

Aus dem  
Charité Centrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Klinik für Neurologie mit Lehrstuhl für Experimentelle Neurologie  
Direktor: Professor Dr. med. M. Endres

## **Habilitationsschrift**

# **Funktionen kortiko-basaler Interaktion für komplexe Verhaltensweisen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Frank Marzinzik

Eingereicht August 2016

Dekan: Prof. Dr. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. K. Witt

2. Gutachter: Prof. Dr. A. Schnitzler

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Kortiko-basales Netzwerk .....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Komplexe Verhaltensweisen .....</b>	<b>4</b>
1.2.1 Exekutive Kontrolle .....	4
1.2.2 Implizites Lernen.....	5
<b>1.3 Morbus Parkinson.....</b>	<b>6</b>
1.3.1 Epidemiologie und Klinik des Morbus Parkinson .....	6
1.3.2 Subkortikale Neurodegeneration und Dopaminmangelkrankung.....	7
1.3.3 Exekutive Kontrolle bei Morbus Parkinson.....	8
1.3.4 Implizites Lernen bei Morbus Parkinson .....	8
<b>1.4 Ereigniskorrelierte Potenziale .....</b>	<b>8</b>
1.4.1 P300.....	9
1.4.1.1 P300b und selektive Aufmerksamkeit.....	9
1.4.1.2 go/nogo-P300 .....	10
1.4.2 Contingent Negative Variation.....	10
<b>1.5 Tiefe Hirnstimulation und subkortikale EEG-Ableitungen .....</b>	<b>10</b>
<b>1.6 Fragestellung.....</b>	<b>12</b>
<b>2 Eigene Arbeiten.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Simultane kortikale und thalamische EEG-Ableitungen .....</b>	<b>13</b>
2.1.1 Chronometrische Analyse selektiver Informationsverarbeitung: Der menschliche Thalamus leitet den Kortex.....	13
2.1.2 Der menschliche Thalamus ist entscheidend involviert in Operationen der Exekutiven Kontrolle .....	24
2.1.3 Antizipatorische Aktivierung im menschlichen Thalamus sagt die Reaktionszeit des Antwortverhaltens voraus .....	37
<b>2.2 Vergleich neurodegenerativer Erkrankungen mit überwiegend kortikalem oder subkortikalem Schädigungsmuster.....</b>	<b>47</b>
<b>2.3 Wirkung von dopaminergem Substitutionstherapie auf kortiko-basal prozessierter Verhaltensweisen.....</b>	<b>58</b>
2.3.1 Die Veränderung von Routinelernen durch Levodopa bei Patienten mit Morbus Parkinson .....	58
2.3.2 Die einmalige Einnahme von Levodopa moduliert implizites Lernverhalten bei unbehandelten de novo-Patienten mit Morbus Parkinson .....	67
<b>3 Diskussion.....</b>	<b>78</b>
<b>3.1 Integration und Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse.....</b>	<b>78</b>
<b>3.2 Funktionen kortiko-thalamischer Interaktion für komplexe Verhaltensweisen.....</b>	<b>80</b>
<b>3.3 Kortiko-basalganglionäre Aufmerksamkeitsprozesse .....</b>	<b>82</b>
<b>3.4 Einfluss dopaminergem Substitutionstherapie auf unbewusstes versus kontrolliertes Verhalten innerhalb des kortiko-basalen Netzwerkes .....</b>	<b>84</b>

<b>4 Zusammenfassung .....</b>	<b>87</b>
<b>5 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>89</b>
<b>6 Danksagung .....</b>	<b>98</b>
<b>7 Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>99</b>

## Abkürzungsverzeichnis

BG	Basalganglien
CNV	Contingent Negative Variation
DAT	Demenz vom Alzheimer-Typ
de novo	neu diagnostiziert
EEG	Elektroenzephalographie
EK	Exekutive Kontrolle
EKP	ereigniskorrelierte Potenziale
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
Levodopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
MP	Morbus Parkinson
MPD	Morbus Parkinson mit Demenz
OFF	nach Aussetzen der dopaminergen Medikation
ON	nach Gabe von 250 mg Levodopa
PET	Positronenemissionstomographie
SRTT	Serial Reaction Time Task
THS	tiefe Hirnstimulation
VIM	Nucleus ventralis intermedius des Thalamus

# 1 Einleitung

## 1.1 Kortiko-basales Netzwerk

Auf der Basis von neuroanatomischen und klinischen Studien wurde gefolgert, dass höhere kognitive Verhaltensleistungen wie Aufmerksamkeit, Sprache oder Lernen „kortikale Funktionen“ sind [1-3]. Inzwischen hat man aufgrund neuerer Erkenntnisse diesen kortiko-zentristischen Blickwinkel [4] verlassen und ist zu der Einschätzung gelangt, dass höhere kognitive Leistungen auch von Funktionen subkortikaler Strukturen beeinflusst werden. Eine besondere Rolle wird hier dem Thalamus und den Basalganglien (BG) zugesprochen [5-13].

Diese Annahme beruht auf der Beobachtung, dass Patienten mit thalamischen oder basalganglionären Läsionen verschiedene kognitive Beeinträchtigungen zeigen. Diese Defizite betreffen unterschiedliche Verhaltensweisen wie z. B. Leistungen der Wahrnehmung, der Aufmerksamkeit, der Sprache, des Gedächtnisses oder der Exekutiven Kontrolle [14-17]. Zudem weisen Neuroimaging-Untersuchungen darauf hin, dass höhere kognitive Leistungen mit der Funktion subkortikaler Regionen assoziiert sind [18, 19].

Inzwischen wird ein kortiko-basales Netzwerk postuliert, das komplexe Verhaltensweisen ermöglicht [12]. Es werden verschiedene neurobiologische Modelle hierfür diskutiert, wobei sich die meisten auf das klassische für motorische Prozesse etablierte Konzept von Alexander und Mitarbeitern (1986) beziehen [20]. Alexander und Mitarbeiter postulierten auf der Basis von physiologischen und neuroanatomischen Untersuchungen ein kortiko-striato-thalamisches Netzwerk, das durch zahlreiche Schleifensysteme zwischen Kortex, BG und Thalamus charakterisiert ist [20, 21]. In einem nächsten Schritt übertrugen sie dieses Modell auch auf nicht motorische Verhaltensweisen [20]. Dem zugrunde liegt die Vorstellung, dass neben motorischen auch kognitive wie affektive Funktionen in modular und weitgehend parallel aufgebauten Netzwerken generiert werden, in denen spezialisierte kortikale mit basalganglionären und thalamischen Neuronenverbänden kommunizieren. Diesen Einschätzungen zufolge ist normales Verhalten an die Integrität von Hirnrinde und zentralen Hirnstrukturen gebunden, wobei die funktionellen Beiträge subkortikaler Strukturen zu den kortikalen Leistungen noch weitgehend ungeklärt sind.

## 1.2 Komplexe Verhaltensweisen

### 1.2.1 Exekutive Kontrolle

Unter dem Begriff der Exekutiven Kontrolle (EK) werden Aufmerksamkeitsleistungen verstanden, die kognitive, motorische wie auch sensorische Systeme zur Umsetzung von Handlungszielen koordinieren. In kognitiven und neuropsychologischen Theorien wurden verschiedene Modelle entworfen, die versuchen, die Vorgänge des kontrollierten

Verhaltens zu erfassen [22-25]. Das Modell des „supervisory attentional system“ von Norman und Shallice (1986) versucht, Aufmerksamkeitsleistungen zu erklären, die in neuen oder besonders herausfordernden Situationen zur flexiblen Problemlösung aktiviert werden [2]. Dies umfasst u. a. die Situation, in der eine gelernte Reaktion unterdrückt werden muss, z. B. wenn inadäquate Reaktionen, Handlungsalternativen oder konkurrierende Motivationen vermieden werden sollen [2, 26]. Demgegenüber wird ein komplementäres automatisches Kontrollsystem von „contention schedulers“ postuliert, das bei gut gelernten Abläufen überwiegt [2]. Hier werden bekannte Schemata und Gedanken abgerufen und deren Ausführungen kontrolliert. Beide Systeme interagieren, um Ziele und Handlungen zu koordinieren. Das flexible System der EK ist dem automatischen Kontrollsystem hierarchisch übergeordnet.

Leistungen der EK wurden traditionell frontalen Kortexarealen zugeordnet. Beobachtungen und Untersuchungen an frontallhirngeschädigten Patienten zeigten vor allem Defizite bei der Bewältigung von Aufgaben, die Funktionen der EK erfordern [27-29]. Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) beschrieben in Abhängigkeit der Aufgaben Aktivierungen des dorsolateralen Präfrontallappens [30], im vorderen Teil des Gyrus cinguli [31, 32] und der prämotorischen Region [33]. Im Rahmen von Untersuchungen an Patienten mit subkortikalen Läsionen konnte demonstriert werden, dass neben kortikalen auch subkortikale Strukturen für Prozesse der EK eine wichtige Rolle spielen [6, 8, 34]. Ein häufig verwendetes Paradigma zur Untersuchung exekutiver und inhibitorischer Teilleistungen der EK stellt die go/nogo-Aufgabe dar. Hier werden Probanden aufgefordert, auf einen Zielreiz entweder eine motorische Antwort zu geben (go-Aufgabe) oder diese zu unterdrücken (nogo-Aufgabe). Drewe (1975) beschrieb unter der go/nogo-Aufgabe Schwierigkeiten bei Patienten mit Frontallhirnläsionen [35]. In Untersuchungen mittels fMRT konnte während der Durchführung der go/nogo-Aufgabe eine erhöhte Aktivierung im Bereich des Präfrontallappens gefunden werden [36, 37]. Zudem wurde in verschiedenen elektrophysiologischen Untersuchungen unter der Inhibitionsaufgabe eine im Vergleich zur Initiierungsaufgabe erhöhte zerebrale Aktivierung über der Region des Frontallappens beschrieben [38, 39], wobei die Erfassung neuronaler Prozesse in subkortikalen Regionen bisher noch nicht erfolgt ist.

