indiziert wurde (aber noch nach der alten Regel reagiert wurde).

### 3.3.2. Sakkadische Kondition

Die RT für die sakkadische Kondition (Abbildung 9) betragen durchschnittlich 332.1 ( $\pm$  50.7) ms und 336.6 ( $\pm$  42.5) ms für die Patienten- und Kontrollprobandengruppe, waren damit durchschnittlich ca. 100 ms schneller als die manuellen Reaktionszeiten und wiesen ebenfalls eine erhebliche interindividuelle Variabilität in beiden Gruppen auf (durchschnittliche RT in der Patientengruppe 253.1 – 436.1 ms, in Kontrollgruppe 260.9 – 400.1 ms). Eine Messwiederholungs-ANOVA ergab keine signifikanten Effekte des Innersubjektfaktors TRIAL (Durchgangsnummer 0 - 7 nach Regeländerung,  $F(7, 140) = 0.55, p = 0.79$ ), des Zwischensubjektfak-

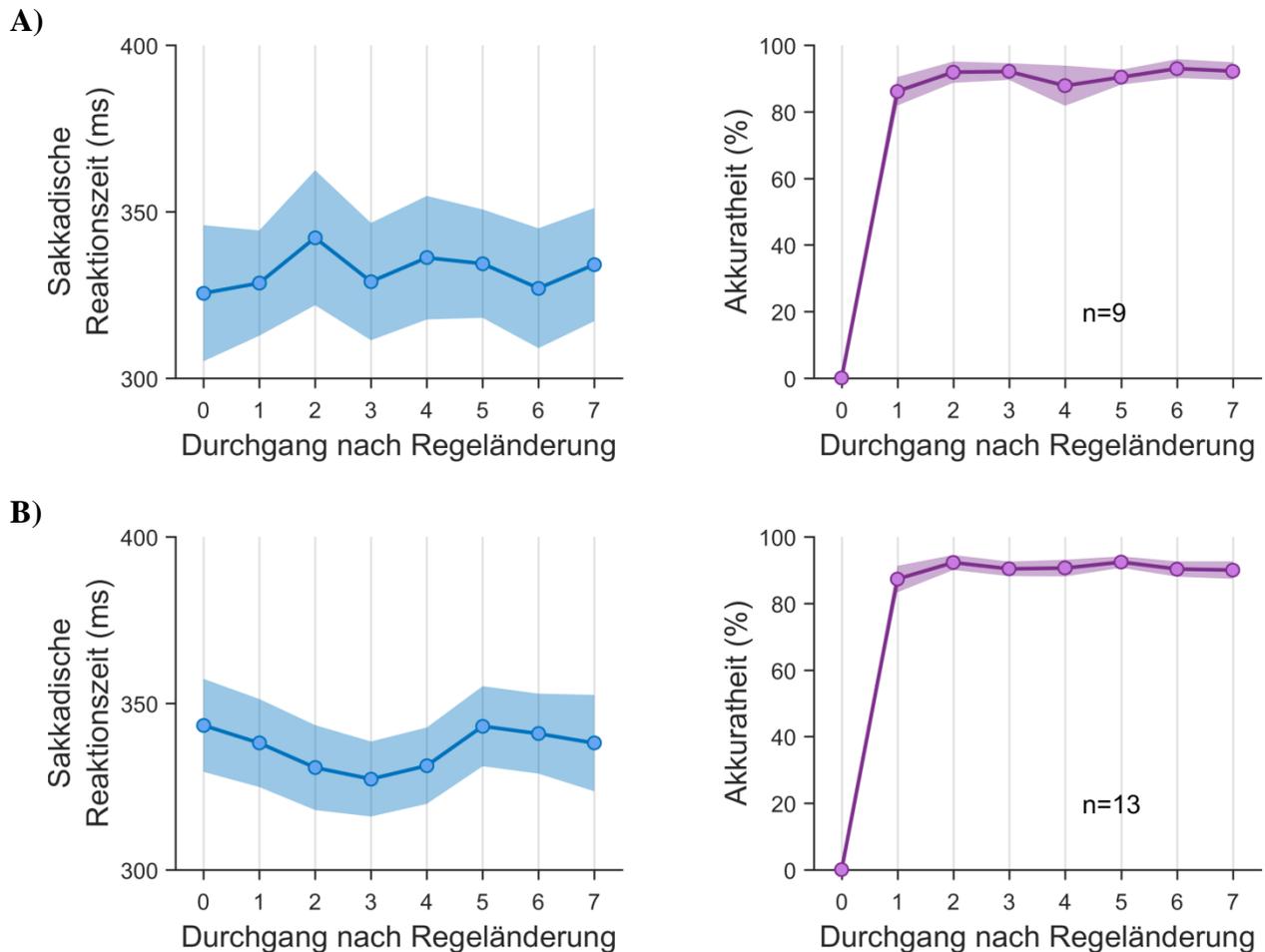
tors GRUPPE (Patienten versus Kontrollprobanden,  $F(1, 20) = 0.05$ ,  $p = 0.82$ ) und keine signifikante Interaktion von TRIAL  $\times$  GRUPPE ( $F(7, 140) = 1.43$ ,  $p = 0.2$ ). Ein geplanter paarweiser t-Test der RT zwischen Durchgangsnummer 0 und 1 ergab korrespondierend keine signifikanten Unterschiede in der Patienten ( $t(8) = -0.27$ ,  $p = 0.8$ ) und der Kontrollgruppe ( $t(12) = 0.72$ ,  $p = 0.49$ ).

In einer Einzelfallstatistik ergab sich für einen Patienten eine signifikante Differenz von der Kontrollgruppe verschiedene Differenz der Reaktionszeiten zwischen Durchgang 0 und 1 (modifizierter t-Test nach Crawford und Garthwaite (2005); Patient P09:  $t(12) = 2.51$ ,  $p = 0.027$ , alle übrigen  $p's \geq 0.24$ ).

Sowohl die Patienten- (Abbildung 9A) als auch die Kontrollgruppe (Abbildung 9B) zeigten bereits für den ersten Durchlauf nach der Regeländerung eine hohe, aber im Vergleich zu der manuellen Kondition geringere Akkuratheit (86.1 % bzw. 87.2 %). Eine Messwiederholungs-ANOVA ergab keinen signifikanten Effekt des Innersubjektfaktors TRIAL (Durchgangsnummer 1 - 7 nach Regeländerung,  $F(6, 120) = 1.81$ ,  $p = 0.1$ ), des Zwischensubjektfaktors GRUPPE (Patienten versus Kontrollprobanden,  $F(1, 20) < 0.001$ ,  $p = 0.99$ ) und keine signifikante Interaktion von TRIAL  $\times$  GRUPPE ( $F(6, 120) = 0.56$ ,  $p = 0.76$ ). Ein bezüglich möglicher Regeländerungskosten geplanter paarweiser t-Test der Akkuratheit zwischen Durchgangsnummer 1 und 2 ergab keinen signifikanten Unterschied in der Patienten- ( $t(8) = -1.38$ ,  $p = 0.21$ ), aber einen signifikanten Unterschied in der Kontrollgruppe ( $t(12) = -2.22$ ,  $p = 0.046$ ).

In einer Einzelfallstatistik ergab sich für einen Patienten eine signifikante Differenz von der Kontrollgruppe verschiedene Differenz der Akkuratheit zwischen Durchgang 1 und 2 (modifizierter t-Test nach Crawford und Garthwaite (2005); Patient P07:  $t(12) = 3.18$ ,  $p = 0.008$ , nicht signifikant P08:  $t(12) = -1.93$ ,  $p = 0.08$ , alle übrigen  $p's \geq 0.21$ ).

**Abbildung 9 – Sakkadische Reaktionszeit und Akkuratheit in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe**



**Abb. 9.** Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der individuellen Mediane der sakkadischen Reaktionszeit (blaue Kurve) und die mittlere Akkuratheit (violette Kurve) in den ersten Durchläufen nach einer Regeländerung für die Patientengruppe (A) und die Kontrollgruppe (B) für das exzentrische Paradigma in der sakkadischen Kondition. Übrige Darstellungskonvention wie in Abbildung 8.

Für die Reaktionszeiten und die Akkuratheit der Antworten zeigten sich im exzentrischen Paradigma weder in der manuellen noch in der sakkadischen Kondition signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe. Bezüglich der Reaktionszeiten ergab sich weder für die manuelle noch die sakkadische Kondition und weder für die Patienten- noch die Kontrollgruppe Anhalt für signifikante Regeländerungskosten. Bezüglich der Akkuratheit zeigten sich für die manuelle Kondition signifikante, quantitativ aber gering ausgeprägte Regeländerungskosten. Diese Kosten unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Für die sakkadische Kondition ergab sich in geplanten paarweisen Vergleichen darüber hinaus Anhalt für (gering ausgeprägte) Regeländerungskosten für die Kontrollprobanden, nicht aber die Patienten.

In einer Einzelfallanalyse ergaben sich statistisch signifikant erhöhte Regeländerungskosten bezüglich der Reaktionszeiten für einen Patienten (P09) in der sakkadischen Kondition, bezüglich der Akkuratheit für jeweils einen Patienten in der manuellen (P02) und einen Patienten in der sakkadischen Kondition (P07).

### 3. 4. Zentrales Paradigma

Auch das zentrale Paradigma wurde für alle Probanden zunächst in der manuellen Kondition und anschließend in der sakkadischen Kondition durchgeführt. Für das zentrale Paradigma bestand die Patientengruppe aus den Individuen P01 - P04 und P08 - P09 ( $n = 6$ ), da die Daten der Patienten P05, P06 und P07 aufgrund eines softwareseitigen Speicherfehlers nicht ausgewertet werden konnten.

#### 3.4.1. Manuelle Kondition

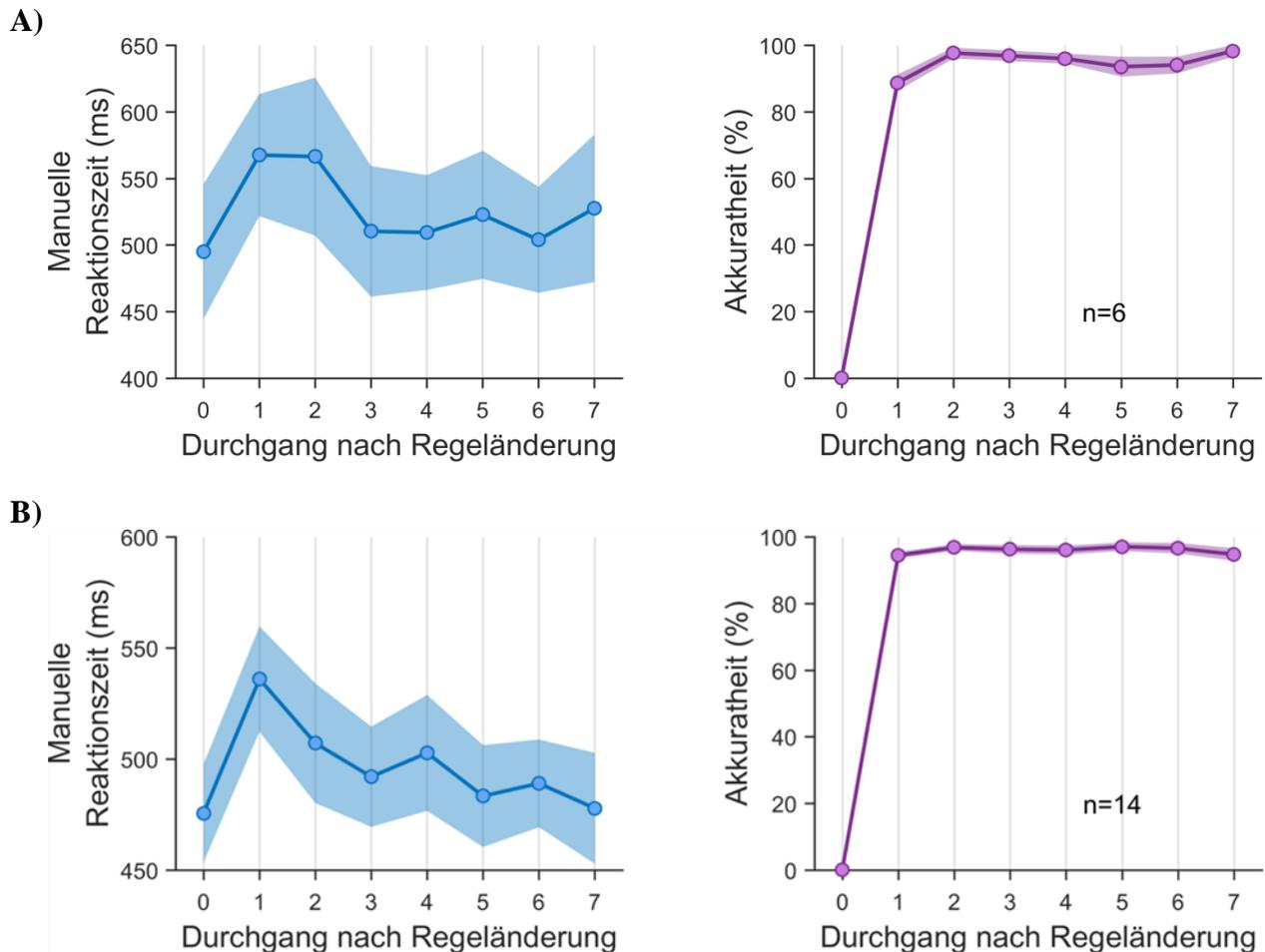
Die RTs für die manuelle Kondition (Abbildung 10) betragen durchschnittlich  $525.3(\pm 114.6)$ ms und  $495.4 (\pm 82)$  ms für die Patienten- und Kontrollprobandengruppe mit einer erheblichen interindividuellen Variabilität in beiden Gruppen (durchschnittliche RT in der Patientengruppe  $367.4 - 661.3$  ms, Kontrollgruppe  $367.4 - 618.7$  ms). Inspektorisch fiel ein deutlicher Anstieg der mittleren Reaktionszeiten von Durchgang 0 ( $494.9$  und  $475.6$  ms für Patienten- und Kontrollgruppe) zu 1 ( $567.5$  und  $536.0$  ms für Patienten- und Kontrollgruppe) auf (durchschnittliche RT-Differenz  $64.1$  ms), vereinbar mit deutlichen Regeländerungskosten. Eine Messwiederholungs-ANOVA ergab einen signifikante Effekt des Innersubjektfaktors TRIAL (Durchgangsnummer 0 - 7 nach Regeländerung,  $F(3.6, 65) = 5.89, p < 0.001$ ), nicht aber des Zwischensubjektfaktors GRUPPE (Patienten versus Kontrollprobanden,  $F(1, 18) = 0.44, p = 0.52$ ) und keine signifikante Interaktion von TRIAL  $\times$  GRUPPE ( $F(3.6, 65) = 1, p = 0.41$ ). Bonferroni-korrigierte post-hoc-t-Tests bestätigten hierbei einen signifikanten Unterschied zwischen Durchgang 0 und 1 ( $t = -3.71, p = 0.042$ ), sowie zwischen Durchgang 1 und 5 ( $t = 3.68, p = 0.045$ ) bzw. Durchgang 1 und 6 ( $t = 3.8, p = 0.034$ ). Ein bezüglich möglicher Regeländerungskosten geplanter paarweiser t-Test der RT zwischen Durchgangsnummer 0 und 1 ergab dabei keinen signifikanten Unterschied in der Patienten- ( $t(5) = -2.04, p = 0.096$ ), aber einen signifikanten Unterschied in der Kontrollgruppe ( $t(13) = -2.97, p = 0.011$ ).