### **1.2.2 Implizites Lernen**

Der Pionier für Untersuchungen zu implizitem Lernen ist A. S. Reber. Reber entwickelte Ende der 60er-Jahre des letzten Jahrhunderts das Paradigma des Artificial Grammar Learning [40], bei dem die Probanden aufgefordert werden, Buchstabenfolgen zu lernen. Die Zusammensetzung der Buchstabenreihe folgt einer dem Probanden nicht bekannten „grammatikalischen“ Regel. Dennoch entschieden sich die meisten Teilnehmer in einer nachfolgenden Befragung hinsichtlich der grammatikalischen Zusammensetzung richtig, wenn für neue Buchstabenreihen in der Hälfte der Fälle dieselbe grammatikalische Regel genutzt bzw. nicht genutzt worden war [41]. Am Beispiel der Sprache lässt sich die Fähigkeit des impliziten Lernens gut verdeutlichen. Obwohl wir eine Sprache korrekt

nutzen, werden die wenigsten Nutzer die grammatikalischen Regeln richtig benennen können. Da die Lernenden weder die Strategie für das Erfassen der neuen Kenntnisse noch die erlernten Fähigkeiten konkret beschreiben können, wird implizites Lernen auch als „unconscious learning“ verstanden [42, 43]. Implizites Lernen lässt sich im technischen Sinne am ehesten als das Lernen von Beziehungen zwischen Ereignissen beschreiben [44]. Im Unterschied zum expliziten Lernen ist es hierbei nicht möglich, eigene Lernstrategien zu entwickeln, Wissen abzurufen und das Gelernte zielorientiert einzusetzen [45]. Während das explizite Gedächtnis neuroanatomisch dem Temporallappen und dem darin befindlichen Hippocampus zugeordnet wird [46], werden implizite Lernleistungen mit Funktionen des mesokortikalen dopaminergen Systems assoziiert [47, 48]. Der Bezug zum mesokortikalen System wirft die Frage auf, inwiefern implizite Lernleistungen auch von zentralen Kontrollsystemen innerhalb von Aufmerksamkeitsprozessen abhängig sind. Untersuchungsergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen legen diese Überlegung nahe. Sie zeigen, dass der Lernerfolg deutlich abnimmt, wenn Anforderungen einer geteilten Aufmerksamkeit, z. B. im Rahmen einer zweiten Aufgabe (Dual Task), gefordert sind [49-51]. Während einige Autoren implizite Lernprozesse einem exekutiven Kontrollsystem unterordnen [52, 53], argumentieren andere, dass es zwei verschiedene Funktionen sind, die konkurrierend dasselbe fronto-striatale Netzwerk nutzen [54]. Ein häufig verwendetes Paradigma zur Untersuchung von implizitem Lernen ist der Serial Reaction Time Task (SRTT), der von Nissen und Bullemer (1987) entwickelt worden ist [51]. Bei dieser Aufgabe des Sequenzlernens werden im Kontext einer expliziten Wahl-Reaktion-Aufgabe Stimuli wiederholt in gleicher Reihenfolge präsentiert bzw. ‚aneinander gekoppelt‘, bis diese Kopplung ab einem bestimmten Zeitpunkt aufgelöst wird. Implizite Lernleistungen werden demnach durch eine Antwortverlangsamung und durch eine Erhöhung der Fehlerzahl nach der Reizentkopplung erfasst, d. h. genau dann, wenn die unbewusst erlernte Stimulussequenz nicht mehr zum Vorteil der Aufgabenperformanz genutzt werden kann [55].

## **1.3 Morbus Parkinson**

### **1.3.1 Epidemiologie und Klinik des Morbus Parkinson**

Die Erkrankung des Morbus Parkinson (MP) gilt als die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Krankheit [56] und zeigt mit zunehmenden Alter eine steigende Prävalenz. Die Prävalenz in Europa liegt im Alter zwischen 60–65 Jahren bei 0,6 % und zwischen 80–84 Jahren bei 3,0 % [57]. Entsprechend der Prävalenz in Nordeuropa leiden in Deutschland etwa 300 000 Menschen an der Parkinson'schen Krankheit [58]. Neben den bis heute krankheitsdefinierenden motorischen Symptomen wie Bradykinese, Rigor, Tremor und Stellreflexstörungen sind nicht motorische Symptome wie kognitive, sensorische und affektive Beeinträchtigungen sehr häufig und haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten wie aber auch auf

die ihrer Angehörigen [59, 60]. Nicht motorische Symptome treten bei praktisch allen (98,6 %) MP-Patienten auf [61]. Milde kognitive Symptome können bereits früh im Verlauf der Erkrankung auftreten und betreffen mehr als 30 % der Patienten [62]. Die Prävalenz einer manifesten Parkinson-Demenz wird je nach Studien zwischen 28–41 % angegeben [63-65], was u. a. mit den verschiedenen Populationen und den nicht einheitlich verwendeten diagnostischen Methoden zu erklären ist.

### **1.3.2 Subkortikale Neurodegeneration und Dopaminmangelerkrankung**

Entsprechend der vielfältigen Symptomatik wird die Parkinson'sche Erkrankung auch als Multisystemerkrankung verstanden, die mit einer Neurodegeneration des zentralen, peripheren und autonomen Nervensystems einhergeht [66]. Hauptmanifestationsorte sind allerdings Strukturen des Mittelhirns und der BG mit der progredienten Degeneration dopaminerger Zellen der Pars compacta der Substantia nigra und des ventralen Tegmentums [67, 68]. Die Pathogenese der Degeneration dopaminerger Zellen bei MP ist bis heute unverstanden. Sogenannte Lewy-Körperchen werden in den untergegangenen Zellen nachgewiesen und als pathologisches Korrelat der Erkrankung sowie ihres Verlaufs verstanden [69, 70]. Der Verlust dopaminerger Neuronen führt zu einem Dopaminmangel. Bereits Anfang der 1960er-Jahre wurde ein striatales Dopamindefizit als biochemisches Korrelat der Parkinson'schen Erkrankung nachgewiesen [71]. In einer Autopsiestudie ließ sich nachweisen, dass die Degeneration dopaminerger Zellen bei MP nicht in allen Teilen des Gehirns gleich stark ausgeprägt ist [72]. Zu Krankheitsbeginn findet der Untergang präferentiell an nigrostriatalen Neuronen statt [68]. Diese dopaminerger Nervenzellen projizieren aus der Pars compacta der Substantia nigra in den Nucleus caudatus und das Putamen. Die Beeinträchtigung dieses nigrostriatalen Netzwerks begründet die motorischen Kernsymptome des MP, die durch Substitution von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (Levodopa) behandelt werden können. In geringerem Ausmaß findet die Degeneration dopaminerger Neuronen des ventralen Tegmentums statt, die in verschiedene Regionen des frontalen Kortex projizieren [73]. Die Dysfunktion dieses kortiko-basalen Netzwerks wird mit kognitiven Funktionsstörungen assoziiert, z. B. bei Leistungen der EK, des Arbeitsgedächtnisses [74] oder des Lernens [75, 76].

Das unterschiedliche Ausmaß der Degeneration dopaminerger Neuronen, die Wirkungsvielfalt von Dopamin wie auch die unterschiedliche Sensitivität nigrostriataler und mesokortikaler Systeme gegenüber der Levodopa-Substitution werden als Gründe diskutiert, dass die alleinige dopaminerge Therapie nicht die komplexe Dysregulation bei MP in eine physiologische Funktion umkehrt. So wird im Rahmen der sogenannten Overdose-Hypothese angenommen [77], dass eine effektive dopaminerge Substitutionstherapie zwar das rein motorische Beschwerdebild des MP bessert (nigrostriatales System), hingegen kognitive Funktionen unter der Annahme einer dopaminergen Überstimulation mesokortikaler Areale beeinträchtigt [78, 79]. Studien, die kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeitsleistung oder Lernen von MP-Patienten vor

und nach Levodopa-Gabe untersuchten, fanden heraus, dass die Verfügbarkeit von Dopamin kognitive Funktionen in Abhängigkeit von der gegebenen Aufgabenstellung sowohl verbessern als auch verschlechtern kann [80-82]. Diese Studien geben allerdings keine Antwort auf die Frage, ob kognitive Defizite durch die Medikation oder aber durch die Krankheit selbst entstehen.

### **1.3.3 Exekutive Kontrolle bei Morbus Parkinson**

Beeinträchtigungen der EK sind eines der meist beschriebenen kognitiven Defizite bei Morbus Parkinson [83]. Kudlicka und Mitarbeiter (2011) zeigten in einer Metaanalyse, dass verschiedene Leistungsdomänen der EK bei MP-Patienten im Frühstadium (Hoehn und Yahr Stadium I-III) betroffen sein können [84]. Auch bei neu diagnostizierten (de novo) MP-Patienten ließen sich bereits EK-Defizite nachweisen [85]. Insbesondere das frühe Auftreten von dysexekutiven Störungen wird von verschiedenen Autoren als Prädiktor für eine Demenzentwicklung im Rahmen der Parkinsonerkrankung gesehen [86, 87]. Die Unterdrückung einer bereits vorbereiteten Antwort als Teilleistung der EK wurde in verschiedenen Studien bei MP-Patienten untersucht, die Hinweise auf eine defizitäre Inhibitionsleistung geben. So ließen sich bei MP-Patienten mithilfe einer go/nogo-Aufgabe neben erhöhten Fehlerzahlen [88, 89] auch verlängerte Reaktionszeiten [90] im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden finden. Die Entstehung der Symptome im Rahmen der Erkrankung ist weiterhin unklar. Ergebnisse von Neuroimaging-Studien – fMRT- [91, 92], Positronenemissionstomographie (PET)- [93, 94] wie auch Elektroenzephalographie (EEG)-Studien [95] – legen neben einer präfrontalen Störung ein defizitäres mesokortikales Netzwerk nahe.

### **1.3.4 Implizites Lernen bei Morbus Parkinson**

Es liegen verschiedene Studien zu implizitem Lernverhalten im SRTT bei Patienten mit MP vor, deren Ergebnisse sich widersprechen. Während einige Studien ein beeinträchtigtes Sequenzlernen im SRTT bei MP-Patienten im Vergleich mit Gesunden zeigten [96-98], konnten andere Arbeitsgruppen diesen Befund nicht replizieren [99, 100]. Es ist auffällig, dass in den meisten Studien die MP-Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht vergleichbare dopaminerge Medikation einnahmen [101], was die Diskrepanzen in den Studienergebnissen erklären könnte. Implizites Lernen wurde bisher bei unbehandelten MP-Patienten bzw. bei Patienten nach Pausieren der Medikation noch nicht untersucht. Diese Untersuchung ist aber zur Differenzierung von krankheitsbedingten Dysfunktionen des impliziten Lernens gegenüber dem Einfluss dopaminerger Therapie notwendig.

## **1.4 Ereigniskorrelierte Potenziale**

Zur Untersuchung von komplexen Verhaltensweisen bei Gesunden und Erkrankten wird der Methodik der ereigniskorrelierten Potenziale (EKP) ein wichtiger Stellenwert

beigemessen [102]. Sie bildet Aktivitätsänderungen des Gehirns infolge somato-sensorischer, visueller oder auditiver Reize ab. Die EKP werden in frühe, mittlere und späte Potenzialanteile eingeteilt. Bis 100 ms nach der Präsentation des Stimulus werden frühe Potenzialanteile registriert. Diese sogenannten exogenen EKP sind in ihrer Form vorwiegend von physikalischen Charakteristika wie beispielsweise der Lautstärke der auditiven Stimuli abhängig [103]. Demgegenüber stehen die mittleren und späten Potenzialverläufe (100 bis 1000 ms), auch „endogene“ EKP genannt, stärker unter dem Einfluss inhaltlicher Informationen des Stimulus und können Hinweise auf kognitive Verarbeitungsprozesse wie Aufmerksamkeit, Antwortvorbereitung, Orientierung und Reizunterscheidung geben [103, 104]. Die Auswertung der EKP-Daten erlaubt insbesondere Aussagen zur Art und zum chronometrischen Verlauf von Veränderungen der zerebralen Aktivierung bei kognitiven Verarbeitungsprozessen. Im Vergleich zu anderen in der kognitiven Neurowissenschaft üblichen Verfahren wie der PET, Nahinfrarotspektroskopie oder fMRT zeichnet sich die EKP-Untersuchung durch eine hohe zeitliche Auflösung der zerebralen Aktivierung aus, die sich im Millisekundenbereich bewegt [105]. Ihre Grenzen liegen jedoch in den Aussagen zum Ort der Aktivierung, da der Ableitungsort der EKP nicht einfach dem Ort der Potenzialentstehung entspricht. Im Folgenden sollen die P300-Komponente sowie die Contingent Negative Variation näher beschrieben werden, da diese EKPs Bestandteil der Untersuchungsserie waren.

#### **1.4.1 P300**

Die P300 wurde erstmalig von Sutton (1965) als positives Potenzial mit einer Peak-Latenz von 300 bis 600 ms beschrieben [106]. Diese Komponente wird als Korrelat zu verschiedenen kognitiven Prozessen verstanden, die Aufmerksamkeits- [107] und Gedächtnisleistungen [108] sowie die Orientierung auf einen Reiz einschließen [109]. Die P300-Komponente zeigt unter verschiedenen Anforderungen wie z. B. Antwortinitiierung versus Antwortinhibition [110, 111], einfache versus Mehrfachaufgabe [112] oder leichte versus erschwerte Stimulusdiskriminierung [113] Differenzen in Latenz, Amplitude und topographischer Verteilung. Die beobachteten Unterschiede der P300-Komponenten werden mit verschiedenen Orten der Generierung in Zusammenhang gebracht, die kortikale [113-115] wie subkortikale [116-119] Regionen miteinbeziehen.

##### **1.4.1.1 P300b und selektive Aufmerksamkeit**

Zur Erfassung selektiver Aufmerksamkeitsleistungen wurde das Oddball-Paradigma entwickelt. Hier wird gefordert, dass ein seltener Zielreiz in einer Reihe von Nicht-Zielreizen erkannt wird. Als Antwort auf einen erkannten Zielreiz tritt ein P300-Potenzial über der parieto-zentralen Kopfregeion auf. Diese sogenannte P300b-Komponente wurde erstmals von Ritter und Vaughan (1969) beschrieben [120] und tritt unabhängig davon auf, ob die Versuchsperson auf den Zielreiz mit einer motorischen Antwort (z. B. Tastendruck) reagiert oder den Reiz nur im Stillen zählen soll [121].

#### **1.4.1.2 go/nogo-P300**

Verschiedene elektrophysiologische Studien verwendeten häufig das go/nogo-Paradigma zur Untersuchung von exekutiven und inhibitorischen Antwortverhalten [39, 111, 122-124]. So ließen sich in go/nogo-Untersuchungen EKP im Zeitfenster der P300 ermitteln [113, 125-127]. Unter inhibitorischem Antwortverhalten (nogo-Aufgabe) zeigten sich an den fronto-zentralen Elektroden höhere Amplituden, wohingegen in der go-Aufgabe höhere Amplituden über der parieto-zentralen Kopfregeion beschrieben wurden [38, 111, 125, 127]. Die fronto-zentral evozierte P300-Komponente wird in der Literatur als ‚nogo-P300‘ bezeichnet und als elektrophysiologisches Korrelat der Inhibitionsleistung diskutiert [38, 111, 125, 127, 128]. Im Rahmen von Quellenanalysen wird die nogo-P300-Komponente frontalen Hirnregionen wie dem anterioren Cingulum, dem präfrontalen Cortex und dem prämotorischen Kortex [123, 129-131] zugeordnet.

#### **1.4.2 Contingent Negative Variation**

Früher noch als die P300-Komponenten erfassten Walter und Mitarbeiter (1964) sogenannte langsame Potenziale, wenn vor einem imperativen Reiz ein Warnreiz im festen zeitlichen Abstand präsentiert wird [132]. In primär und supplementär motorischen Kortexarealen kommt es bereits in Erwartung eines bewegungsinstruktiven Signals zu einer neuronalen Aktivierung, die als Contingent Negative Variation (CNV) beschrieben worden ist. Die Amplituden dieser fronto-zentralen Negativierung zwischen Warn- und go-Signalen korrelieren mit den Reaktionszeiten auf den nachfolgenden go-Reiz [133-136], sodass die CNV auch als Bahnung zukünftiger Handlungen verstanden werden kann. Eine CNV-ähnliche Aktivierung konnte bei Menschen bereits in subkortikalen Regionen wie dem Thalamus und den BG detektiert werden [116, 137, 138]. Bisher gibt es nach dem Wissen des Autors keine Arbeiten, die den Zusammenhang von subkortikaler CNV und Reaktionszeiten untersucht hat.

### **1.5 Tiefe Hirnstimulation und subkortikale EEG-Ableitungen**

In den letzten dreißig Jahren hat sich die tiefe Hirnstimulation (THS) als Therapieform für verschiedene Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Tremorsyndrome oder Dystonie etabliert [139-143]. Nach stereotaktischer Implantation von Elektroden in thalamische oder basalganglionäre Zielgebiete wie den Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM), Nucleus subthalamicus oder Globus pallidus internus erfolgt durch hochfrequente Elektrostimulation eine signifikante Besserung der o. g. Bewegungsstörungen [144-146]. Dabei ist der VIM, der innerhalb des ventrolateralen Thalamus liegt, das Zielgebiet stereotaktischer Operationen zur Behandlung von Tremorerkrankungen [142]. Die Wirkung der THS wird über eine reversible Aktivitätsmodulation thalamischer oder basalganglionärer Kernareale erklärt [147, 148].

Die Implantation von Stimulationselektroden in subkortikale Kernareale ermöglicht in einer klinisch indizierten Situation zudem die direkte Untersuchung von Funktionen dieser

anatomischen Zielstrukturen. Mittels elektrophysiologischer Techniken können chronometrische Beziehungen thalamo-kortikaler Wechselwirkungen analysiert werden. Unmittelbar nach Einbringen werden THS-Elektroden zunächst über externalisierte Kabel mit einem dekonnektierbaren Testschrittmacher verbunden. In dieser Phase sind direkte EEG-Ableitungen aus den thalamischen oder basalganglionären Zielkernen der THS möglich, sodass Aktivitätsänderungen subkortikaler Kernareale zeitlich und örtlich präzise dargestellt werden können [149-152]. Durch Kombination solcher Ableitungen mit konventioneller Skalp-EEG können so unter experimentell definierten Bedingungen Fragen zu kortiko-basalen Interaktion in verschiedenen Verhaltenszusammenhängen adressiert werden.