In einer Einzelfallstatistik ergab sich für keinen Patienten eine signifikant von der Kontrollgruppe verschiedene RT-Differenz zwischen Durchgang 0 und 1 (modifizierter t-Test nach Crawford und Garthwaite (2005); Patient P06:  $t(13) = 2.02, P = 0.064$ , alle übrigen  $p's \geq 0.31$ ).

Sowohl die Patienten- (Abbildung 10A) als auch die Kontrollgruppe (Abbildung 10B) zeigten bereits für den ersten Durchlauf nach der Regeländerung eine hohe, für die Patienten aber vergleichsweise geringere Akkuratheit (88.7 % versus 94,4 %), welche sich dann für den folgenden, zweiten Durchlauf zwischen den beiden Gruppen angleich (97.5 % versus 96.6 %). Eine Messwiederholungs-ANOVA ergab einen signifikanten Effekt des Innersubjektfaktors TRIAL (Durchgangsnummer 1 - 7 nach Regeländerung,  $F(3.8, 68.1) = 2.85, p = 0.033$ ), nicht aber des Zwischensubjektfaktors GRUPPE (Patienten versus Kontrollprobanden,  $F(1, 18) = 0.39, p = 0.54$ ) und keine signifikante Interaktion von TRIAL  $\times$  GRUPPE ( $F(3.8, 68.1) = 2.04, p = 0.1$ ). Ein bezüglich möglicher Regeländerungskosten geplanter paarweiser t-Test der Akkuratheit zwischen Durchgangsnummer 1 und 2 bestätigt einen signifikanten Unterschied in der Patientengruppe ( $t(13) = -3.27, p = 0.022$ ; da die Annahme einer Normalverteilung verworfen musste, erfolgte ein zusätzlicher nonparametrischer Vergleich mittels Wilcoxon-Test:  $p = 0.036$ ). Für die Kontrollgruppe ergab sich hierbei kein signifikanter Unterschied ( $t(13) = -1.66, p = 0.12$ ).

In einer Einzelfallstatistik ergab sich für zwei Patienten eine signifikant von der Kontrollgruppe verschiedene Differenz der Akkuratheit zwischen Durchgang 1 und 2 (modifizierter t-Test nach Crawford und Garthwaite (2005); Patient P02:  $t(13) = 2.36, P = 0.035$ , Patient P08:  $t(13) = 3.49, P = 0.004$ ; alle übrigen  $p$ 's  $\geq 0.58$ ).

**Abbildung 10 – Manuelle Reaktionszeit und Akkuratheit in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe**



**Abb. 10.** Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der individuellen Mediane der manuellen Reaktionszeit (blaue Kurve) und der Akkuratheit (violette Kurve) in den ersten Durchläufen nach einer Regeländerung für die Patientengruppe (A) und die Kontrollgruppe (B) für das zentrale Paradigma in der manuellen Kondition. Übrige Darstellungskonvention wie in Abbildung 8.

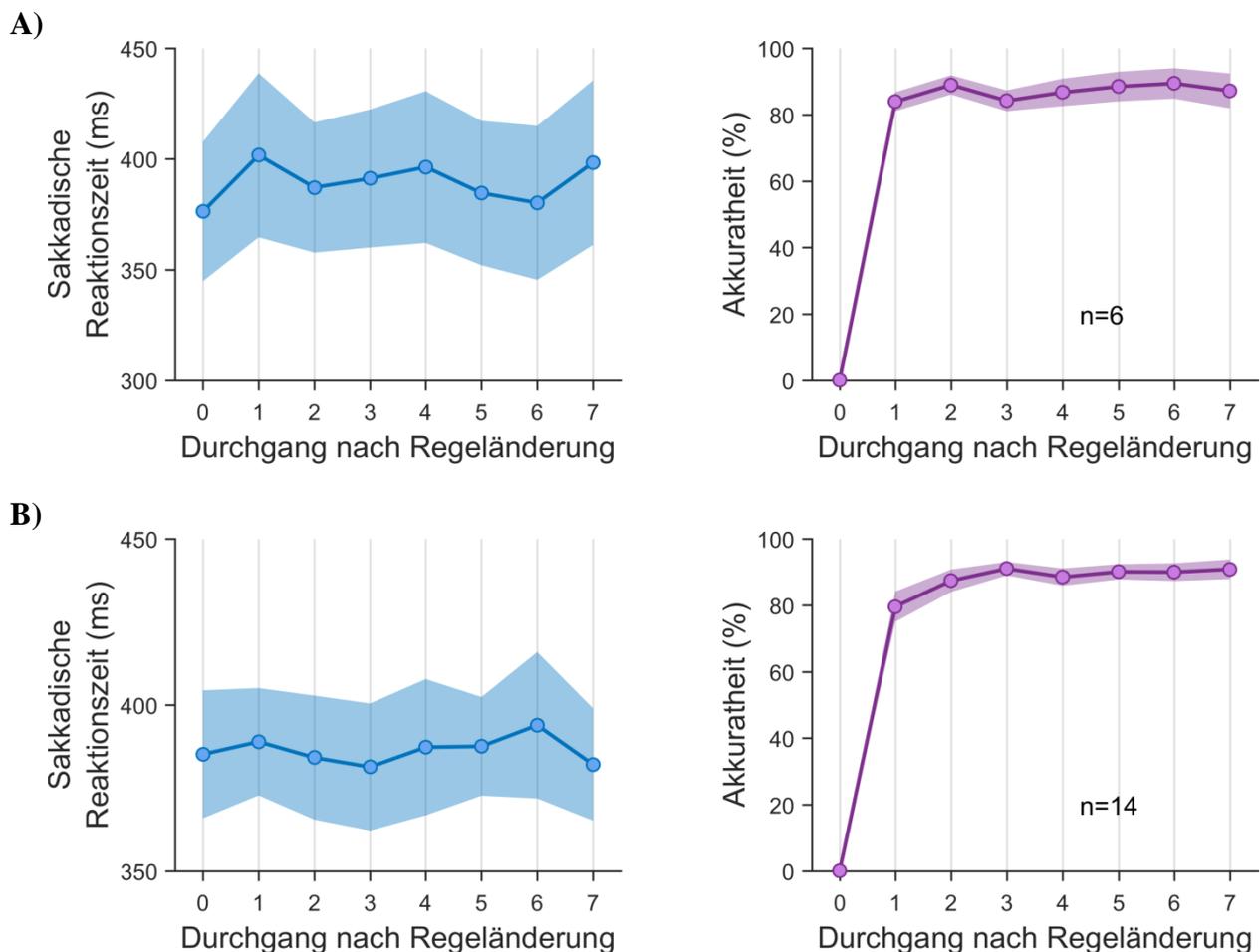
### 3.4.2. Sakkadische Kondition

Die sakkadischen RTs (Abbildung 11) betragen durchschnittlich 389.4 ( $\pm$  79) ms und 386.3 ( $\pm$  65.6) ms für die Patienten- und Kontrollprobandengruppe, waren damit mehr als 100 ms schneller als die manuellen RTs. Sie wiesen ebenfalls eine erhebliche interindividuelle Variabilität in beiden Gruppen auf (durchschnittliche RT in der Patientengruppe 282.8 – 479.3ms, in der Kontrollgruppe 312.9 – 549.9ms). Eine Messwiederholungs-ANOVA ergab keine signifikanten Effekte des Innersubjektfaktors TRIAL (Durchgangsnummer 0 - 7 nach Regeländerung,  $F(7, 126) = 0.57, p = 0.78$ ), des Zwischensubjektfaktors GRUPPE (Patienten versus Kontrollprobanden,  $F(1, 18) = 0.009, p = 0.93$ ) und keine signifikante Interaktion von TRIAL  $\times$  GRUPPE ( $F(7, 126) = 0.83, p = 0.56$ ). Ein geplanter paarweiser t-Test der RT zwischen Durch-

gangsnummer 0 und 1 ergab korrespondierend keine signifikanten Unterschiede in der Patienten ( $t(5) = -1.37, p = 0.23$ ) und der Kontrollgruppe ( $t(13) = -.27, p = 0.79$ ).

In einer Einzelfallstatistik ergab sich für keinen Patienten eine signifikant von der Kontrollgruppe verschiedene Differenz der Reaktionszeit zwischen Durchgang 0 und 1 (modifizierter t-Test nach Crawford und Garthwaite (2005), alle  $p's \geq 0.17$ ).

**Abbildung 11 – Sakkadische Reaktionszeit und Akkuratheit in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe**



**Abb. 11.** Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der Mediane der sakkadischen Reaktionszeit (blaue Kurve) und der Akkuratheit (violette Kurve) in den ersten Durchläufen nach einer Regeländerung für die Patientengruppe (A) und die Kontrollgruppe (B) für das zentrale Paradigma in der sakkadischen Kondition. Übrige Darstellungskonvention wie in Abbildung 8.

Sowohl die Patienten- als auch die Kontrollgruppe zeigten bereits für den ersten Durchlauf nach der Regeländerung eine hohe, aber im Vergleich zu der manuellen Kondition deutlich geringere Akkuratheit (83.7 %, Abbildung 11A bzw. 79.5 %, Abbildung 11B). Eine Messwiederholungs-ANOVA ergab keinen signifikanten Effekt des Innersubjektfaktors TRIAL (Durchgangsnummer

1 - 7 nach Regeländerung,  $F(3.2, 58) = 2.54, p = 0.06$ ), des Zwischensubjektfaktors GRUPPE (Patienten versus Kontrollprobanden,  $F(1, 18) = 0.09, p = 0.77$ ) und keine signifikante Interaktion von TRIAL  $\times$  GRUPPE ( $F(3.2, 58) = 1.06, p = 0.38$ ). Ein bezüglich möglicher Regeländerungskosten geplanter paarweiser t-Test der Akkuratheit zwischen Durchgangsnummer 1 und 2 ergab keinen signifikanten Unterschied in der Patienten- ( $t(5) = -1.33, p = 0.24$ ), aber einen signifikanten Unterschied in der Kontrollgruppe ( $t(13) = -2.48, p = 0.028$ ).

In einer Einzelfallstatistik ergab sich für keinen Patienten eine signifikant von der Kontrollgruppe verschiedene Differenz der Akkuratheit zwischen Durchgang 1 und 2 (modifizierter t-Test nach Crawford und Garthwaite (2005), alle  $p$ 's  $\geq 0.33$ ).

Für die manuelle Kondition des zentralen Paradigmas zeigten sich deutliche Regeländerungskosten im Sinne signifikant erhöhter Reaktionszeiten nach einer Regeländerung. Diese Kosten zeigen sich in einem geplanten separaten Vergleich innerhalb der Gruppen für die Kontrollprobanden-, nicht aber die Patientengruppe als signifikante Reaktionszeiterhöhung nach einer Regeländerung. Im Unterschied hierzu zeigte sich in diesem geplanten Vergleich bezüglich der Akkuratheit ein inverser Befund mit signifikanten Regeländerungskosten für die Patienten- nicht aber die Kontrollgruppe. In einer Einzelfallanalyse ergaben sich statistisch signifikant höhere Regeländerungskosten bezüglich der Akkuratheit für zwei Patienten (P02 und P08).

In der sakkadischen Kondition des zentralen Paradigmas zeigten sich keine signifikanten Regeländerungskosten für die Patienten- bzw. Kontrollgruppe. Bezüglich der Akkuratheit ergibt sich in geplanten paarweisen Vergleichen Anhalt für Regeländerungskosten in der Kontrollprobanden- nicht aber der Patientengruppe.

### 3. 5. Einfluss von Lateralität

Für beide Konditionen beider Paradigmen wurden Analysen zu möglichen Lateralisierungseffekten durchgeführt. Hierbei wurde (1) untersucht, ob die relative Antwortrichtung im Vergleich zu der Antwortrichtung des vorgängigen Durchlaufes einen Einfluss auf die RTs zeigte. Weiterhin wurde (2) für die erhobenen Daten des exzentrischen Paradigmas untersucht, ob die Präsentationsseite des Zielstimulus einen Effekt auf die RTs zeigte.