## 1.6 Fragestellung

Das Ziel der Arbeit war es, die Funktionen kortiko-basaler Interaktion für kognitive Leistungen wie selektive Aufmerksamkeit, EK, antizipatorisches Verhalten oder Lernen zu identifizieren und zu beschreiben. So sollte zunächst die Frage beantwortet werden, welchen Einfluss subkortikale Strukturen auf Aufmerksamkeitsprozesse und antizipatorisches Verhalten haben. Hierzu wurden Tremorpatienten mit tiefer Hirnstimulation mithilfe konventioneller Oberflächen-EEG und Ableitungen von implantierten THS-Elektroden im Thalamus untersucht. Auf neurophysiologischer Ebene sollte so eine Antwort auf die Frage gefunden werden, ob neben kortikalen auch thalamische Aktivierungen mit Leistungen der selektiven Aufmerksamkeit, der EK und der mentalen Handlungsvorbereitung assoziiert sind und ob sich deren chronometrische Beziehungen darstellen lassen. Weiterhin sollte beantwortet werden, ob neben thalamischen auch basalganglionäre Strukturen ebenfalls an kortiko-basal prozessierten Aufmerksamkeitsleistungen mitwirken. Es wurde untersucht, ob das Antwortverhalten von Patienten mit Morbus Parkinson mit relativ gut umschriebener, vorwiegend basalganglionärer Pathologie unter der Anforderung der exekutiven Verhaltenskontrolle verändert ist und sich von dem der Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ mit überwiegend temporo-kortikaler Beteiligung abgrenzen lässt. Abschließend sollte die Frage beantwortet werden, inwieweit kognitive Leistungen durch dopaminerge Substitutionstherapie zum Ausgleich des basalganglionären Dopamindefizits bei MP beeinflusst werden. So sollte geklärt werden, ob eine externe Levodopa-Gabe kortiko-basal prozessiertes, kontrolliertes Verhalten in Abhängigkeit einer impliziten, unbewussten Lernanforderung moduliert.

## 2 Eigene Arbeiten

### 2.1 Simultane kortikale und thalamische EEG-Ableitungen

Ziel des ersten Untersuchungsblocks ist es, den Einfluss des Thalamus auf höhere kognitive Leistungen zu charakterisieren. Als subkortikale Hirnstruktur stellt der Thalamus aufgrund seiner vielen reziproken Verbindungen mit nahezu allen kortikalen Hirnregionen eine Besonderheit dar [153]. So wird der Thalamus häufig als Relaisstation des Informationsaustauschs zwischen verschiedenen Regionen des Nervensystems verstanden [154, 155]. Ihm werden jedoch auch darüber hinausgehende Funktionen zugewiesen, z. B. Einfluss auf Sprache [156] oder Aufmerksamkeitsleistungen [157]. In verschiedenen Läsionsstudien an Patienten mit thalamischen Infarkten werden kognitive Defizite wie eine gestörte Leistung der Sprache oder der EK sichtbar [14, 34]. Daneben lassen sich in fMRT-Studien zur exekutiven Verhaltenskontrolle thalamische wie kortikale Aktivierungen nachweisen [158, 159]. Dennoch lässt sich angesichts der zu geringen zeitlichen Auflösung des fMRT keine sichere Aussage zur Abfolge der Aktivierungsänderung treffen. Bei Patienten mit THS im Thalamus, bei denen postoperativ die Verbindungskabel der implantierten Elektroden zum Stimulator externalisiert sind, lassen sich zeitgleich EEG-Ableitungen am Skalp wie auch thalamisch durchführen. Dies ermöglicht durch die hohe zeitliche Auflösung auch eine Charakterisierung der zeitlichen Beziehungen kortikaler und thalamischer Prozesse.

#### 2.1.1 Chronometrische Analyse selektiver Informationsverarbeitung: Der menschliche Thalamus leitet den Kortex

**Klostermann F, Wahl M, Marzinzik F, Schneider GH, Kupsch A, Curio G (2006) Mental chronometry of target detection: human thalamus leads cortex. Brain: a journal of neurology 129 (Pt 4):923-931. doi:10.1093/brain/awl014**

Es ist gut beschrieben, dass nicht allein die sensorische Information, sondern auch inhaltliche Stimulusattribute kortikale Areale aktivieren. So reflektieren verschiedene P300-Antworten die Verarbeitung der Relevanz oder Neuheit von Reizen in fronto-temporo-parietalen Regionen [106, 160-162]. In dieser Arbeit wurde erstmals untersucht, ob die bekannten kortikalen Operationen selektiver Informationsverarbeitung auf thalamischer Ebene spezifisch vorbereitet werden.

Dazu wurden bei Tremorpatienten mit bilateralen VIM-Elektroden EEG-Ableitungen gleichzeitig von den externalisierten Kabeln der THS-Elektroden und von Skalppositionen vorgenommen. Während der Ableitung bearbeiteten die Patienten eine Oddball-Aufgabe, in der auf einen von drei visuellen Stimuli per Tastendruck reagiert werden sollte (Zielreiz). Die beiden anderen Stimuli waren mit keiner Instruktion verbunden (Nicht-Zielreize). Es erfolgten visuelle Reizdarbietungen in randomisierter Reihenfolge und mit unterschiedlicher Frequenz.

Erwartungsgemäß evozierten Zielreize ausgeprägter als Nicht-Zielreize zentro-parietale Positivierungen, die ca. 500 ms nach Stimulusdarbietung die maximale Amplitude erreichten (P300b). Darüber hinaus nahm die P300b-Amplitude mit zunehmender Präsentationshäufigkeit der Nicht-Zielreize ab. Auch im Thalamus lösten Zielreize ein deutlich amplitudenstärkeres EKP aus als Nicht-Zielreize, jedoch bestand im Gegensatz zur Skalp-P300 keine Abhängigkeit der Reizantworten von der Wahrscheinlichkeit, mit der die Stimuli präsentiert wurden. Durch chronometrische Analyse der Komponenten wurde deutlich, dass die dargestellten thalamischen Aktivierungen den durch Skalp-EKP abgebildeten kortikalen Prozessen mit einem zeitlichen Abstand von ungefähr 100 ms vorausgingen.

Die Ergebnisse demonstrieren, dass die inhaltliche Reizinformation thalamisch und kortikal abgebildet wird. Bei Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf einen von mehreren Stimuli erfolgten thalamisch differentielle Ziel- versus Nicht-Zielaktivierungen, die der kortikalen Aktivierung vorausgehen. Wir leiteten hieraus eine zentrale Rolle des Thalamus bei selektiven Aufmerksamkeitsprozessen ab.

Link zum Artikel: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awl014>

### **2.1.2 Der menschliche Thalamus ist entscheidend involviert in Operationen der Exekutiven Kontrolle**

**Marzinzik F, Wahl M, Schneider GH, Kupsch A, Curio G, Klostermann F (2008) The human thalamus is crucially involved in executive control operations. Journal of cognitive neuroscience 20 (10):1903-1914. doi:10.1162/jocn.2008.20124**

In einer zweiten Arbeit wurde mittels einer go/nogo-Aufgabe untersucht, ob die Verhaltenskontrolle für die Initiierung wie auch die Inhibierung einer motorischen Antwort auf thalamischer Ebene spezifisch vorbereitet wird. Hierzu wurden die kortikal nachgewiesenen Aktivierungen, die Prozessen der EK zugeordnet werden [113, 123, 129, 131], korrelativ und chronometrisch mit thalamischen EKP verglichen.

THS-Patienten mit bilateralen VIM-Elektroden bearbeiteten ein visuelles go/nogo-Paradigma. Die Aufgabe umfasste 360 Durchläufe mit jeweils einem Warnsignal in Form eines Pfeils nach rechts oder links zur Vorbereitung eines seitenentsprechenden Tastendrucks, auf den ein go-Stimulus zur Ausführung der vorbereiteten Reaktion oder ein nogo-Stimulus zu deren Unterdrückung folgte. Ableitungen erfolgten wie bereits beschrieben vom oberen und unteren Anteil der THS-Elektroden sowie von neun fronto-zentralen 10-20-Skalpositionen, die die Topographie der erwarteten Skalp-EKP optimal abbildeten (nogo-P300/go-P300).

Am Skalp evozierten go- wie auch nogo-Stimuli erwartungsgemäß temporo-parietale P300b-Komponenten gleicher Amplitude mit Peak-Latenzen um 400 ms (entsprechend dem Zielreizstatus beider Stimuli). Nur nogo-Reizen folgend wurde fronto-zentral eine nogo-P300 nachgewiesen. Im Thalamus differenzierten sich go- von nogo-EKP in den VIM-Ableitungen vom oberen Elektrodenabschnitt. Die thalamische Aktivierung auf go- und nogo-Stimuli erfolgte 100 ms vor entsprechenden in der Skalp-EEG nachweisbaren Prozessen. Intraindividuell kofluktuierten die thalamische Aktivierung (i) nach nogo-Reizen und fronto-zentraler nogo-P300-Antwort und (ii) nach go-Reizen und temporo-parietalen P300-Komponenten.

Im Vergleich zum Oddball-Paradigma mit Nachweis der Kontrastierung aufgabenrelevanter und -irrelevanter Information wurde in dieser Arbeit eine thalamische Differenzierung inhaltlich verschiedener Verhaltensinstruktionen (go/nogo-Aufgabe) nachgewiesen. Da sich die thalamische vor der kortikalen Aktivierung zeigt, kann angenommen werden, dass die Verhaltenskontrolle bereits subkortikal vorbereitet wird. Die nachgewiesenen Kofluktuationen von thalamischer und fronto- bzw. temporo-parieto-kortikaler Aktivierung entsprechend der Verhaltensinstruktion verstehen wir als Hinweis, dass auf die thalamische Kategorisierung eine selektive Rekrutierung von Kortexarealen folgt.

Link zum Artikel: <http://dx.doi.org/10.1162/jocn.2008.20124>

### **2.1.3 Antizipatorische Aktivierung im menschlichen Thalamus sagt die Reaktionszeit des Antwortverhaltens voraus**

**Nikulin VV\*, Marzinzik F\*, Wahl M, Schneider GH, Kupsch A, Curio G, Klostermann F (2008) Anticipatory activity in the human thalamus is predictive of reaction times. *Neuroscience* 155 (4):1275-1283. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.07.005. \*equal contribution**

In Erwartung eines bewegungsinstruktiven Stimulus lässt sich über frontalen Kortexarealen eine neuronale Negativierung (CNV) nachweisen. Die Stärke dieser kortikalen Aktivierung korreliert mit den Reaktionszeiten des nachfolgenden Antwortverhaltens [133-136], so dass die CNV als Bahnung zukünftiger Handlungen verstanden werden kann. Ob diese ‚antizipatorische Leistungsoptimierung‘ ausschließlich kortikal oder auch subkortikal generiert wird, ist bislang unbekannt und wurde an dieser Stelle für thalamische Areale untersucht.

Dazu wurden die go-Segmente der oben beschriebenen go/nogo-Aufgabe einer Single-Trial-Analyse unterzogen. Daraufhin wurde pro Patient die thalamische sowie fronto-kortikale Aktivierung mit den zugehörigen Antwortzeiten korreliert. Thalamisch konnte so bei fünf der sieben Patienten eine gleichgerichtete hochsignifikante Korrelation von Aktivierung und Antwortzeiten nachgewiesen werden. An den fronto-zentralen Elektroden wurde auf etwas niedrigerem Niveau als im Thalamus bei vier der sieben Patienten eine Korrelation von CNV und Reaktionszeiten identifiziert. Interessanterweise war kein konsistenter Zusammenhang zwischen thalamischen und Skalp-EEG-bezogenen Korrelationskoeffizienten nachzuweisen.

In der Erwartung, schnell auf einen Reiz reagieren zu müssen, treten in Skalp- und thalamischen Ableitungen zeitgleiche EEG-Aktivierungen auf, deren Ausmaß die Reaktionszeit vorhersagt (je höher die Prä-Stimulus-Aktivierung, desto kürzer die Post-Stimulus-Reaktionszeit). Daraus folgt, dass die Optimierung antizipierter Leistungen kortikal wie auch thalamisch zeitgleich mit unterschiedlichen Beiträgen erfolgt.

Link zum Artikel: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.07.005>

## **2.2 Vergleich neurodegenerativer Erkrankungen mit überwiegend kortikalem oder subkortikalem Schädigungsmuster**

In der jetzt folgenden Arbeit charakterisierten wir komplexe Verhaltensweisen unter einer behavioralen Untersuchungsbedingung. Die Erkrankung Morbus Parkinson dient uns als Modell einer Basalganglienerkrankung, die mit kognitiven Beeinträchtigungen einhergehen und in ihrer vollen Ausprägung in eine Demenz münden kann [163, 164]. Dem wird die Erkrankung der Demenz vom Alzheimer-Typ gegenübergestellt, die im Frühstadium durch eine überwiegend kortikale Neurodegeneration bestimmt wird.

### **Die gestörte Antwortkontrolle ist ein spezifisches Symptom des Morbus Parkinson**

**Marzinzik F, Herrmann A, Gogarten JH, Lueschow A, Weber JE, Schindlbeck KA, Klostermann F (2015) Dysfunctional action control as a specific feature of Parkinson's disease. Journal of neural transmission 122 (8):1125-1133. doi:10.1007/s00702-014-1354-4**

Charakteristisch für einen Morbus Parkinson mit Demenz (MPD) im frühen Verlauf ist ein dysexekutives Syndrom [165]. Es zeigen sich Schwierigkeiten für zielgerichtetes Verhalten [166, 167]. Bereits aus der klinischen Beobachtung wird bei Patienten mit MP ohne Demenz eine gestörte Verhaltenskontrolle auf motorischer Ebene beschrieben. Beispielsweise kann die bewusste Kontrolle über ein schnelles Starten oder plötzliches Stoppen einer Gehbewegung beeinträchtigt sein [168]. Es spricht vieles dafür, dass eine gestörte Verhaltenskontrolle bereits im Frühstadium der Erkrankung besteht [85]. Da bei MP primär subkortikale Zellen wie nigrostriatale Neurone und die Nervenzellen des ventralen Tegmentums untergehen, wird die Dysfunktion der EK als Folge gestörter kortiko-basaler Netzwerkintegrität verstanden [83, 93]. Im Gegensatz dazu finden wir bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, die primär mit einem z. B. temporo-kortikalen Neuronenuntergang einhergehen – wie bei der Demenz vom Alzheimer-Typ –, im frühen Verlauf kein signifikantes dysexekutives Syndrom. Ziel dieser Arbeit war es, Leistungen der Verhaltenskontrolle bei MP-Patienten mit und ohne Demenz mithilfe einer go/nogo-Verhaltensstudie systematisch zu untersuchen. Um die Spezifität einer erwarteten Beeinträchtigung bei MP-Patienten herauszustellen, erfolgte der Vergleich zum Verhalten von Patienten mit einer DAT. Wie bereits erwähnt, stellt das go/nogo-Paradigma ein weit verbreitetes, gut validiertes Paradigma zur Untersuchung von exekutiver Verhaltenskontrolle für basales Initiierungs- bzw. Inhibitionsverhalten dar. Um Leistungen der Verhaltenskontrolle von einer unspezifischen Leistungsanstrengung zu differenzieren, erfolgte die Präsentation der go/nogo-Aufgaben unter zwei im Schwierigkeitsgrad variierenden Bedingungen. Es ließ sich eine gestörte Verhaltenskontrolle bei motorisch schwer betroffenen MP-Patienten mit Demenz wie auch ohne Demenz finden. Die Defizite in der Antwortinitiierung oder -inhibition korrelierten sowohl im Allgemeinen mit der Schwere des Parkinsonsyndroms als auch im Speziellen

mit der Gangstörung und der posturalen Instabilität. Im Gegensatz hierzu wiesen die DAT-Patienten keine Störung der Verhaltenskontrolle auf.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die Verhaltenskontrolle im Rahmen von basalen Inhibitions- oder Initiierungsaufgaben spezifisch bei MP-Patienten im Vergleich zu Patienten mit DAT gestört ist und eine Abhängigkeit zur Degeneration basalganglionärer Regionen besteht.

Link zum Artikel: <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-014-1354-4>

## **2.3 Wirkung von dopaminerger Substitutionstherapie auf kortiko-basal prozessierter Verhaltensweisen**

### **2.3.1 Die Veränderung von Routinelernen durch Levodopa bei Patienten mit Morbus Parkinson**

**Marzinzik F, Wotka J, Wahl M, Krugel LK, Kordsachia C, Klostermann F (2011) Modulation of habit formation by levodopa in Parkinson's disease. PLoS one 6 (11):e27695. doi:10.1371/journal.pone.0027695**

Die beiden nachfolgenden Arbeiten hatten das Ziel, den Einfluss von dopaminerger Substitutionstherapie auf kortiko-basal prozessierter Verhaltensweisen zu erfassen. Neben der bewussten Verhaltenskontrolle stand implizites Lernverhalten im Fokus der Untersuchung. Implizites Lernen zeichnet sich durch das unbewusste Lernen von Beziehungen zwischen Ereignissen aus, die z. B. zeitlich sequentiell ablaufen [44]. Im Gegensatz zum expliziten Lernen ist es hierbei nicht möglich, eigene Lernstrategien zu entwickeln, Wissen abzurufen und das Gelernte zielorientiert einzusetzen [45]. Die implizite Lernleistung wird mit der Integrität des dopaminergen mesokortikalen Netzwerks in Verbindung gebracht [47, 48]. Zu diesem Zweck entwickelten wir eine neue Verhaltensaufgabe, die neben dem Aspekt des Lernens von Reizfolgen (Kopplung zweier Reize) das Handlungsverhalten unter Antwortgabe wie auch Antwortunterdrückung untersucht. Wir modifizierten das visuelle go/nogo-Paradigma auf der Grundlage eines SRTT [51].

Es wurde das Antwortverhalten derselben MP-Patienten nach Levodopa-Gabe (ON) und nach 12-stündigem Aussetzen der dopaminergen Medikation (OFF) erfasst und mit der Performanz von gesunden Kontrollprobanden verglichen. Ziel der Untersuchung war es, den Einfluss der Levodopa-Substitution auf die implizit erlernte Konditionierung und nachfolgende Dekonditionierung in Abhängigkeit von der Verhaltenskontrolle zu detektieren. Die Ergebnisse wiesen zum einen darauf hin, dass die Einnahme von Levodopa das implizite Lernverhalten moduliert. So zeigten MP-Patienten im OFF und gesunde Probanden ein ähnliches Lernverhalten unter einer Antwortinitiation oder -inhibition, während sich die Parkinsonpatienten im ON von diesen beiden Gruppen unterschieden. Zum anderen war die Art der Modulation impliziter Lernleistungen davon abhängig, ob eine pro-exekutive (go-Aufgabe) oder inhibitorische Leistung (nogo-Aufgabe) erbracht werden musste. So zeigten MP-Patienten im OFF die erwartete implizite Lernleistung mit der Aufrechterhaltung des zuvor konditionierten Verhaltens nur unter der Inhibitionsbedingung. Wenn hingegen eine selektive Antwort gefordert war, war das Lernverhalten nur bei den MP-Patienten nach Gabe von 250 mg Levodopa nachweisbar.