#### 3.5.1. Relative Antwortrichtung

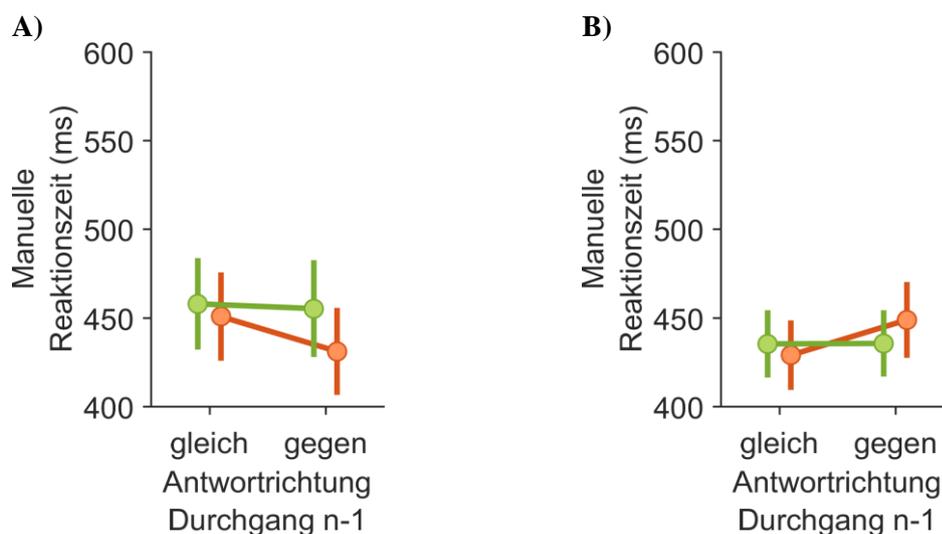
Für beide Konditionen beider Paradigmen wurde untersucht, ob die relative Antwortrichtung im Vergleich zu der Antwortrichtung des vorgängigen Durchlaufes und dem dort erfolgten Feed-

back einen Einfluss auf die RTs zeigte. Hierbei wurde als spezifische Ausgangshypothese untersucht, ob die Patienten und Kontrollen langsamer reagierten, wenn die Antwortrichtung mit dem vorgängigen Durchlauf übereinstimmte und dort ein negatives Feedback erfolgte (sog. *negative priming* – negative Bahnung).

#### *Exzentrisches Paradigma - Manuelle Kondition*

Für die Hauptfaktoren SEITE, FEEDBACK und den Zwischensubjektfaktor GRUPPE ergaben sich in einer Messwiederholungs-ANOVA keine signifikanten Effekte ( $F(1, 20) \leq 1.49$ ,  $p \geq 0.24$ ). Auch für die Interaktionsterme FEEDBACK  $\times$  GRUPPE sowie FEEDBACK  $\times$  SEITE ergeben sich keine signifikanten Effekte ( $F(1, 20) = 3.66$ ,  $p = 0.07$ ). Es ergab sich jedoch eine signifikante Interaktion der Innersubjektfaktoren SEITE  $\times$  GRUPPE ( $F(1, 20) = 7.04$ ,  $p = 0.02$ ), sowie eine signifikante Interaktion von FEEDBACK  $\times$  SEITE  $\times$  GRUPPE ( $F(1, 20) = 4.95$ ,  $p = 0.04$ ). Diese Interaktionen scheinen deskriptiv durch eine differenzielle Modulation der RT durch die relative Antwortseite bei vorgängigem negativem Feedback getrieben worden zu sein: Während die Kontrollgruppe nach negativem Feedback für die gleiche Antwortseite schnellere RT als für die Gegenseite aufwies (Abbildung 12B), verhielt sich diese Abhängigkeit genau invers für die Patientengruppe (Abbildung 12A). Allerdings waren diese Unterschiede in separaten, gruppeninternen Messwiederholungs-ANOVAs für die Patienten- bzw. Kontrollgruppe nicht mehr als signifikant nachvollziehbar (hier für die Faktoren FEEDBACK, SEITE und ihre Interaktion jeweils  $p > 0.05$ ), sodass sie in ihrer Relevanz unklar verbleiben.

**Abbildung 12 – Manuelle Reaktionszeit in Abhängigkeit von der Antwortrichtung in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe**



**Abb. 12.** Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der individuellen Mediane der manuellen Reaktionszeit ( $\pm$ Standardfehler des Mittelwertes) in Abhängigkeit vom vorangehenden Feedback (richtig: grün, falsch: rot) und

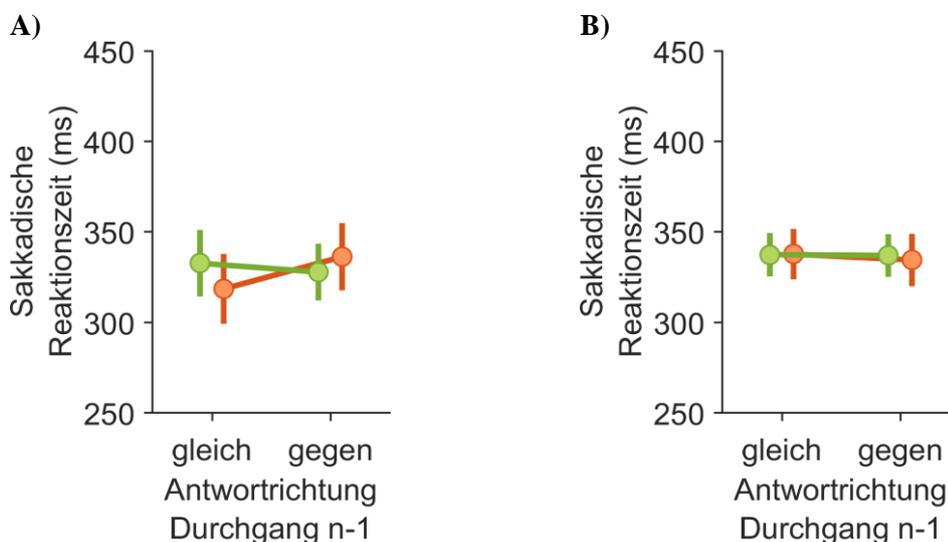
der Antwortrichtung (ipsi- oder kontralateral zum vorherigen Durchlauf) für (A) die Patientengruppe und (B) die Kontrollgruppe.

### *Exzentrisches Paradigma - Sakkadische Kondition*

Eine Messwiederholungs-ANOVA ergab keine signifikanten Effekte für die Hauptfaktoren FEEDBACK, SEITE und den Zwischensubjektfaktor GRUPPE ( $F(1, 20) \leq 0.51, p \geq 0.48$ ) sowie die Interaktionen FEEDBACK  $\times$  SEITE, FEEDBACK  $\times$  GRUPPE oder SEITE  $\times$  GRUPPE ( $F(1, 20) \leq 3.05, p \geq 0.10$ ). Es ergab sich aber eine signifikante Interaktion von FEEDBACK  $\times$  SEITE  $\times$  GRUPPE ( $F(1, 20) = 5.01, p = 0.04$ ).

Eine separate, gruppeninterne Messwiederholungs-ANOVA ergab für die Patientengruppe keine signifikanten Effekte der Faktoren FEEDBACK und SEITE ( $F(1, 8) = 2.01, p = 0.19$ ), jedoch eine signifikante Interaktion von FEEDBACK  $\times$  SEITE ( $F(1, 8) = 8.46, p = 0.02$ ): Dieser Effekt erklärt sich durch schnellere RT nach negativem Feedback für die gleiche Antwortseite als für die Gegenseite (Abbildung 13A). In der Kontrollgruppe ergaben sich dagegen keine Effekte der beiden Hauptfaktoren bzw. ihrer Interaktion ( $F(1, 12) \leq 0.19, p \geq 0.67$ , vgl. Abbildung 13B).

**Abbildung 13 – Sakkadische Reaktionszeit in Abhängigkeit von der Antwortrichtung in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe**



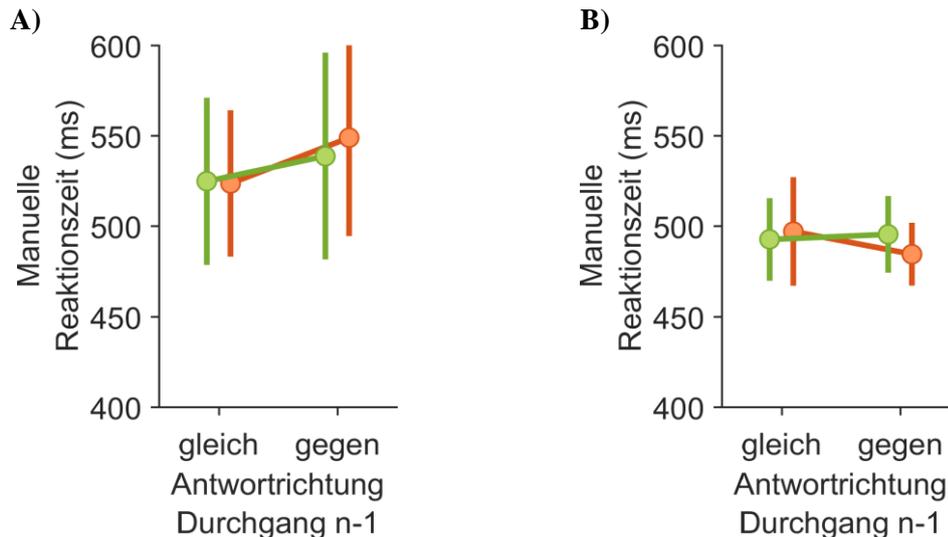
**Abb. 13.** Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der individuellen Mediane der sakkadischen Reaktionszeit ( $\pm$ Standardfehler des Mittelwertes) in Abhängigkeit vom vorangehenden Feedback. Abbildungskonventionen wie Abbildung 12.

### *Zentrales Paradigma - Manuelle Kondition*

Zusammenfassend zeigten sich in einer Messwiederholungs-ANOVA keine signifikanten Effekte für die Hauptfaktoren FEEDBACK, SEITE oder den Zwischensubjektfaktor GRUPPE ( $F(1, 18) \leq 0.83, p \geq 0.38$ ). Auch die Interaktionsterme FEEDBACK  $\times$  GRUPPE, SEITE  $\times$

GRUPPE, FEEDBACK  $\times$  SEITE und FEEDBACK  $\times$  GRUPPE  $\times$  SEITE zeigten keine signifikanten Effekte ( $F(1, 18) \leq 1.38, p \geq 0.26$ ). Separate, gruppeninterne Messwiederholungs-ANOVAs zeigten für die Patienten- (vgl. Abbildung 14A) wie auch die Kontrollgruppe (Abbildung 14B) keine signifikanten Effekte für die Innersubjektfaktoren FEEDBACK und SEITE und die Interaktion von FEEDBACK  $\times$  SEITE ( $F(1, 5) \leq 0.90, p \geq 0.36$ ).

**Abbildung 14 – Manuelle Reaktionszeit in Abhängigkeit von der Antwortrichtung in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe**



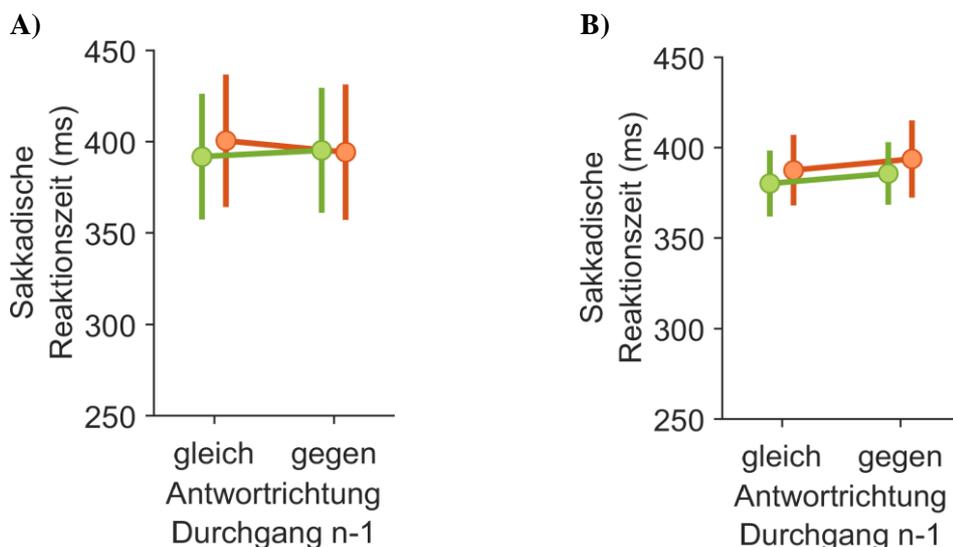
**Abb. 14.** Die Abbildung zeigt die Mediane der manuellen Reaktionszeit in Abhängigkeit vom vorangehenden Feedback als richtig (grün) oder falsch (rot) und der Antwortrichtung ipsi- oder kontralateral zum vorherigen Durchlauf für (A) die Patientengruppe und (B) die Kontrollgruppe.

#### *Zentrales Paradigma - Sakkadische Kondition*

In einer Messwiederholungs-ANOVA zeigten sich keine Effekte für die Faktoren FEEDBACK, SEITE oder den Zwischensubjektfaktor GRUPPE ( $F(1, 18) \leq 1.26, p \geq 0.28$ ). Auch für die Interaktionsterme FEEDBACK  $\times$  GRUPPE, SEITE  $\times$  GRUPPE, FEEDBACK  $\times$  SEITE und FEEDBACK  $\times$  GRUPPE  $\times$  SEITE zeigten sich keine signifikanten Effekte ( $F(1, 18) \leq 0.80, p \geq 0.38$ ).

Separate, gruppeninterne Messwiederholungs-ANOVAs ergaben ebenfalls sowohl für die Patientengruppe (vgl. Abbildung 15A) wie auch die Kontrollgruppe (vgl. Abbildung 15B) keine signifikanten Effekte für die Faktoren FEEDBACK und SEITE und die Interaktion von FEEDBACK  $\times$  SEITE ( $F(1, 5) \leq 2.53, p \geq 0.14$ ).

**Abbildung 15 – Sakkadische Reaktionszeit in Abhängigkeit von der Antwortrichtung in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe**



**Abb. 15.** Die Abbildung zeigt die Mediane der sakkadischen Reaktionszeit in Abhängigkeit vom vorangehenden Feedback als richtig (grün) oder falsch (rot) und der Antwortrichtung ipsi- oder kontralateral zum vorherigen Durchlauf für (A) die Patientengruppe und (B) die Kontrollgruppe.

Für das exzentrische Paradigma zeigte sich in der manuellen Kondition weder für die Patienten- noch die Kontrollgruppe eine signifikante Modulation der Reaktionszeiten durch die relative Antwortseite bzw. das jeweilige Feedback im vorgängigen Versuchsdurchlauf.