Zusammenfassend ließen sich unterschiedliche Effekte in der Initiierungs- versus Inhibitions-Bedingung nachweisen. Während die Verfügbarkeit von Dopamin in pro-

exekutiven Zusammenhängen die Perpetuierung von Antwortverhalten verstärkte, schwächte sie implizite Lernleistungen eher ab, sofern eine Antwort unterdrückt werden musste.

Link zum Artikel: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0027695>

### **2.3.2 Die einmalige Einnahme von Levodopa moduliert implizites Lernverhalten bei unbehandelten de novo-Patienten mit Morbus Parkinson**

**Geffe S, Schindlbeck KA, Mehl A, Jende J, Klostermann F, Marzinzik F (2016) The single intake of levodopa modulates implicit learning in drug naive, de novo patients with idiopathic Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna) 123 (6):601-610. doi:10.1007/s00702-016-1557-y**

Die beschriebenen Ergebnisse warfen die Frage auf, ob dieser Effekt bereits im Frühstadium bei Diagnosestellung des Morbus Parkinson auftritt und dementsprechend unabhängig von der Dauer einer dopaminergen Substitutionstherapie ist. Aus diesem Grund untersuchten wir in einer weiteren Arbeit bei neu diagnostizierten und unbehandelten MP-Patienten das implizite Lernverhalten nach erstmaliger Levodopa-Gabe (250 mg) im Rahmen eines klinischen Levodopa-Tests.

Vergleichbar mit der Voruntersuchung ließ sich ein weitestgehend identisches Lernverhalten für die de novo-Patienten im OFF und die altersgematchten Kontrollprobanden nachweisen. Dieselben Patienten im medikamentösen OFF und ON unterschieden sich hinsichtlich ihres Verhaltens immer dann, wenn eine Antwortinhibition verlangt wurde. Für Handlungsaufgaben mit Antwortinitiierung konnten im Gegensatz zur Voruntersuchung keine Unterschiede in den Gruppen nachgewiesen werden.

Das Ergebnis dieser Arbeit legt wie bereits die Voruntersuchung nahe, dass implizites Lernverhalten durch eine einmalige Levodopa-Gabe modulierbar ist. In Bezug auf Lernverhalten unter Inhibitionsleistungen scheint unter der Berücksichtigung der Vorergebnisse eine dopaminerge Vormedikation oder längere Erkrankungszeit keine wesentliche Rolle zu spielen. Für das Lernverhalten im Rahmen von Initiierungsleistungen ließ sich das Ergebnis der Voruntersuchung nicht replizieren. Anders als bei langjährig erkrankten MP-Patienten führten hohe Spiegel von Dopamin in pro-exekutiven Zusammenhängen nicht zu einer Verfestigung des gelernten Antwortverhaltens.

Link zum Artikel: <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-016-1557-y>

## 3 Diskussion

### 3.1 Integration und Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse

Das gemeinsame Ziel aller Arbeiten war es, subkortikale Beiträge zu höheren kognitiven Leistungen mittels Darstellung kortiko-basaler Interaktionen zu identifizieren und zu beschreiben. Hierfür wurden (i) ein neurophysiologischer, (ii) ein behavioraler und (iii) ein neuropharmakologischer Ansatz verfolgt.

Im ersten Block unserer Arbeiten führten wir bei THS-Patienten simultan EEG-Untersuchungen am Skalp wie auch mithilfe implantierter Elektroden im Thalamus durch. Dadurch konnten Aufmerksamkeitsleistungen und antizipatorisches Verhalten mit kortikalen und thalamischen Aktivierungen assoziiert und die Interaktion der kortikalen und thalamischen Ebenen zeitlich genauer charakterisiert werden. In einem zweiten Block wurde auf einer rein behavioralen Ebene komplementär zum thalamischen der basalganglionäre Beitrag zu kortiko-basal prozessierten Aufmerksamkeitsleistungen untersucht. Um einen spezifischen Beitrag von basalganglionären Prozessen zu Leistungen der EK zu identifizieren, wählten wir modellhaft zwei Erkrankungen mit differentieller lokaler Neurodegeneration aus: (i) die Parkinsonerkrankung mit einem Untergang überwiegend basalganglionärer, nigrostriataler Neuronen [67, 68] und (ii) die Demenz vom Alzheimer-Typ, die zunächst mit einer überwiegenden Neurodegeneration temporo-kortikaler Nervenzellen einhergeht [169, 170]. Im letzten Block sollten kognitive Leistungen in Abhängigkeit dopaminergener Substitutionstherapie zum Ausgleich des nigrostriatalen Dopamindefizits bei MP untersucht werden. Unter der Vorstellung, dass sowohl bewusstes als auch unbewusstes Verhalten kortiko-basal prozessiert wird, verknüpften wir die bereits untersuchte Aufmerksamkeitsleistung der bewussten Verhaltenskontrolle mit einer unbewussten, impliziten Lernanforderung. Abschließend wurde auf neuropharmakologischer Ebene der Einfluss der dopaminergen Substitutionstherapie auf die genannten Verhaltensleistungen charakterisiert.

Zusammenfassend konnten wir in den vorgelegten Arbeiten folgende Erkenntnisse gewinnen:

- Es ließ sich in simultanen EEG-Ableitungen am Skalp sowie im Thalamus unter der Aufmerksamkeitsbedingung einer selektiven Informationsverarbeitung neben der erwarteten kortikalen auch eine thalamische Aktivierung nachweisen.
- Eine thalamische Mehraktivierung zeigte sich auch im Zusammenhang exekutiver Verhaltenskontrolle. So konnte im Thalamus eine differentielle Aktivierung in Abhängigkeit einer selektiven Antwortinitiierung bzw. -inhibition nachgewiesen werden.
- Für beide handlungsassoziierte Aufmerksamkeitsleistungen ging die thalamische der kortikalen Aktivierung voraus, wobei eine Kofluktuation von thalamischer und kortikaler Aktivierung bestand. Es ließ sich keine ‚führende Funktion‘ des Kortex für thalamische Aktivität nachweisen. Diese Tatsachen legen nahe, dass die

domänenübergreifende Aktivierung des Thalamus bei Bearbeitung inhaltlicher Reizinformationen sowie im Rahmen der Verhaltenskontrolle innerhalb eines kortiko-basalen Netzwerkes bereits thalamisch vorbereitet und kortikal weiterbearbeitet werden.

- Im Rahmen von handlungsvorbereitenden Prozessen ließen sich simultan kortikal wie auch thalamisch antwortvorbereitende Aktivierungen nachweisen, die jeweils mit den Reaktionszeiten korrelierten, wobei diese Korrelationen nicht miteinander im Zusammenhang standen. Daraus folgt, dass die Optimierung antizipatorischer Prozesse kortikal wie auch thalamisch – anders als für die o. g. Aufmerksamkeitsleistungen – zeitgleich und mit unterschiedlichen Beiträgen erfolgt.
- Im Rahmen einer behavioralen Untersuchungsreihe ließ sich nachweisen, dass die Verhaltenskontrolle bei einfachen Inhibitions- oder Initiierungsaufgaben spezifisch bei MP-Patienten im Vergleich zu Patienten mit DAT gestört war. Das Ausmaß dieser Beeinträchtigung war abhängig von der motorischen Betroffenheit, die primär mit der Degeneration basalganglionärer, nigrostriataler Regionen assoziiert war. Es besteht die Vermutung, dass das dysexekutive Syndrom auf eine gestörte Integrität eines fronto-kortiko-basalganglionären Netzwerkes zurückzuführen ist.
- Daneben ließ sich sowohl für Alzheimerdemenzpatienten als auch in einer geringeren Ausprägung für MPD-Patienten eine signifikante Zunahme des fehlerhaften Antwortverhaltens nachweisen, wenn eine Antwort initiiert werden musste. Dies wurde als Effekt einer erhöhten kognitiven Bearbeitungslast verstanden, der sich für Patienten mit DAT am deutlichsten darstellte und sich am ehesten auf dysfunktionale kortikale Prozesse zurückführen lässt.
- Die Verfügbarkeit von Dopamin beeinflusste implizite Lernleistungen in Abhängigkeit der geforderten Verhaltenskontrolle. Unter der Bedingung einer selektiven Antwortinhibition ließ sich für langjährig erkrankte wie auch neu diagnostizierte MP-Patienten nach Levodopa-Einnahme keine Lernleistung nachweisen, wie sie Gesunde und MP-Patienten nach Aussetzen der dopaminergen Therapie zeigten. Die Levodopa-Gabe schwächt implizites Lernen, sofern es sich auf die Inhibition von Antworten bezieht, was auf eine fehlerhafte Überstimulierung im dopaminergen mesokortikalen System zurückgeführt werden könnte.
- Zudem ließ sich bei pro-exekutiven Anforderungen ausschließlich für langjährig erkrankte und bereits behandelte Patienten mit MP im medikamentösen ON-Zustand eine Aufrechterhaltung des zuvor konditionierten Verhaltens nachweisen. Daraus schlussfolgerten wir, dass die Verfügbarkeit von Dopamin habituelles Verhalten verstärkt, sofern eine Ausführung von Handlungen konditioniert wurde.