In der sakkadischen Kondition des exzentrischen Paradigmas ergaben sich für die Patientengruppe signifikant schnellere RTs, wenn eine Sakkade ipsiversiv zu dem vorgängigen Durchgang gefordert worden war und in diesem vorgängigen Durchgang negatives Feedback erfolgte. Diese differenzielle Modulation zeigte sich nicht für die Kontrollgruppe.

Für das zentrale Paradigma zeigte sich bei beiden Konditionen weder in der Patienten noch in der Kontrollgruppe eine signifikante Modulation der Reaktionszeiten durch die relative Antwortseite bzw. das jeweilige Feedback im vorgängigen Versuchsdurchlauf.

### 3.5.2. Lateralisierungseffekte für exzentrische Stimuli

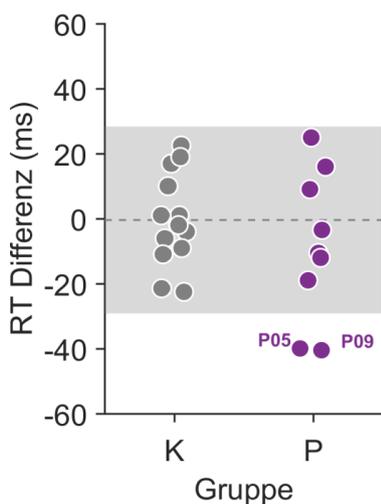
Für beide Konditionen des exzentrischen Paradigmas wurde eine Einzelfallstatistik zu möglichen Lateralisierungstendenzen durchgeführt. Hierbei wurde untersucht, ob einzelne Patienten im Vergleich zur Gesamtheit der Kontrollgruppe eine Präferenz für im rechten versus linken Hemifeld präsentierte Zielstimuli aufwiesen. Als Maß für diese Präferenz diente die individuelle Differenz der Mediane der RTs für Antworten auf im rechten versus im linken Hemifeld präsentierte Zielstimuli ( $RT_{Differenz} = RT_{rechte\ Seite} - RT_{linke\ Seite}$ ). Bei einer positiven RT-Differenz

werden somit Stimuli auf der linken, bei einer negativen RT-Differenz auf der rechten Seite (und die entsprechende Effektorseite) favorisiert. Diese Analyse wurde nur für das exzentrische Paradigma durchgeführt, da bei dem zentralen Paradigma weder eine verdeckte (MANUELLE Kondition) noch eine offene (SAKKADISCHE Kondition) Aufmerksamkeitsverschiebung auf eines von zwei peripheren Zielen erforderlich war, sondern die Verarbeitung eines zentral präsentierten Stimulus.

### *Manuelle Kondition*

Die Probanden der Kontrollgruppe wiesen für die manuellen RT keine systematische Seitenbevorzugung auf (Abbildung 16, mittlere Differenz:  $-0.42 (\pm 14.38)$  ms). Von der RT-Differenz der Kontrollgruppe unterschieden sich zwei Patienten signifikant: Sowohl P05 als auch P09 wiesen signifikant schnellere Antworten für im rechten Hemifeld präsentierte Zielstimuli auf. Hierbei betrug die RT-Differenz für P05  $-40$  ms (modifizierter t-Test nach Crawford und Garthwaite, 2005,  $t(12) = -2.65$ ,  $P = 0.021$ ) und für P09  $40.5$ ms ( $t(12) = -2.69$ ,  $P = 0.02$ ).

**Abbildung 16 – Manuelle Reaktionszeit-Differenz für die Patienten- und die Kontrollgruppe**

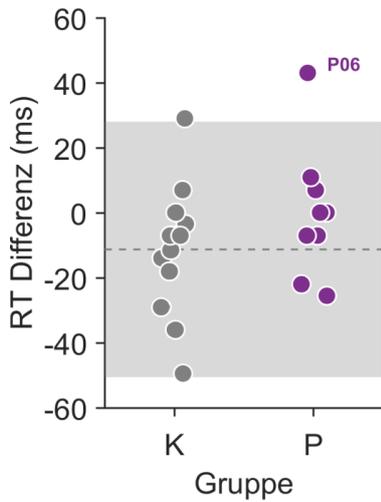


**Abb. 16.** Die Abbildung zeigt die individuellen Seitendifferenzen der manuellen Reaktionszeit für die Kontrollgruppe (graue Punkte) und Patientengruppe (violette Punkte). Dargestellt ist weiterhin die mittlere RT-Differenz in der Kontrollgruppe (gestrichelte graue Linie)  $\pm 2$  Standardabweichungen (grau schattierter Bereich). Zwei Patienten (P05 und P09) fallen mit ihrer RT-Differenz aus diesem Bereich heraus. Eine positive Differenz entspricht einer schnelleren RT nach links, eine negative RT-Differenz nach rechts. K – Kontrollgruppe, P – Patientengruppe.

### *Sakkadische Kondition*

Die Differenz der sakkadischen RT (Abbildung 17) der Kontrollgruppe betrug im Mittel  $-11.27 (\pm 19.66)$  ms. Von den RT-Differenzen der Kontrollgruppe unterschied sich ein Patient signifikant: P06 reagierte signifikant schneller auf einen Zielstimulus auf der linken als auf der rechten Seite (RT-Differenz:  $43$  ms, modifizierter t-Test nach Crawford und Garthwaite (2005),  $t(12) = 2.66$ ,  $P = 0.021$ ).

### Abbildung 17 – Sakkadische Reaktionszeit-Differenz für die Patienten- und die Kontrollgruppe



**Abb. 17.** Die Abbildung zeigt die Differenz der sakkadischen Reaktionszeit für die Individuen der Kontrollgruppe (graue Punkte) und der Patientengruppe (violette Punkte). Hierbei befindet sich nur ein Patient (P06) außerhalb  $\pm 2$  Standardabweichungen des Mittelwertes der Kontrollgruppe (grau schattierter Bereich). Übrige Darstellungskonvention wie in Abbildung 16.

Für eine für das exzentrische Paradigma durchgeführte Einzelfallstatistik ergab sich in der manuellen Kondition für zwei Patienten (P05, P09) eine signifikant außerhalb des Bereiches der Kontrollgruppe liegende Seitenpräferenz. In der sakkadischen Kondition ergab sich eine solche signifikant von der Kontrollgruppe abweichende Lateralisierung für einen Patienten (P06).

## 4. Diskussion

### 4. 1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Entwicklung der in dieser Arbeit vorgestellten Paradigmen zielte auf eine möglichst spezifische Beanspruchung exekutiver Leistungen im Sinne von Verhaltensflexibilität. Gebräuchliche Testverfahren zur Erfassung einer gestörten Verhaltensflexibilität, wie der WCST, sind bezüglich ihrer Spezifität kritisch gewertet worden (Nyhus und Barceló, 2009). Deshalb stellen die hier verwendeten Paradigmen möglichst geringe Anforderungen an andere kognitive Teilleistungen. Der antwortgenerierende Stimulus wurde entweder exzentrisch oder zentral präsentiert. Beide Paradigmen wurden sequenziell in einer Kondition mit manueller und einer Kondition mit okulomotorischer (sakkadischer) Antwortmodalität verwendet. Beide Paradigmen wurden auf ihre klinische Anwendbarkeit hin überprüft. Hierfür wurde eine Patientengruppe bestehend aus Schlaganfallpatienten mit fokalen Läsionen in den ventralen Abschnitten der intralaminären Kerngebiete des Thalamus rekrutiert. Selektive und fokale Läsionen dieses thalamischen Kernkomplexes sind selten (Carrera und Bogousslavsky, 2006), es gelang jedoch im Rahmen dieser Arbeit die Identifizierung und Rekrutierung von neun Patienten. Bis auf mögliche Störungen der adaptiven Willkürmotorik zeigten sich die rekrutierten Patienten nach der Akutphase neurologisch unauffällig. Für eine genaue Läsionsrekonstruktion wurde die MRT-Bildgebung der Patienten ausgewertet und die Läsionen anhand eines etablierten Atlas den involvierten Kerngebieten zugeordnet (Morel, 1997). Entsprechend dieser Zuordnung involvierten die Infarkte der Patientengruppe vorwiegend den MD, CeM und CL, bei zwei der Patienten lag dabei eine sichere Beteiligung des CM-Pf-Komplexes vor.

In einem orientierenden neuropsychologischen Screening unterschieden sich Patienten- und Kontrollgruppe nicht in Bezug auf den geschätzten IQ oder das visuell-räumliche Kurzzeitgedächtnis. Jedoch ergaben sich in der Patientengruppe signifikant schlechtere Leistungen in spezifischen Maßen einer exekutiven Testaufgabe (sog. *Trail Making Test*, TMT), welche eine gestörte Verhaltensflexibilität indizieren. Für die hier neu vorgeschlagenen Paradigmen fanden sich zusammenfassend für die Variante mit exzentrischer Stimuluspräsentation für beide Antwortmodalitäten keine signifikanten Regeländerungskosten bezüglich der Reaktionszeiten (RT). Bezüglich der Akkuratheit fanden sich in der manuellen Antwortkondition dagegen signifikante, quantitativ gering ausgeprägte Regeländerungskosten. Dieser Effekt unterschied sich nicht zwischen Kontroll- und Patientengruppe. In der sakkadischen Kondition war dieser Effekt allenfalls

grenzwertig und nur in der Kontrollgruppe nachvollziehbar. In einer Einzelfallanalyse ergaben sich statistisch signifikant erhöhte Regeländerungskosten bezüglich der Reaktionszeiten für einen Patienten in der sakkadischen Kondition, bezüglich der Akkuratheit für jeweils einen Patienten in der manuellen und einen Patienten in der sakkadischen Kondition.

Für das Paradigma mit zentraler Stimuluspräsentation ergaben sich dagegen für die manuelle Antwortkondition signifikante RTs sowohl bezüglich der Reaktionszeiten als auch der Antwortkorrektheit. Dieser Effekt äußerte sich zwischen den Gruppen differenziell: Während die Normalprobanden Änderungskosten bei den RTs zeigten, fand sich bei der Patientengruppe eine verminderte Akkuratheit im zweiten Durchgang nach einer Regeländerung. In der sakkadischen Kondition waren Regeländerungskosten nur in der Kontrollgruppe für die Antwortkorrektheit nachvollziehbar. Zwei Patienten wiesen in einer Einzelfallanalyse statistisch signifikant erhöhte Regeländerungskosten bezüglich der Akkuratheit in der manuellen Kondition auf.

Zudem wurde für beide Paradigmen untersucht, ob die Patienten- und die Kontrollgruppe langsamere RT aufwiesen, wenn die Antwortseite dem vorherigen Durchgang entsprach und ein negatives Feedback gegeben wurde (sog. negative Bahnung). Zusammenfassend zeigten sich hier für die manuelle Kondition des exzentrischen Paradigmas und für keine der beiden Konditionen des zentralen Paradigmas signifikante Effekte. In der sakkadischen Kondition des exzentrischen Paradigmas produzierte die Patientengruppe jedoch schnellere RTs, wenn im vorherigen Durchgang eine falsche Antwort gegeben wurde und eine Sakkade ipsiversiv zum vorherigen Durchgang erfolgen musste.

Für das exzentrische Paradigma wurde zusätzlich eine Einzelfallstatistik zu möglichen Lateralisierungstendenzen einzelner Patienten im Vergleich zur Gesamtheit der Kontrollgruppe durchgeführt. Hierbei zeigten in der manuellen Kondition zwei Patienten eine Präferenz für Stimuli des linken Hemifeldes. In der sakkadischen Kondition zeigte ein Patient eine Präferenz für rechtsseitige Stimuli.

In einer weiterführenden Analyse der Pupillomotorik des exzentrischen Paradigmas zeigte sich eine Differenz der mittleren Pupillengröße in Durchgängen mit negativem bzw. positivem Feedback: Abhängig vom Feedback kam es zu einer differenziellen Zunahme der Pupillengröße ca. 300 ms nach dem durchschnittlichen Startzeitpunkt des Feedbacksignals. Die in beiden Fällen zu beobachtende Mydriasis war im Falle eines negativen Feedbacks stärker und hielt länger an.

Diese Modulation der Pupillengröße war in ihrer zeitlichen Dynamik und Intensität für die Patienten- und Kontrollgruppe identisch.

## 4. 2. Bewertung des Experimentaldesigns und Einordnung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden zwei neue Paradigmen vorgeschlagen, welche möglichst selektiv eine gestörte Verhaltensflexibilität detektieren sollten, um den Einfluss subkortikaler Areale auf adaptive Willkürmotorik erfassen zu können. Die Paradigmen wurden in ihren Anforderungen reduziert, um anderweitige kognitive Funktionen möglichst wenig zu fordern und somit eine höhere Spezifität und Konstruktvalidität zu gewährleisten. Hierbei stellte sich die Frage, ob Patienten mit Läsion im CM-Pf nun auch in einem einfacheren Paradigma klare Änderungskosten nach einer Regeländerung aufweisen. Beide Paradigmen wurden in zwei Durchgängen mit zwei verschiedenen Antwortmodalitäten (Sakkade und manueller Knopfdruck) durchgeführt, da der CM vorrangig an der Vermittlung von Extremitätenmotorik und der Pf hauptsächlich an der Vermittlung von Okulomotorik beteiligt zu sein scheint (Sadikot und Rymar, 2009). So sollten mögliche differenzielle Effekte in Abhängigkeit von der Antwortmodalität und dem individuellen Läsionsmuster erfasst werden. Zudem sollte mittels dieser Paradigmen untersucht werden, ob sich bei der Auswertung der Verhaltensdaten Indizien für eine mögliche Lateralisierung exekutiver Funktionen finden und ob diese in Abhängigkeit zur relativen Antwortrichtung steht.