### **3.2 Funktionen kortiko-thalamischer Interaktion für komplexe Verhaltensweisen**

Studienergebnisse mithilfe der funktionellen Bildgebung [18, 19] sowie die Entwicklung von neurobiologischen Modellen [20, 21] stützen die Vorstellung, dass komplexe Verhaltensweisen an die Integrität von Hirnrinde und subkortikalen Hirnstrukturen gebunden sind, wobei die Beziehungen kortiko-basaler Kommunikation zu einzelnen behavioralen Leistungen noch weitgehend ungeklärt sind. Da die funktionelle Bildgebung nur eine geringe zeitliche Auflösung hat, sollten hier mithilfe von EEG-Untersuchungen, in denen Skalp- und thalamische Ableitungen simultan erfolgten, Aussagen zur Abfolge der zeitlichen Aktivierung kortiko-basaler Systeme getroffen werden.

Zunächst wurden Leistungen der selektiven Informationsverarbeitung mithilfe eines Oddball-Paradigmas untersucht [171]. Wie erwartet evozierte die Präsentation seltener Zielreize eine höhere kortikale Aktivierung im Zeitfenster der P300b über der zentro-parietalen Hirnregion als häufige und seltene Nicht-Zielreize [120, 172]. Letztere ließen sich – Voruntersuchungen entsprechend – ebenfalls mithilfe der EKP hinsichtlich ihrer Auftrittswahrscheinlichkeit differenzieren [160]. Zudem erfolgten bei Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf einen von mehreren Stimuli thalamisch differentielle Ziel- versus Nicht-Zielaktivierungen unabhängig von der Auftrittshäufigkeit der Nicht-Zielreize. Durch die chronometrische Analyse der Komponenten wurde deutlich, dass die dargestellten thalamischen Aktivierungen den durch Skalp-EKP abgebildeten kortikalen Prozessen mit einem zeitlichen Abstand von ungefähr 100 ms vorausgingen. Dass es sich bei der thalamischen Aktivierung nicht um eine volumenfortgeleitete kortikale Aktivierung handelt, zeigt nicht nur diese chronometrische Betrachtung (Thalamus- vor Skalp-Aktivierung), sondern auch die differentielle kortikale Aktivierung der aufgabenirrelevanten Nicht-Zielreize nach Häufigkeit, die sich thalamisch nicht nachweisen ließ. Zusammenfassend ließen sich Voruntersuchungen entsprechend in Skalp-Ableitungen sowohl ein zielreizspezifischer als auch ein frequenzabhängiger Effekt nachweisen [120, 160, 172], wobei sich in den Thalamus-Ableitungen nur ein zielreizspezifischer Mehraktivierungseffekt zeigte. Dementsprechend gingen wir von einer aufgabenspezifischen Aktivierung des Thalamus aus, die lediglich den aktuellen Handlungszusammenhang herstellt. Anforderungen wie die Frequenz der Nicht-Zielreize, die nicht im unmittelbaren, gesetzten Handlungsfokus standen, scheinen für thalamische Prozesse nicht relevant zu sein, wurden aber entsprechend der chronometrischen Beziehung kortikal mit- bzw. nachprozessiert.

Die Folgeuntersuchung sollte die dargestellten Ergebnisse im Zusammenhang mit weiteren Aufmerksamkeitsleistungen charakterisieren [173]. Sie untersuchte Leistungen der EK mithilfe einer go/nogo-Aufgabe, die neben einer selektiven Antwortgabe (go-Aufgabe) auch eine Antwortunterdrückung (nogo-Aufgabe) fordert. Wie bereits in eigenen

Vorarbeiten gezeigt, evozierten die go-Reize am Skalp eine temporo-parietale Aktivierung im Zeitfenster der go-P300-Komponenten und die nogo-Reize eine fronto-zentrale Aktivierung in Form der nogo-P300 [39, 174]. Erstmals ließen sich auch im Thalamus go- von nogo-EKP differenzieren. Die thalamische Aktivierung auf go- und nogo-Stimuli erfolgte ebenfalls signifikant vor entsprechenden in der Skalp-EEG nachweisbaren Prozessen. Intraindividuell kofluktuierten die thalamische Aktivierung (i) unter der Inhibitionsbedingung mit fronto-zentralen nogo-P300 Antworten und (ii) unter der selektiven Antwortgabe mit temporo-parietalen P300b-Komponenten. Im Vergleich zur Vorarbeit (Oddball-Paradigma; [171]) mit Nachweis der Kontrastierung aufgabenrelevanter und -irrelevanter Information wurde in dieser Arbeit zusätzlich eine thalamische Differenzierung inhaltlich verschiedener Verhaltensinstruktionen (Antwort geben/Antwort unterdrücken) nachgewiesen. In beiden Untersuchungen geht die thalamische der kortikalen Aktivierung voraus. Diese Tatsache legt nahe, dass die Bearbeitung inhaltlicher Reizinformationen wie auch die Verhaltenskontrolle subkortikal vorbereitet wird. Die nachgewiesenen Kofluktuationen von thalamischer und fronto- bzw. temporo-parieto-kortikaler Aktivierung entsprechend der Verhaltensinstruktion verstehen wir als Hinweis, dass auf die thalamische Kategorisierung eine selektive Rekrutierung von unterschiedlichen Kortexarealen folgt (thalamo-frontal vs. thalamo-parietal).

Dennoch war in beiden Verhaltensaufgaben eine Antwort in Form einer motorischen Reaktion gefordert, sodass möglich erscheint, dass sich die Aktivierungen des sensomotorischen Thalamus auf ausschließlich motorische Prozesse reduzieren lassen [175]. Dagegen spricht, dass sich in unseren Arbeiten die Ergebnisse auch dann zeigten, wenn statt einer motorischen Antwort die Zielreize still gezählt wurden [171]. Zudem belegten zusätzliche Analysen (Mittelung der EEG-Daten auf die motorische Reaktion, Einbeziehung der Händigkeit und Antwortseite), dass die thalamische Aktivierung der Verarbeitung der präsentierten Stimuli, nicht jedoch der Vorbereitung der motorischen Antwort auf die handlungsinstruktiven Reize zuzuordnen war [173].

Zudem ist in Bezug auf die Verbindung kognitiver und motorischer Prozesse die Frage naheliegend, welchen Anteil der vorwiegend motorisch verstandene ventrolaterale Thalamus an der mentalen Handlungsvorbereitung hat. Es ist gut beschrieben, dass sich in Erwartung eines bewegungsinstruktiven Reizes in primär und supplementär motorischen Kortexarealen eine neuronale Aktivierung nachweisen lässt, die in EEG-Ableitungen als CNV abgebildet werden kann [136]. Das verwendete go/nogo-Paradigma bot die Möglichkeit, die neuronale Aktivierung auf einen bewegungsseiteninstruktiven Stimulus zu untersuchen [176]. Wie erwartet ließ sich über den motorischen Kortexarealen eine zunehmende Negativierung auf den seiteninstruktiven Stimulus bis zum go-Stimulus nachweisen, die mit den Reaktionszeiten des nachfolgenden Antwortverhaltens korrelierte [133, 136]. Zudem ließ sich zeitgleich auch thalamisch im Rahmen der mentalen Handlungsvorbereitung eine Mehraktivierung zeigen, für die eine gleichgerichtete hochsignifikante Korrelation zu den Reaktionszeiten nachgewiesen werden konnte. Interessanterweise bestand zwischen thalamischer und Skalp-EEG kein konsistenter Zusammenhang für die Korrelationskoeffizienten der Reaktionszeiten. Es

treten somit an Skalp- und thalamischen Ableitungen zeitgleich EEG-Aktivierungen in der Erwartung auf, schnell auf einen Reiz reagieren zu müssen. Das Ausmaß dieser Aktivierung ist ein Faktor für die nachfolgende Geschwindigkeit der Reaktion. Daraus folgt, dass die mentale Handlungsvorbereitung eine thalamo-kortikale Leistung ist, wobei auch hier eine führende Ebene nicht benannt werden kann.

Als limitierend muss die Auswahl der untersuchten Patientengruppe genannt werden. Es erschließt sich aus der Methode, dass direkte subkortikale EEG-Ableitungen nur bei erkrankten Patienten möglich sind. In unserer Untersuchungsserie sind es langjährig erkrankte Patienten mit einem essentiellen Tremor, der medikamentös nicht suffizient behandelt werden konnte. Wenngleich die Mini-Mental State Examination bei allen Probanden keinen Hinweis auf ein beeinträchtigendes kognitives Defizit gab, erfolgten keine spezifischen neurokognitiven Testungen zur Beurteilung der Aufmerksamkeitsleistung und der EK oder ein Vergleich der Verhaltensdaten mit einer gesunden Kontrollgruppe. Inzwischen liegen Verhaltensuntersuchungen vor, die bei Patienten mit essentiellen Tremor eine zumindest geringe Beeinträchtigung der Verhaltenskontrolle finden [177-179]. Der Autor ist sich bewusst, dass die Übertragung der oben aufgeführten Ergebnisse auf das Verständnis physiologischer thalamo-kortikaler Interaktionen durch die genannten Aspekte eingeschränkt ist. Zusammenfassend wird angenommen, dass die Weiterleitung relevanter Informationen zum Stimulusinhalt sowie zur Verhaltenskontrolle vom Thalamus zum Kortex erfolgt. Dabei ließ sich die Mehraktivierung des Thalamus nur in Bezug auf einen unmittelbaren, gesetzten Handlungsfokus nachweisen. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass bereits thalamisch eine Kategorisierung entsprechend verschiedener Verhaltensinstruktionen erfolgt, die dann zu einer selektiven Rekrutierung von unterschiedlichen Kortexarealen führt. Hingegen scheinen zur Optimierung einer mentalen Handlungsvorbereitung thalamische wie auch kortikale Prozesse zeitgleich abzulaufen und für das Antwortverhalten unterschiedliche Beiträge zu leisten.