### 4.2.1. Patientengruppe und Anatomie

Für diese Studie wurden Patienten mit fokalen Läsionen in den ILN rekrutiert. Fokale, selektive Läsionen des Thalamus sind selten (Carrera und Bogousslavsky, 2006; Liebermann *et al.*, 2013). Sie betreffen darüber hinaus selten umschrieben einzelne Kerne, da diese zum einen nur geringe Volumina haben (Nieuwenhuys *et al.*, 2008) und zum anderen die vaskuläre Versorgung nicht die anatomischen Kerngebiete respektiert (Schmahmann und Pandya, 2008). In der hier untersuchten Patientengruppe ergab sich in einer Läsionsrekonstruktion anhand eines etablierten Atlas des humanen Thalamus (Morel, 1997; Niemann *et al.*, 2000), dass die Läsionen aller rekrutierten Patienten tatsächlich die ILN involvierten. Hierbei war allerdings nicht spezifisch nur der CM-Pf betroffen, sondern auch Teile benachbarter Kerngebiete, vor allem des MD und CeM.

Einschränkend muss hervorgehoben werden, dass für die Läsionsrekonstruktion die klinische Routine-MRT-Bildgebung herangezogen wurde, welche für fast alle Patienten eine Rekonstruktion in zwei Ebenen, aber mit regelhaft 3 mm Schichtdicke erlaubte. Diese im Vergleich zu einer grundsätzlich möglichen Schichtdicke von z. B. 1 mm (Liebermann *et al.*, 2013) geringere Auf-

lösung schränkt die Kernzuordnung potenziell ein. Zudem variiert die thalamische Anatomie interindividuell, so dass eine atlasbasierte Rekonstruktion auch in dieser Hinsicht grundsätzliche Einschränkungen aufweist. Beide Faktoren sollten jedoch für die in dieser Arbeit interessierenden und in dem untersuchten Patientenkollektiv lädierten medialen Kerngebiete eine vergleichsweise geringe Rolle spielen, da hier eine potenzielle interindividuelle Variabilität deutlich geringer ausfällt als für laterale Kerngebiete (Morel, 1997; Niemann *et al.*, 2000; Smith *et al.*, 2004).

Bei Patienten mit einer fokalen Läsion in den ILN können Defizite auf der Verhaltensebene erwartet werden (Nieuwenhuys *et al.*, 2008). Die Läsionsorte der hier untersuchten Patientengruppe lagen im Zielareal der ILN, sie umfassten jedoch auch andere Strukturen wie den MD. Tatsächlich zeigte die Patientengruppe bereits in der neuropsychologischen Testung signifikant schlechtere Leistungen in spezifischen Maßen einer exekutiven Testaufgabe, welche eine gestörte Verhaltensflexibilität indizieren (sog. Trail-Making-Test, TMT). Die beobachteten TMT-Defizite sind dabei allerdings nicht klar einem bestimmten Läsionsmuster, wie einer sicheren oder überwiegenden Affektion des CM-PF zuzuordnen. Denn auch andere lädierte Thalamuskerngebiete, wie gerade auch der MD scheinen in Exekutivfunktionen involviert zu sein (Parnaudeau *et al.*, 2018).

Der MD gehört zu den Nuclei mediales thalami. Konvergent mit dem CM-Pf projiziert der MD zum PFC und ist über diese Projektionswege ebenfalls an exekutiven Leistungen beteiligt (Marton *et al.*, 2018; Parnaudeau *et al.*, 2018). Unter anderem spielt der MD auch bei adaptiver Selektion belohnungsassoziierter Stimuli eine wichtige Rolle (Chakraborty *et al.*, 2016; Parnaudeau *et al.*, 2018). Ein weiterer tekto-thalamo-kortikaler Weg für die subkortikale Übermittlung von Efferenzkopien führt vom SC über den MD zum PFC (Sommer und Wurtz, 2008). Der MD besitzt im Gegensatz zum CM-Pf jedoch wenige subkortikale Projektionen, beispielsweise zu den BG. Er ist stark mit limbischen Strukturen, wie dem Pallidum und der Amygdala verknüpft (Soghomonian, 2016). So könnte der MD eher an einer Schnittstelle zwischen belohnungsassoziertem System und adaptiver Willkürmotorik stehen.

#### 4.2.2. Regeländerungsparadigmen und Änderungskosten

Regeländerungsaufgaben werden genutzt, um die kognitiven Prozesse während eines adaptiven motorischen Vorganges zu beurteilen (Kiesel *et al.*, 2010). Die Änderung der RT und der Akkuratheit nach einer Regeländerung dient als Maß für die Verhaltensflexibilität (sog. Änderungskosten – *eng. switch costs*) (Grange und Houghton, 2014). Informationen über plötzlich auftretende, verhaltensrelevante Stimuli – wie sie in Regeländerungsaufgaben auftreten – werden bei-

spielsweise über den tekto-thalamo-kortikalen Weg in das kognitive System eingespeist, um flexibles Verhalten zu ermöglichen (Van der Werf *et al.*, 2002; Smith *et al.*, 2011). In der hier vorliegenden Studie wurden einfache Regeländerungsparadigmen etabliert, um die adaptive Willkürmotorik von Patienten mit selektiven Läsionen im Thalamus zu beurteilen. Bei einem gesunden Normalprobanden wären in einer solchen Aufgabe Regeländerungskosten vor allem im Sinne erhöhter RTs zu erwarten. Diese verlängerten RTs werden vor allem als Ausdruck einer notwendigen Inhibition der bisherigen Stimulus-Antwort-Repräsentation interpretiert (Koch *et al.*, 2010; Grange und Houghton, 2014). Ein mögliches anatomisches Korrelat für diese Inhibition könnte hierbei die Projektion von CM-Pf-Neuronen auf inhibitorische IN des Striatums darstellen, welche eine Repriorisierung von Stimuli ermöglichen könnte (Thorn und Graybiel, 2010). Bei einem Patienten mit thalamischer Läsion hingegen wäre zu erwarten, dass diese Inhibition nicht mehr adäquat vermittelt werden kann und es zu einem perseverierenden Verhalten kommt. So wären in der Patientengruppe vermehrte Regeländerungskosten im Sinne einer verminderten Akkuratheit zu erwarten.

Bereits in der zuvor durchgeführten neuropsychologischen Testung ergaben sich für die Patientengruppe deutliche Defizite in einem spezifischen Test für eine gestörte Verhaltensflexibilität. Dies konnte mit den hier vorgestellten Paradigmen zum Teil reproduziert werden: Es zeigten sich im exzentrischen Paradigma für beide Antwortkonditionen zwar keine signifikanten Änderungskosten bei den RT, wohl aber bezüglich der Akkuratheit in der manuellen Kondition. Dies unterschied sich nicht zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Eine Einzelfallanalyse zeigte statistisch signifikante Änderungskosten für die RT eines Patienten in der sakkadischen Kondition und für die Akkuratheit jeweils eines Patienten in der manuellen und in der sakkadischen Kondition.

Im zentralen Paradigma waren in der manuellen Kondition signifikante Änderungskosten sowohl für die RT als auch für die Akkuratheit nachvollziehbar. Die Gruppen zeigten hierbei eine differenzielle Modulation: So zeigten die Normalprobanden Änderungskosten bei den RTs, während die Patientengruppe eine geringere Akkuratheit im zweiten Durchgang nach der Regeländerung aufwies. In der sakkadischen Kondition konnten Änderungskosten allenfalls in der Kontrollgruppe beobachtet werden. In der manuellen Kondition stellten sich für zwei Patienten in der Einzelfallanalyse statistisch signifikante Änderungskosten im Sinne einer verminderten Akkuratheit dar.

Die erfassten Regeländerungskosten in der Patientengruppe könnten auf eine gestörte Verhaltensflexibilität durch die fokale Läsion im Thalamus hindeuten (Van der Werf *et al.*, 2003; Smith *et al.*, 2014; Parnaudeau *et al.*, 2015). Insbesondere die in der manuellen Kondition des zentralen Paradigmas gemessenen Änderungskosten entsprachen hierbei den oben genannten Erwartungen: Es zeigten sich signifikante Änderungskosten im Sinne einer verminderten Akkuratheit nur in der Patientengruppe, während es in der Kontrollgruppe nach einer Regeländerung zu Änderungskosten im Sinne verlängerter RTs kam. In der Patientengruppe führte die mutmaßlich fehlende Inhibition somit zu einem perseverierenden Verhalten statt einer unmittelbar anschließenden Anpassung des Verhaltens an die Regeländerung. Dies äußerte sich in der anschließend erhöhten Fehlerrate.

In der sakkadischen Kondition des zentralen Paradigmas ließen sich signifikante Änderungskosten im Sinne einer verminderten Akkuratheit nach Regeländerung ausschließlich für die Kontrollgruppe nachweisen. Hier reagierte die Kontrollgruppe zunehmend akkurater, je länger die bestehende Regel aufrechterhalten werden musste. Nach einer Regeländerung ließ sich demnach ein über mehrere Versuchsdurchläufe schwindender Effekt der Änderungskosten nachweisen. Die Patientengruppe hingegen erreichte auch nach längerem Aufrechterhalten der bestehenden Regel keine vergleichbar hohe Akkuratheit wie die Kontrollgruppe. Änderungskosten nach der Regeländerung wurden somit in der hier verfolgten Analyse als nicht signifikant ausgewiesen.

Eine gestörte Verhaltensflexibilität wurde mit Läsionen im linken Thalamus in Zusammenhang gebracht (Liebermann *et al.*, 2013). Ebenso ist das abstrakte Kategorienlernen linkshemisphärisch organisiert (Jager und Postma, 2003). In der vorliegenden Studie konnte kein Hinweis auf eine Lateralisierung exekutiver Funktionen gefunden werden. Möglicherweise führen die in den oben angeführten Studien verwendeten Aufgaben zu einer stärkeren Anwendung verbaler Regelrepräsentationen bzw. verbaler Lösungsstrategien als die hier verwendete Paradigmen. Dieser Befund verbleibt bei der kleinen Gruppengröße allerdings nicht belastbar und müsste in einem größeren Kollektiv überprüft werden.

Die Durchführung der Paradigmen mit zwei verschiedenen Antwortkonditionen zielte darauf, eine gestörte Verhaltensflexibilität zu detektieren, welche nur von einer bestimmten motorischen Antwortmodalität (Okulomotorik oder Extremitätenmotorik) abhängig ist. Beim Vergleich beider Antwortkonditionen miteinander zeigte sich keine klare Dissoziation für die Patientengruppe. Grundsätzlich ließen sich eher in der manuellen als in der sakkadischen Kondition Änderungskosten als Gruppeneffekt nachweisen. Auch Lateralisierungstendenzen konnten für zwei Patien-

ten in der manuellen Kondition nachgewiesen werden. Der größere CM-Kern scheint vor allem an der Vermittlung von Extremitätenmotorik beteiligt zu sein (Sadikot und Rymar, 2009). Aufgrund der Läsionstopologie und der kleinen Patientengruppe kann mit den erhobenen Daten allerdings keine differenzielle Betrachtung der beiden Kerngebiete CM und Pf gewährleistet werden.

#### 4.2.3. Negative Bahnung

In einer Subanalyse beider Paradigmen wurde zudem untersucht, ob die RTs sich verlangsamten, wenn die Antwort ipsilateral zu der Antwortrichtung erfolgen musste, welche zuvor durch ein negatives Feedback inhibiert worden war (sog. negative Bahnung). Diese negative Bahnung tritt bei gesunden Kontrollen auf und ist bei Patienten mit Schizophrenie und Morbus Parkinson (PD) abgeschwächt oder nicht vorhanden (Huddy *et al.*, 2011; Hodgson *et al.*, 2013). Bei diesen neuropsychiatrischen Erkrankungen kommt es zu einer selektiven Degeneration des CM-Pf-Komplexes (Smith *et al.*, 2014). Ein möglicher Nachweis einer verminderten oder fehlenden negativen Bahnung bei Patienten mit Läsion des Thalamus wäre demnach vorstellbar.

Sowohl im zentralen Paradigma als auch in der manuellen Kondition des exzentrischen Paradigmas ergaben sich weder für die Kontroll- noch Patientengruppe signifikante Effekte im Sinne einer negativen Bahnung. In der sakkadischen Kondition des exzentrischen Paradigmas zeigte die Patientengruppe signifikant schnellere RTs, wenn die Sakkade ipsilateral zum vorherigen, negativ bewerteten Durchgang erfolgen musste. Dies konnte nicht für die Kontrollgruppe gezeigt werden. Diese Effekte könnten sich als asymmetrische Änderungskosten im Sinne persistierender verstärkter Aktivierung interpretieren lassen (Kiesel *et al.*, 2010). Diese Aktivierung wurde über mehrere aufeinanderfolgende Durchgänge aufgebaut und konnte nicht durch ein einmaliges negatives Feedback durchbrochen werden. Als eine Form der Änderungskosten könnte so auch die differenzielle positive Bahnung indirekt auf ein perseverierendes Verhalten, also eine gestörte Verhaltensflexibilität hinweisen (Kiesel *et al.*, 2010; Koch *et al.*, 2010).

Die Abwesenheit klarer negativer Bahnungseffekte in den hier vorgestellten Paradigmen könnte in der reduzierten Komplexität der Aufgaben begründet sein. Zudem war das Intervall zwischen den Durchgängen (sog. *intertrial intervall*, ITI) in den hier verwendeten Paradigmen länger gewählt, um eine suffiziente Aufgabenbearbeitung durch die Patientenkohorte sicherzustellen. Längere ITI sind mit geringeren Regeländerungskosten assoziiert (Koch *et al.*, 2010; Grange und Houghton, 2014).

### 4. 3. Limitationen und Perspektive

Insgesamt wäre eine höhere Fallzahl an Patienten wünschenswert gewesen, um deutlichere Effekte aufzudecken. Auch lassen weder die Gruppengröße, noch die Läsionstopologie eine differenzielle Betrachtung der einzelnen Kerngebiete CM und Pf zu. Perspektivisch wäre mit einer höheren Anzahl an Patienten eine Läsionsüberlappungsstudie mit einem spezifischen Fokus auf den CM-Pf-Komplex denkbar, um eine bessere Assoziation zwischen exekutivem Defizit und thalamischer Läsionslokalisation zu ermöglichen. Auch die Erweiterung des Patientenkollektivs um Patienten mit THS des CM-Pf wäre perspektivisch interessant, um die Funktion des CM-Pf spezifischer einschätzen zu können

Mit den vorliegenden Paradigmen konnten Regeländerungskosten bei Patienten mit Läsion des Thalamus detektiert werden. Sie scheinen somit ausreichend, um als selektives Maß für eine gestörte Verhaltensflexibilität zu dienen, die beobachteten Effekte waren allerdings in ihrer Stärke gering. Somit könnten diskrete Defizite, z. B. von Patienten mit einer selektiven Läsion durch zu niedrige Anforderungen des Testes verdeckt bleiben (sog. Deckeneffekt). Andererseits mögen die verwendeten Paradigmen wegen ihrer vergleichsweise einfachen Struktur Vorteile bieten und auch die Untersuchung stärker eingeschränkter Patientenkollektive ermöglichen, wie zum Beispiel Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen und fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

Insgesamt ließen sich stärkere Effekte im zentralen als im exzentrischen Paradigma nachweisen. Im zentralen Paradigma gab es eine klare Stimulus-Antwort-Assoziation, welche über die BG vermittelt wird (Robbins, 2007). Dies war für das exzentrische Paradigma nicht der Fall: Die Verhaltensanpassung musste direkt auf den Stimulus hin erfolgen. Im zentralen Paradigma musste zudem eine willentliche Initiierung einer Bewegung vom zentral präsentierten Stimulus weg und hin zu einer Seite erfolgen. Das heißt, die Bewegung war nicht durch externe visuelle Stimuli getrieben, sondern musste aufgrund einer internen kognitiven Kontrolle erfolgen (Hodgson *et al.*, 2013). Im Gegensatz dazu wurde im exzentrischen Paradigma eine reine Stimulusselektion gefordert.

Die klinische Anwendbarkeit unseres Tests ist im Vergleich zu anderen Testmethoden, wie dem WCST oder TMT-A/B durch die höheren methodischen Anforderungen (z. B. den Eye-Tracker) und den zeitlichen Aufwand eingeschränkt. Allerdings gerieten gängige neuropsychologische Textverfahren wie der WCST für ihre mangelnde Spezifität in Kritik (Nyhus und Barceló, 2009). Die hier vorgestellten Paradigmen stellen hier geringere Anforderungen an andere kognitive

Teilleistungen. Als wissenschaftliche Testmethode könnten diese oder ähnliche Paradigmen somit genutzt werden, um die Spezifität aktuell verwendeter klinischer Tests besser einschätzen und ggf. neue Testmethoden entwickeln zu können. Perspektivisch könnte hierbei das neuropsychologische Defizit bei der Bearbeitung etablierter oder neu entwickelter neuropsychologischer Tests mit dem Defizit in selektiveren Tests wie den hier vorgestellten Paradigmen abgeglichen werden.

Um eine gestörte Verhaltensflexibilität deutlicher detektieren und auch diskrete Defizite aufdecken zu können, wäre eine probabilistische Variante der hier vorgestellten Paradigmen vorstellbar. Die nur diskret gemessenen Änderungskosten könnten dadurch verursacht worden sein, dass die Probanden eine Regeländerung bereits antizipiert und die interne Repräsentation der Aufgabenstellung bereits angepasst hatten (Hodgson et al., 2013). Auch Primaten scheinen in einer ähnlichen Regeländerungsaufgabe eine antizipatorische Annahme zur Regeländerung aufzubauen und ihr Verhalten dementsprechend anzupassen (Jang et al., 2015). Aus diesem Grund war in unserem Experiment die Anzahl von Durchgängen, nach denen eine Regeländerung auftrat, randomisiert, um diesen Effekt zu minimieren. Eine mögliche Erweiterung des Experimentes um eine probabilistischen Variante könnte dies jedoch verstärken: Hier würde das gegebene Feedback nicht zu 100 %, sondern beispielsweise nur zu 80 % valide sein. Zur Lösung dieser Aufgabe müssten dann Informationen aus mehreren Durchgängen und nicht nur dem vorherigen Durchgang integriert werden (Hodgson et al., 2013).

#### 4. 4. Selektive Aufmerksamkeitsausrichtung

Eine gestörte Aufmerksamkeit ist ein klassisches, aber unspezifisches Symptom thalamischer Läsionen (Van der Werf *et al.*, 2002; Van der Werf *et al.*, 2003). Auch für Mechanismen einer selektiven Aufmerksamkeitsausrichtung wurden verschiedenen thalamischen Kerngebieten, wie z. B. dem Pulvinar, eine entscheidende Rolle zugeschrieben (Rafal und Posner, 1987; Snow *et al.*, 2009). Tierexperimentelle Arbeiten indizieren eine prominente Rolle des CM-Pf für eine reflexive Aufmerksamkeitsausrichtung (Matsumoto *et al.*, 2001; Minamimoto und Kimura, 2002). Aufmerksamkeits-assoziierte Prozesse scheinen hier zur kontralateralen Seite lateralisiert zu sein (Watson *et al.*, 1981; Matsumoto *et al.*, 2001; Kimura *et al.*, 2004). Erste Daten am Menschen deuten ebenfalls darauf hin, dass der CM-Pf an der visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsausrichtung beteiligt zu sein scheint (Hulme *et al.*, 2010; Kraft *et al.*, 2015).

In der hier vorgestellten Arbeit wurden keine spezifischen Paradigmen zur Prüfung visuell-räumlicher Aufmerksamkeit verwendet. Insbesondere im exzentrischen Paradigma musste eine Auswahl des aktuell relevanten Stimulus aus zwei simultan in beiden visuellen Hemisfeldern präsentierten Stimuli erfolgen. Man könnte nun erwarten, dass Patienten mit einer fokalen Läsion im Thalamus ein Defizit in Abhängigkeit von der Antwortseite zeigen. In der hier vorliegenden Studie zeigte sich, dass zwei Patienten in der manuellen Kondition des exzentrischen Paradigmas signifikant schneller auf Stimuli reagierten, welche auf der rechten Seite präsentiert werden. Beide Patienten weisen eine Läsion auf der linken Hirnhemisphäre auf, sodass sich hier eine kontralaterale Präferenz ergibt. Es scheint kein Zusammenhang zur Händigkeit zu bestehen, denn ein Patient war Rechtshänder, der andere Linkshänder. Bei der Analyse des zentralen Paradigmas zeigten sich für ein weiteres Individuum in der sakkadischen Kondition schnellere RTs für die linke Antwortseite. Die Läsion dieses Patienten erstreckte sich ebenfalls auf den linken Thalamus. Hier würde sich somit eine ipsilaterale Lateralisierung ergeben. Eine eindeutige Aussage zu Lateralisierungsprozessen kann mit den hier vorliegenden Ergebnissen an einer kleinen Patientenkohorte nicht getroffen werden. Tatsächlich legen aber auch bisherige neuropsychologische Studien an Patienten mit Thalamusläsionen (Snow *et al.*, 2009; Kraft *et al.*, 2015) sowie auch funktionell-bildgebende Arbeiten (Hulme *et al.*, 2010) nahe, dass eine thalamische Vermittlung von Aufmerksamkeitsmechanismen keiner eindeutigen Lateralisierung gehorcht: Die thalamischen Kerngebiete beider Hemisphären scheinen während visuell-räumlicher Aufmerksamkeitsprozesse gleichermaßen aktiviert zu werden (Hulme *et al.*, 2010). Studien am Patienten zeigten Aufmerksamkeitsdefizite eher bei bilateralen oder linksseitigen Läsionen, Seitenpräferenzen wurden hierbei sowohl ipsi- wie auch kontralateral zur Läsionsseite beobachtet (Kraft *et al.*, 2015).

Die Informationen über verhaltensrelevante Stimuli könnten auf einer subkortikalen Route, dem tekto-thalamo-kortikalen Weg in das kortiko-striato-thalamo-kortikale System eingespeist werden (Zénon und Krauzlis, 2012). Die genaue Rolle des CM-Pf für die visuelle Aufmerksamkeitsausrichtung bleibt jedoch unklar. Möglicherweise steht der CM-Pf an einer Schnittstelle für den Wechsel von einem endogen gesteuerten willkürlichen, hin zu einem Stimulus-getriebenen, reflexiven Modus der Aufmerksamkeitsausrichtung (Kimura *et al.*, 2004).

Für eine Untersuchung der Rolle des humanen CM-Pf-Komplex wären weitere dezidierte Paradigmen lohnend, welche konkurrierende Stimuli über einen längeren Zeitraum exzentrisch präsentieren. Ein Beispiel hierfür wäre ein sogenanntes Random-Dot-Kinematogramm: Hier werden

sich gleichförmig bewegende Stimuli über einen längeren Zeitraum präsentiert. Sich plötzlich in eine andere Richtung bewegende Stimuli müssten zur Lösung der Aufgabe ausgewählt werden (Zénon und Krauzlis, 2012). Die Aufmerksamkeit wird in diesen Paradigmen z. B. durch einen vorgängigen visuellen Stimulus auf eine der Positionen gelenkt und muss anschließend tonisch auf dieser Seite gehalten werden. Attentionale Defizite könnten durch explizite vorgängige Aufmerksamkeitsausrichtung und den erhöhten Schwierigkeitsgrad des Selektionsprozesses besser sichtbar gemacht werden.

#### 4. 5. Pupillomotorik

Im Rahmen der Regeländerungsaufgabe mit exzentrischer Stimuluspräsentation wurde eine begleitende Analyse der pupillometrischen Aufzeichnung durchgeführt. Eine Modulation der Pupillengröße in Abhängigkeit von kognitiven Zustandsänderungen, unabhängig von der Lichtreaktion, ist bereits seit 1960 beschrieben (Hess und Polt, 1960, 1964; Beatty und Kahneman, 1966). Eine Mydriasis wurde mit einer kontinuierlichen Neuromodulation durch u.a. noradrenerge Projektionen während eines Entscheidungsprozesses in Zusammenhang gebracht (De Gee *et al.*, 2014; Strauch *et al.*, 2018). Diese eng mit der Pupillengröße korrelierte Neuromodulation scheint vor allem auch unerwartete, überraschende sensorische Informationen zu reflektieren, deren Verarbeitung eine Verhaltensanpassung erfordert (Nassar *et al.*, 2012).

Bei der Pupillometrie der vorliegenden Regeländerungsaufgabe konnte in der Tat eine differenzielle Modulation der Pupillengröße in Abhängigkeit des Feedbacks beobachtet werden. Nach einem negativen Feedback kam es zu einer länger anhaltenden Mydriasis, nach einem positiven Feedback war diese weniger ausgeprägt und anhaltend. Diese differenziellen Veränderungen lassen sich für Patienten und gesunde Kontrollen in nahezu identischer Ausprägung nachweisen.

Der Locus coeruleus (LC) scheint auf diese Arousal-Prozesse phasisch über den Neurotransmitter Noradrenalin (NA) einzuwirken (Hong *et al.*, 2014). Dabei unterhält dieses noradrenerge System auch anatomische Verbindungen mit dem CM-Pf und seinen Projektionen (Royce, 1991). Das aufsteigende noradrenerge Netzwerk scheint aber auch kortikale Prozesse zu beeinflussen: Eine kurz anhaltende Dilatation der Pupille ist mit der Aktivität von noradrenergen Axonen assoziiert, während eine lang anhaltende Mydriasis mit cholinergen Projektionen des basalen Vorderhirns zum Cortex assoziiert zu sein scheint (Reimer *et al.*, 2016).

In der vorliegenden Pupillenanalyse zeigten sich keine Unterschiede in der Pupillenmodulation von Patienten mit fokaler Thalamusläsion und gesunden Kontrollprobanden. Auf der Verhaltens-

ebene ergaben sich jedoch Unterschiede mit Anhalt für eine gestörte Verhaltensflexibilität in der Patientengruppe, sodass die Befunde eine zumindest partielle Dissoziation pupillenbezogener Arousal-Prozesse und der hier untersuchten Verhaltensflexibilität nahelegen. Die Informationen über unerwartete, aber verhaltensrelevante Stimuli könnten direkt vom SC an den LC weitergeleitet werden und somit ein zumindest partiell von der colliculo-thalamischen Projektion zum CM-PF unabhängiges, paralleles Projektionssystem darstellen (Wang und Munoz, 2015). Eine weiterführende Untersuchung des Grades der Unabhängigkeit bzw. Interaktion dieser parallelen Projektionssysteme wäre hierbei eine interessante Forschungsperspektive.

#### 4. 6. Klinische Implikationen

Eine gestörte Verhaltensflexibilität wird klinisch klassischerweise mit einer gestörten präfrontalen Kortexfunktion in Verbindung gebracht (Milner, 1963). Tatsächlich scheinen aber auch subkortikale Areale wie der CM-Pf einen entscheidenden Einfluss auf eine intakte Verhaltensflexibilität zu haben (Mennemeier *et al.*, 1997; Van der Werf *et al.*, 2002). So können auch subkortikale Pathologien wie fokale Läsionen oder neurodegenerative Erkrankungen klinisch mit einer gestörten Verhaltensflexibilität imponieren (Milner, 1963; Van der Werf *et al.*, 2003).

Der CM-Pf scheint der einzige thalamische Kernkomplex zu sein, welcher bei neurodegenerativen Erkrankungen der BG bereits in frühen Krankheitsstadien degeneriert (Smith *et al.*, 2004). Hierzu zählen unter anderem PD, Tourette-Syndrom (TS), progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Chorea Huntington (HD) und Lewy-Körperchen-Demenz (Smith *et al.*, 2010). Im Falle von PD, PSP und HD gehen mehr als die Hälfte der CM-Pf-Neurone zu Grunde (Heinsen, 1996; Henderson *et al.*, 2000a, 2000b). Dies betrifft im Falle von PD eher CM- als Pf-Neurone. Tatsächlich produzieren PD-Patienten in Regeländerungsaufgaben vermehrte Änderungskosten (Henderson *et al.*, 2000a; Page und Jahanshahi, 2007; Redgrave *et al.*, 2010).

Der CM-Pf-Komplex wird für eine Reihe von neuropsychiatrischen Erkrankungen als Zielort für THS vorgeschlagen, so u.a. für die Therapie von PD und anderen neuropsychiatrischen Bewegungsstörungen, wie z. B. TS und HD (Sadikot und Rymar, 2009). Er degeneriert früh bei neuropsychiatrischen Erkrankungen mit einer gestörten Verhaltensflexibilität und besitzt eine enge Konnektivität mit striatalen Neuronen (Alexander und Crutcher, 1990; Henderson *et al.*, 2000b). Auch bei anderen Indikationen wie generalisierte Epilepsien und Schmerzsyndromen wird bereits eine THS des CM-Pf erprobt (Smith *et al.*, 2016). So zeigen neuere Studien auch eine Verbesserung von Symptomen wie Levodopa-induzierter Dystonie und Tremor bei PD-Patienten

nach THS des CM-Pf-Komplexes (Stefani *et al.*, 2009; Smith *et al.*, 2014). Darüber hinaus scheint eine THS des CM-Pf-Komplexes choreatische Dyskinesien zu verbessern (Caparros-Lefebvre *et al.*, 1999). Bisherige Studien deuten darauf hin, dass der CM-Pf bei PD-Patienten ein relativ sicheres Ziel für THS darstellt (Caparros-Lefebvre *et al.*, 1999; Stefani *et al.*, 2009).

Wie oben ausgeführt, legen jedoch sowohl tierexperimentelle Studien als auch klinische Evidenz eine herausgehobene Rolle dieses Kernkomplexes für Verhaltensflexibilität nahe. Hierfür wären weiterführende Studien mit den hier vorgestellten oder vergleichbaren Paradigmen an PD Patienten im ON- und OFF-Zustand denkbar, um den möglichen Einfluss von THS auf exekutive Funktionen einzuschätzen. Sie könnten ein besseres Verständnis über eventuelle spezifische, aber durchaus potentiell alltagsrelevante kognitive Nebenwirkungen der THS in diesem Zielgebiet ermöglichen.

Auch bei der Behandlung des pharmakoresistenten TS kann die Anwendung von THS des CM-Pf zu einer Erleichterung von Tics führen (Smith *et al.*, 2011; Testini *et al.*, 2016). Im Mausmodell des TS scheint die THS im CM-Pf Symptome gestörter sensorimotorischer Filterprozesse, nämlich die Präpulsinhibition des akustischen Schreckreizes, zu verbessern (Angelov *et al.*, 2014). Bei der klinischen Anwendung dieser Intervention am Patienten wurden jedoch auch die Verschlechterung von Symptomen oder andere Effekte der Elektrodenimplantation wie Sehstörungen oder Antriebsmangel beschrieben (Cleary *et al.*, 2015).

Neuere fMRT-Studien legen nahe, dass eine THS des CM-Pf mehrere Systeme beeinflusst: So wirkt die selektive Stimulation des CM eher auf sensorimotorische Systeme, während die Stimulation des Pf vorwiegend limbische Strukturen beeinflusst (Kim *et al.*, 2015). Eine gezielte THS von CM oder Pf könnte in Zukunft genutzt werden, um spezifische Symptome von Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen zu lindern oder bestimmte Nebenwirkungen zu umgehen.

Weitere Erkenntnisse bezüglich pathogenetisch relevanter Hirnareale bei neuropsychiatrischen Erkrankungen sind notwendig, um invasive Eingriffe an den entsprechenden Strukturen zu rechtfertigen und eventuelle Nebenwirkungen einer THS-Behandlung besser einschätzen zu können (Hariz und Robertson, 2010). Dies ist insbesondere von hoher Relevanz, da die Neuromodulation des CM-Pf bereits zur Behandlung weiterer therapierefraktärer neuropsychiatrischer Erkrankungen angewendet wird, z. B. beim chronischen Schmerzsyndrom oder bei Zwangsstörungen (Sadikot und Rymar, 2009).

#### 4. 7. Fazit und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei neue Paradigmen entwickelt, um eine gestörte Verhaltensflexibilität möglichst selektiv erfassen zu können und hiermit den Einfluss subkortikaler Areale auf adaptive Willkürmotorik zu beurteilen. Hierfür wurden Patienten mit selektiven Läsionen des ventralen intralaminären Thalamus rekrutiert und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Bereits in einem neuropsychologischen Screening zeigte die Patientengruppe schlechtere Ergebnisse bei einem spezifischen Test für eine gestörte Verhaltensflexibilität.

Die gemessenen Regeländerungskosten im Sinne einer erhöhten RT oder Fehlerrate dienen als Maß für eine gestörte Verhaltensflexibilität. In der Variante mit exzentrischer Stimuluspräsentation zeigten sich allenfalls gering ausgeprägte Änderungskosten. In der Variante mit zentraler Stimuluspräsentation ergaben sich in der manuellen Kondition differenziell ausgeprägte Änderungskosten: Die Normalprobanden zeigten nach einer Regeländerung erhöhte RT, während die Patientengruppe in diesem Fall eine erhöhte Fehlerrate aufwies. Diese Ergebnisse sind damit vereinbar, dass die Inhibition der vor Regeländerung gültigen Stimulus-Antwort-Assoziation bei der Patientengruppe tatsächlich abgeschwächt ist. Ein plausibles neuroanatomisches Korrelat für diese Inhibition stellt die CM-Pf-Projektion auf inhibitorische IN des Striatums dar (Thorn und Graybiel, 2010). Eine solche Stimulus-Antwort-Assoziation musste nur für das zentrale Paradigma aufrechterhalten werden. Beim exzentrischen Paradigma erfolgte die Verhaltensanpassung direkt auf den Stimulus hin.

Eine lohnende Perspektive für nachfolgende Studien könnten eine prospektive und longitudinale Rekrutierung von Patienten mit akuten bzw. subakuten thalamischen Läsionen darstellen, um für eventuell in der aktuellen Patientengruppe mit chronischen Infarkten stattgehabte Kompensationsmechanismen kontrollieren zu können. Ergänzend wäre auch eine probabilistische Variante der Paradigmen eine interessante experimentelle Erweiterung, um eine gestörte Verhaltensflexibilität sensitiver zu detektieren.

Der CM-Pf degeneriert bereits in frühen Stadien und auf den Thalamus bezogen selektiv bei neurodegenerativen Erkrankungen wie dem idiopathischen Parkinson-Syndrom und der PSP (Henderson *et al.*, 2000a, 2000b). Zudem gerät er als Zielstruktur für eine THS bei verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen wie zentralen Schmerzsyndromen, TS und PD zunehmend in den klinischen Fokus (Caparros-Lefebvre *et al.*, 1999; Stefani *et al.*, 2009; Smith *et al.*, 2011; Testini *et al.*, 2016). Ein besseres Verständnis der spezifischen Rolle des CM-Pf bei

grundlegenden neurokognitiven Funktionen könnte die gezielte Anwendung von THS am CM-Pf zur Therapie spezifischer Symptome und die Evaluation möglicher neurokognitiver Nebenwirkungen der Stimulation wesentlich befördern. Außerdem könnten sie zu einem besseren Verständnis regelhaft auftretender kognitiver Defizite von PD-Patienten beitragen. Hierbei wäre zum Beispiel die klinische Erprobung der hier vorgestellten Paradigmen an PD-Patienten im ON- oder OFF-Zustand einer THS denkbar.

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	Übersicht Patientengruppe	19
<b>Tabelle 2</b>	Thalamusinfarktlokalisierung Patientengruppe	20
<b>Tabelle 3</b>	Ergebnisse der Neuropsychologie für die Patientengruppe	32
<b>Tabelle 4</b>	Ergebnisse der Neuropsychologie für die Kontrollgruppe	33

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b>	Kortiko-striato-thalamische Feedbackschleife	9
<b>Abbildung 2</b>	Infarktlokalisierung Patient 4	21
<b>Abbildung 3</b>	Infarktlokalisierung Patient 8	21
<b>Abbildung 4</b>	Exzentrisches Paradigma	26
<b>Abbildung 5</b>	Zentrales Paradigma	27
<b>Abbildung 6</b>	Modulation der Pupillengröße in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe	34
<b>Abbildung 7</b>	Differenzielle Modulation der Pupillengröße in der Patienten- und Kontrollgruppe	35
<b>Abbildung 8</b>	Manuelle Reaktionszeit und Akkuratheit in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe	37
<b>Abbildung 9</b>	Sakkadische Reaktionszeit und Akkuratheit in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe	39
<b>Abbildung 10</b>	Manuelle Reaktionszeit und Akkuratheit in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe	42
<b>Abbildung 11</b>	Sakkadische Reaktionszeit und Akkuratheit in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe	43
<b>Abbildung 12</b>	Manuelle Reaktionszeit in Abhängigkeit von der Antwortrichtung in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe	45
<b>Abbildung 13</b>	Sakkadische Reaktionszeit in Abhängigkeit von der Antwortrichtung in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe	46
<b>Abbildung 14</b>	Manuelle Reaktionszeit in Abhängigkeit von der Antwortrichtung in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe	47
<b>Abbildung 15</b>	Sakkadische Reaktionszeit in Abhängigkeit von der Antwortrichtung in der A) Patienten- und B) Kontrollgruppe	48
<b>Abbildung 16</b>	Manuelle Reaktionszeit-Differenz für die Patienten- und die Kontrollgruppe	49
<b>Abbildung 17</b>	Sakkadische Reaktionszeit-Differenz für die Patienten- und die Kontrollgruppe	50

## Literaturverzeichnis

- Alexander, G. E. und Crutcher, M. D. (1990): Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing, *Trends in Neurosciences*, 13(7), S. 266–271.
- Angelov, S. D., Dietrich, C., Krauss, J. K. und Schwabe, K. (2014): Brain stimulation effect of deep brain stimulation in rats selectively bred for reduced prepulse inhibition, *Brain Stimulation*, 7(4), S. 595–602.
- Arbuthnott, K. und Frank, J. (2000): Trail making test, part B as a measure of executive control: Validation using a set-switching paradigm, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(4), S. 518–528.
- Beatty, J. und Kahneman, D. (1966): Pupillary changes in two memory tasks, *Science*, 5(10), S. 371–372.
- Brainard, D. H. (1997): The Psychophysics Toolbox, *Spatial Vision*, 10(4), S. 433–436.
- Caparros-Lefebvre, D., Blond, S., Feltin, M.-P., Pollak, P. und Benabid, A. L. (1999): Improvement of levodopa induced dyskinesias by thalamic deep brain stimulation is related to slight variation in electrode placement: Possible involvement of the centre median and parafascicularis complex, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 67(3), S. 308–314.
- Carrera, E. und Bogousslavsky, J. (2006): The thalamus and behavior: Effects of anatomically distinct strokes, *Neurology*, 66(12), S. 1817–2183.
- Chakraborty, S., Kolling, N., Walton, M. E. und Mitchell, A. S. (2016): Critical role for the mediodorsal thalamus in permitting rapid reward-guided updating in stochastic reward environments, *Elife*, 5(1), S. 1–23.
- Cleary, D. R., Ozpinar, A., Raslan, A. M. und Ko, A. L. (2015): Deep brain stimulation for psychiatric disorders: Where we are now, *Neurosurgical Focus*, 38(6), S. 1–24.
- Corsi, P. M. (1972): Memory and the medial temporal region of the brain. Dissertation.
- Crawford, J. R. und Garthwaite, P. H. (2005): Testing for suspected impairments and dissociations in single-case studies in neuropsychology: Evaluation of alternatives using Monte Carlo simulations and revised tests for dissociations, *Neuropsychology*, 19(3), S. 318–331.
- Ding, J. B., Guzman, J. N., Peterson, J. D., Goldberg, J. A. und Surmeier, J. D. (2010): Thalamic gating of corticostriatal signaling by cholinergic interneurons, *Neuron*, 67(2), S. 294–307.
- De Gee, J. W., Knapen, T. und Donner, T. H. (2014): Decision-related pupil dilation reflects upcoming choice and individual bias, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(5), S. 618–625.

- Gläscher, J., Adolphs, R., Damasio, H., Bechara, A., Rudrauf, D., Calamia, M., Paul, L. K. und Tranel, D. (2012): Lesion mapping of cognitive control and value-based decision making in the prefrontal cortex, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(36), S. 14681–14686.
- Grange, J. A. und Houghton, G. (2014): Task switching and cognitive control: An introduction, S. 1–26, New York: Oxford University Press.
- Hariz, M. I. und Robertson, M. M. (2010): Gilles de la Tourette syndrome and deep brain stimulation, *European Journal of Neuroscience*, 32(6), S. 1128–1134.
- Heinsen, H. (1996): Nerve cell loss in the thalamic centromedian-parafascicular complex in patients with Huntington's disease, *Acta Neuropathologica*, 91(8), S. 161–168.
- Henderson, J. M., Carpenter, K., Cartwright, H. und Halliday, G. M. (2000a): Degeneration of the centré-median – parafascicular-complex in Parkinson's disease, *Annals of Neurology*, 47(3), S. 345–352.
- Henderson, J. M., Carpenter, K., Cartwright, H. und Halliday, G. M. (2000b): Loss of thalamic intralaminar nuclei in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: Clinical and therapeutic implications, *Brain*, 123 (7), S. 1410–1421.
- Hess, E. H. und Polt, J. M. (1960): Pupil size as related to interest value of visual stimuli, *Science*, 132 (3423), S. 139-140.
- Hess, E. H. und Polt, J. M. (1964): Pupil size in relation to mental activity during simple problem-solving, *Science*, 143 (3611), S. 1190-1192.
- Hodgson, T. L., Sumner, P., Molyva, D., Sheridan, R. und Kennard, C. (2013): Learning and switching between stimulus-saccade associations in Parkinson's disease, *Neuropsychologia*, 51(7), S. 1350–1360.
- Hong, L., Walz, J. M. und Sajda, P. (2014): Your eyes give you away: Prestimulus changes in pupil diameter correlate with poststimulus task-related EEG dynamics, *PLoS ONE*, 9(3), e91231.
- Huddy, V. C., Hodgson, T. L., Ron, M. A., Barnes, T. R. E. und Joyce, E. M. (2011): Abnormal negative feedback processing in first episode schizophrenia : Evidence from an oculomotor rule switching task, *Psychological Medicine*, 41(9), S. 1805–1814.
- Hulme, O. J., Whiteley, L. und Shipp, S. (2010): Spatially distributed encoding of covert attentional shifts in human thalamus, *Journal of Neurophysiology*, 104(6), S. 3644-3656.
- Jager, G. und Postma, A. (2003): On the hemispheric specialization for categorical and coordinate spatial relations: A review of the current evidence, *Neuropsychologia*, 41(4), S. 504–515.

- JASP Team (2018): JASP (Version 0.9)[Computer software]. <https://jasp-stats.org/>. (letzter Zugriff: 18.02.2019)
- Jersild, A. T. (1927): Mental set and shift, *Archives of Psychology*, 14(89), S. 1-80.
- Kiesel, A., Steinhauer, M., Wendt, M., Falkenstein, M., Jost, K., Philipp, A. M. und Koch, Iring (2010): Control and interference in task switching - a review, *Psychological Bulletin*, 136(5), S. 849–74.
- Kim, D., Jeon, J., Cheong, E., Kim, D. J., Ryu, H., Seo, H und Kim, Y. K. (2015): Neuroanatomical visualization of the impaired striatal connectivity in Huntington's disease mouse model, *Molecular Neurobiology*, 53(4), S. 2276–2286.
- Kimura, M., Minamimoto, T., Matsumoto, N. und Hori, Y. (2004): Monitoring and switching of cortico-basal ganglia loop functions by the thalamo-striatal system, *Neuroscience Research*, 48(4), S. 355–360.
- Kinomura, S., Larsson, J., Gulyás, B. und Roland, P. E. (1996): Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei, *Science*, 271(5248), S. 512-515.
- Kleiner, M., Brainard, D. und Pelli, D. (2007): What's new in Psychtoolbox-3?, *Perception*, 36(14), S. 1-16.
- Koch, I., Gade, M., Schuch, S. und Philipp A. M. (2010): The role of inhibition in task switching: A review, *Psychonomic Bulletin and Review*, 17(1), S. 1–14.
- Kraft, A., Irlbacher, K., Finke, K. und Kaufmann, C. (2015): Dissociable spatial and non-spatial attentional deficits after thalamic stroke, *Cortex*, 64(3), S. 327-342.
- Krauzlis, R. J., Bolimunta, A., Arcizet, F. und Wang, L. (2014): Attention as an effect not a cause, *Trends in Cognitive Sciences*, 18(9), S. 457-464.
- Krauzlis, R. J., Lovejoy, L. P. und Zénon, A. (2013): Superior colliculus and visual spatial attention, *Annual Review of Neuroscience*, 36(5), S. 165–182.
- Li, X., Liang, Z., Kleiner, M. und Lu, Z. L. (2010): RTbox: A device for highly accurate response time measurements, *Behavior Research Methods*, 42(1), S. 212–225.
- Liebermann, D., Ploner, C. J., Kraft, A., Kopp, U. A. und Ostendorf, F. (2013): A dysexecutive syndrome of the medial thalamus, *Cortex*, 49(1), S. 40–49.
- Lovejoy, L. P. und Krauzlis, R. J. (2010): Inactivation of primate superior colliculus impairs covert selection of signals for perceptual judgments, *Nature Neuroscience*, 13(2), S. 261–266.

- Marton, X. T. F., Seifikar, H., Luongo, X., Lee, A. T. und Sohal, V. S. (2018): Roles of prefrontal cortex and mediodorsal thalamus in task engagement and behavioral flexibility, *Journal of Neuroscience*, 38(10), S. 2569–2578.
- Matsumoto, N., Minamimoto, T., Graybiel, A. M. und Kimura, M. (2001): Neurons in the thalamic CM-Pf complex supply striatal neurons with information about behaviorally significant sensory events, *Journal of Neurophysiology*, 85(2), S. 960–976.
- Mennemeier, M., S. E., Fennell, E., Valenstein, E. und Heilman, K. M. (1992): Contributions of the left intralaminar and medial thalamic nuclei to memory, *Archives of Neurology*, 49(10), S. 1050–1058.
- Mennemeier, M., Crosson, B., Williamson, D. J., Nadeau, S. E., Fennell, E., Valenstein, E. und Heilman, K. M. (1997): Tapping, talking and the thalamus: Possible influence of the intralaminar nuclei on basal ganglia function, *Neuropsychologia*, 35(2), S. 183–193.
- Milner, B. (1963): Effects of different brain lesions on card sorting: The role of the frontal lobes, *Archives of Neurology*, 9, S. 100–110.
- Minamimoto, T., Hori, M. und Kimura, M. (2005): Complementary process to response bias in the centromedian nucleus of the thalamus, *Science*, 308(5729), S. 1798–1801.
- Minamimoto, T. und Kimura, M. (2002): Participation of the thalamic CM-Pf complex in attentional orienting, *Journal of Neurophysiology*, 87(6), S. 3090–3101.
- Morel, A. (1997): Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus, *Journal of Comparative Neurology*, 387(4), S. 588–630.
- Nassar, M. R., Rumsey, K. M., Wilson, R. C., Parikh, K., Heasley, B. und Gold, J. I. (2012): Rational regulation of learning dynamics by pupil-linked arousal systems, *Nature Neuroscience*, 15(7), S. 1040–1046.
- Niemann, K., Mennicken, V. R., Jeanmonod, D. und Morel, A. (2000): The Morel stereotactic atlas of the human thalamus: Atlas-to-MR registration of internally consistent canonical model, *NeuroImage*, 12(6), S. 601–616.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J. und Van Huijzen, C. (2008): The human central nervous system. 4. Aufl. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag.
- Nyhus, E. und Barceló, F. (2009): The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: A critical update, *Brain and Cognition*, 71(3), S. 437–451.
- Oldfield, R. C. (1971): The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory, *Neuropsychologia*, 9(1), S. 97–113.

- Page, D. und Jahanshahi, M. (2007): Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves set shifting but does not affect dual task performance in Parkinson's disease, *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 15(2), S. 198–206.
- Parnaudeau, S., Taylor, K., Bolkan, S. S., Ward, R. D., Balsam, P. D. und Kellendonk, C. (2015): Mediodorsal thalamus hypofunction impairs flexible goal-directed behavior, *Biological Psychiatry*, 77(5), S. 445–453.
- Parnaudeau, S., Bolkan, S. S. und Kellendonk, C. (2018): The mediodorsal thalamus: An essential partner of the prefrontal cortex for cognition, *Biological Psychiatry*, 83(8), S. 648–656.
- Pelli, D. G. (1997): The VideoToolbox software for visual psychophysics: Transforming numbers into movies, *Spatial Vision*, 10(4), S. 437–442.
- Rafal, R. D. und Posner, M. I. (1987): Deficits in human visual spatial attention following thalamic lesions, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84(10), S. 7349–7353.
- Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M. C., Lehericy, S., Bergman, H., Agid, Y., DeLong, M. R. und Obeso, J. A. (2010): Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: Implications for Parkinson's disease, *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(11), S. 760–772.
- Redgrave, P., Coizet, V. und Reynolds, J. (2010): Phasic dopamine signaling and basal ganglia function, in Steiner, H. und Tseng, K. Y. (2010): *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*, 1. Aufl. Burlington: Elsevier Inc., S. 549–559.
- Reimer, J., McGinley, M. J., Liu, Y., Rodenkirch, C., Wang, Q., McCormick, D. A. und Tolias, A. S. (2016): Pupil fluctuations track rapid changes in adrenergic and cholinergic activity in cortex, *Nature Communications*, 7(5), S. 1–7.
- Robbins, T. W. (2007): Shifting and stopping: Fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications, *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 362(1481), S. 917–932.
- Rodriguez-Sabate, C., Llanos, C., Morales, I., Garcia-Alvarez, R., Sabate, M. und Rodriguez, M. (2015): The functional connectivity of intralaminar thalamic nuclei in the human basal ganglia, *Human Brain Mapping*, 36(4), S. 1335–1347.
- Royce, G. J. (1991): Subcortical projections to the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the cat, *Journal of Comparative Neurology*, 306(1), S. 129–155.
- Sadikot, A. F. und Rymer, V. V (2009): The primate centromedian-parafascicular complex: Anatomical organization with a note on neuromodulation, *Brain Research Bulletin*, 78(2–3), S. 122–130.

- Schiff, N. D., Giacino, J. T., Kalmar, K., Victor, J. D., Baker, K., Gerber, M., Fritz, B., Eisenberg, B., O'Connor, J., Kobylarz, E. J., Farris, S., Machado, A., McCagg, C., Plum, F., Fins, J.J. und Rezaei, A. R. (2007): Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury, *Nature*, 448(7153), S. 600–603.
- Schmahmann, J. D. und Pandya, D. N. (2008): Disconnection syndromes of basal ganglia, thalamus, and cerebrotocerebellar systems, *Cortex*, 44(8), S. 1037–1066.
- Smith, Y., Raju, D. V., Pare, J.-F. und Sidibe, M. (2004): The thalamostriatal system: A highly specific network of the basal ganglia circuitry, *Trends in Neurosciences*, 27(9), S. 520–527.
- Smith, Y., Raju, D. V., Nanda, B., Pare, J.-F., Galvan, A. und Wichmann, T. (2009): The thalamostriatal systems: Anatomical and functional organization in normal and parkinsonian states., *Brain Research Bulletin*, 78(2–3), S. 60–68.
- Smith, Y., Galvan, A., Raju, D. V. und Wichmann, T. (2010): Anatomical and functional organization of the thalamostriatal systems, in *Handbook of basal ganglia structure and function*. London: Elsevier Inc., S. 381–396.
- Smith, Y., Surmeier, D. J., Redgrave, P. und Kimura, M. (2011): Thalamic contributions to basal ganglia-related behavioral switching and reinforcement, *Journal of Neuroscience*, 31(45), S. 16102–16106.
- Smith, Y., Galvan, A., Ellender, T. J., Doig, N., Villalba, R. M., Huerta-Ocampo, I., Wichmann, T. und Bolam, J. P. (2014): The thalamostriatal system in normal and diseased states, *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8(1), p. 1-8.
- Smith, Y., Villalba, R. M. und Galvan, A. (2016): The thalamostriatal system and cognition, in Soghomonian, J.-J. (ed.) *The Basal Ganglia*, 1. Aufl., Cham: Springer International Publishing Switzerland, S. 69–85.
- Snow, J. C., Allen, H. A., Rafal, R. D. und Humphreys, G. W. (2009): Impaired attentional selection following lesions to human pulvinar : Evidence for homology between human and monkey, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(3), S. 4054–4059.
- Soghomonian, J.-J. (2016): *The Basal Ganglia*, 1. Aufl., Cham: Springer International Publishing.
- Sommer, M. A. und Wurtz, R. H. (2008): Brain circuits for the internal monitoring of movements, *Annual Review of Neuroscience*, 31(2-3), S. 317–338.
- Stefani, A., Peppe, A., Pierantozzi, M., Galati, S., Moschella, V., Stanzione, P. und Mazzone, P. (2009): Multi-target strategy for Parkinsonian patients : The role of deep brain stimulation in the centromedian – parafascicularis complex, *Brain Research Bulletin*, 78(2-3), S. 113–118.

- Strauch, C., Greiter, L. und Huckauf, A. (2018): Pupil dilation but not microsaccade rate robustly reveals decision formation, *Scientific Reports*, 8(13165), S. 1–9.
- Testini, P., Min, H.-K., Bashir, A. und Lee, K. H. (2016): Deep brain stimulation for Tourette's syndrome: The case for targeting the thalamic centromedian – parafascicular complex, *Frontiers in Neurology*, 7 (193), S. 1-9.
- Thorn, C. A. und Graybiel, A. M. (2010): Pausing to regroup: Thalamic gating of cortico-basal ganglia networks, *Neuron*, 67(2), S. 175–178.
- Urai, A. E., Braun, A. und Donner, T. H. (2017): Pupil-linked arousal is driven by decision uncertainty and alters serial choice bias, *Nature Communications*, 8(14637), S. 1–11.
- Veale, J. F. (2014): Edinburgh Handedness Inventory – short form: A revised version based on confirmatory factor analysis, *Laterality*, 19(2), S. 164–177.
- Wallace, M. T., Meredith, M. A. und Stein, B. E. (1993): Converging influences from visual, auditory and somatosensory cortices onto output neurons of the superior colliculus, *Journal of Neurophysiology*, 69(6), S.1797-1809.
- Wang, C.-A. und Munoz, D. P. (2015): A circuit for pupil orienting responses: Implications for cognitive modulation of pupil size, *Current Opinions in Neurobiology*, 33(8), S. 134–140.
- Watson, R. T., Valenstein, E. und Kenneth, M. (1981): Thalamic neglect possible role of the medial thalamus and nucleus reticularis in behavior, *Archives of Neurology*, 38(8), S. 501-506.
- Weigel, R. und Krauss, J. K. (2004): Center median-parafascicular complex and pain control: Review from a neurosurgical perspective, *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 82(2–3), S. 115–126.
- Van der Werf, Y. D., Scheltens, P., Lindeboom, J., Witter, M. P., Uylings, H. B. M. und Jolles, J. (2003): Deficits of memory, executive functioning and attention following infarction in the thalamus: A study of 22 cases with localised lesions, *Neuropsychologia*, 41(10), S. 1330–1344.
- Van der Werf, Y. D., Witter, M. P. und Groenewegen, H. J. (2002): The intralaminar and mid-line nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness, *Brain research*, 39(2–3), S. 107–140.
- Zénon, A. und Krauzlis, R. J. (2012): Attention deficits without cortical neuronal deficits, *Nature*, 489(7416), S. 434–437.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nadhi Josefine Taera, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel „Die Rolle ventromedialer Thalamusanteile für Verhaltensflexibilität und visuelle Aufmerksamkeit“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des StGB) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum            Unterschrift

## Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Dr. Florian Ostendorf. Seine ausgezeichnete Betreuung bei der Durchführung der Studie sowie die zahlreichen wertvollen Hinweise und die konstruktive Kritik bei der Erstellung der Monographie haben diese Arbeit überhaupt ermöglicht.

Mein besonderer Dank gilt allen Patienten und Probanden für ihre Zeit und ihre Geduld, denn ohne sie wäre die Studie gar nicht zustande gekommen.

Vor allem danke ich auch meinen Eltern und Herrn Nicolás Brunotte Sampaio E Castro für ihre liebevolle Bestärkung und Unterstützung nicht nur während dieses Projektes.