### **3.3 Kortiko-basalganglionäre Aufmerksamkeitsprozesse**

In einem nächsten Schritt sollte komplementär zum thalamischen der basalganglionäre Beitrag zu kortiko-basal prozessierten Aufmerksamkeitsleistungen untersucht werden [180]. Um einen spezifischen Anteil von basalganglionären Prozessen für Leistungen der EK zu identifizieren, wählten wir modellhaft zwei Erkrankungen mit differentieller lokaler Neurodegeneration aus: (i) die Parkinsonerkrankung mit einem Untergang überwiegend basalganglionärer, nigrostriataler Neuronen [67, 68] und (ii) die Demenz vom Alzheimer-Typ, die zunächst mit einer überwiegenden Neurodegeneration temporo-kortikaler Nervenzellen einhergeht [169, 170]. In dieser Arbeit nutzten wir entsprechend der Voruntersuchung [173] ein visuelles go/nogo-Paradigma zur Untersuchung von Antwort- bzw. Inhibitionsleistung. Um Leistungen der Verhaltenskontrolle von einer unspezifischen Leistungsanstrengung zu differenzieren, erfolgte die Präsentation der Aufgaben unter zwei im Schwierigkeitsgrad variierenden Bedingungen. In die Untersuchung schlossen

wir fünf verschiedene Gruppen ein: neben Patienten mit MPD und DAT-Patienten auch nicht demente Patienten mit MP mit leichter und ausgeprägter motorischer Betroffenheit sowie gesunde Kontrollprobanden. Wie bereits aus Vorstudien bekannt, zeigten MPD-Patienten wie bereits auch nicht demente MP-Patienten eine Beeinträchtigung der Verhaltenskontrolle [181-184]. Für die Verhaltensdaten unserer Arbeit ließ sich zudem systematisch zeigen, dass über alle MP-Patienten die defizitäre Verhaltenskontrolle mit der motorischen Beeinträchtigung der Parkinsonerkrankung und im Spezifischen mit dem Ausmaß der Gangstörung und posturalen Instabilität korreliert. Dieser Zusammenhang zwischen kognitiver und motorischer Beeinträchtigung lässt sich ebenfalls in Studien unter Dual-Task-Bedingungen finden, die eine Verschlechterung des Gehens oder eine vermehrte Fallneigung zeigten, wenn zusätzlich eine kognitive Aufgabe bearbeitet werden musste [185, 186]. Unsere Ergebnisse interpretieren wir in der Form, dass sich im Rahmen der basalganglionären Neurodegeneration bei Morbus Parkinson motorische und kognitive Störungen bereits früh parallel entwickeln [180]. Dies unterstützt die These anderer Autoren, dass kognitive Funktionen wie Leistungen der EK von der Integrität einer kortiko-thalamo-basalganglionären Interaktion abhängig sind [183, 184]. Im Gegensatz hierzu wiesen die DAT-Patienten im Frühstadium kein defizitäres Antwortverhalten auf, wenn eine basale Kontrolle inhibitorischer oder exekutiver Handlungen gefordert war. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen der Arbeit von Pillon und Mitarbeitern (1991), die DAT-Patienten im Vergleich zu Patienten mit MP als weniger beeinträchtigt beschrieben, wenn altes Antwortverhalten inhibiert und neues entwickelt werden muss [167]. Leistungen der einfachen Verhaltenskontrolle scheinen weniger von temporo-kortikalen Prozessen als vielmehr von der Funktion basalganglionärer Kernareale abhängig zu sein. Dennoch ließen sich auch für DAT-Patienten Verhaltensabweichungen zu gesunden Kontrollprobanden nachweisen, sofern eine selektive motorische Antwort erwartet wurde. Alzheimerpatienten zeigten gegenüber Gesunden ein deutlich stärker fehlerhaftes Antwortverhalten, wenn neben der Verhaltenskontrolle zusätzlich eine seiteninstruktive Anforderung verlangt war. In allen anderen Aufgabenteilen ließ sich zwar eine Zunahme der Reaktionszeit, aber nicht der Fehlerrate bei DAT-Patienten nachweisen. Dies kann als Effekt einer deutlich erhöhten kognitiven Bearbeitungslast bedingt durch die Komplexität der Aufgabe verstanden werden, die sich nicht mehr über eine Zunahme der Reaktionszeit kompensieren lässt. Diese Vermutung deckt sich mit dem als Diffusionsmodell bezeichneten Sequential-Sampling-Modell [187], das die Antwortgenauigkeit in Abhängigkeit von der Bearbeitungszeit beschreibt. Ähnlich wie die DAT-Patienten zeigten auch die MPD-Patienten eine Zunahme der Fehlerantworten in Abhängigkeit der Komplexität der Aufgabe, wobei der Anstieg deutlich geringer ausfiel. Das defizitäre Antwortverhalten der DAT-Patienten unter vermehrter Leistungsanforderung wird als Effekt einer erhöhten kognitiven Bearbeitungslast verstanden, der am ehesten mit kortikalen Prozessen assoziiert ist, wie es für das Antwortverhalten von DAT-Patienten unter anderen Bedingungen zunehmender Komplexität, wie z. B. einer Dual-Task-Aufgabe, diskutiert wird [188, 189]. Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass die Verhaltenskontrolle im Rahmen von basalen

Inhibitions- oder Initiierungsaufgaben spezifisch bei MP-Patienten im Vergleich zu Patienten mit DAT gestört ist. Da das Ausmaß dieser Beeinträchtigung mit der motorischen Betroffenheit assoziiert ist, die primär mit einer Degeneration basalganglionärer Regionen einhergeht, kann das dysexekutive Syndrom bei MP-Patienten auch auf einen gestörten basalganglionären Prozess im Rahmen eines kortiko-basalen Netzwerkes zurückgeführt werden. In Abgrenzung dazu lässt sich der Effekt einer deutlich erhöhten kognitiven Bearbeitungslast für Patienten mit DAT am ehesten mit kortikalen Prozessen begründen.

### **3.4 Einfluss dopaminergener Substitutionstherapie auf unbewusstes versus kontrolliertes Verhalten innerhalb des kortiko-basalen Netzwerkes**

Im letzten Block sollten kognitive Leistungen in Abhängigkeit dopaminergener Substitutionstherapie zum Ausgleich des nigrostriatalen Dopamindefizits bei MP untersucht werden. Unter der Vorstellung, dass sowohl bewusstes als auch unbewusstes Verhalten kortiko-basal prozessiert werden, verknüpften wir die bereits untersuchte Aufmerksamkeitsleistung der bewussten Verhaltenskontrolle mit einer unbewussten, impliziten Lernanforderung [190, 191]. Die Erkrankung des Morbus Parkinson wurde hier wieder als Modell für ein dysfunktionales subkortikales System genutzt. Um den Effekt der dopaminergen Substitutionstherapie von einem krankheitsspezifischen Effekt zu differenzieren, untersuchten wir mehrjährig erkrankte und dopaminerg behandelte Patienten mit MP sowie in der Folgeuntersuchung neu diagnostizierte und bisher unbehandelte Patienten.

Vorab sollte eine neue Verhaltensaufgabe entwickelt werden, die im Rahmen von bewusster Antwortkontrolle zudem den Aspekt des unbewussten Lernens von Reizfolgen (Kopplung zweier Reize) erfasst [190]. Wir modifizierten das visuelle go/nogo-Paradigma auf Grundlage eines SRTT [51]. Die implizite Lernaufgabe erfolgte durch Kopplung eines zuvor definierten Zielreizes mit einem bestimmten Nicht-Zielreiz (Konditionierungsaufgabe), die in der Dekonditionierungsaufgabe aufgehoben wurde. Es wurden Leistungsparameter derselben Parkinsonpatienten im ON und OFF erhoben und mit der Leistung von gesunden Kontrollprobanden verglichen. Hypothesenkonform ließ sich nachweisen, dass implizite Lernleistungen durch die Einnahme von Levodopa moduliert werden. So zeigten MP-Patienten im OFF und gesunde Probanden ein ähnliches Lernverhalten unter einer Antwortinitiierung oder -inhibition, während sich die Parkinsonpatienten im ON von den gesunden Probanden unterschieden. Dieser Befund ist vereinbar mit der sogenannten Overdose-Hypothese [77]: Hiernach bessert eine effektive dopaminerge Substitutionstherapie zwar das rein motorische Beschwerdebild des MP, kognitive Funktionen werden hingegen unter dieser Therapie beeinträchtigt. Dies wird damit erklärt, dass das dopaminerge Defizit in signifikant geringerem Maße das mesokortikale oder mesolimbische System betrifft als jenes im primär von der Krankheit betroffenen nigrostriatalen System [67, 68]. Folglich kann die dopaminerge Substitution

zu einer Überstimulation dieser kognitiven Systeme führen und beeinträchtigt konsekutiv deren Funktion.

Zudem nahmen wir an, dass die Levodopa-Substitution implizites Lernverhalten sowohl unter exekutiven als auch unter inhibitorischen Anforderungen beeinflusst. MP-Patienten im ON zeigten eine Aufrechterhaltung des zuvor konditionierten Verhaltens, das allerdings bei Unterdrückung motorischer Antworten fehlte. Diesen Widerspruch im Lernverhalten führten wir auf die unterschiedlichen Anforderungen an die Verhaltenskontrolle zurück. Das veränderte Lernmuster in der Inhibitionsaufgabe kann durch einen in der Literatur beschriebenen negativen Einfluss medikamenteninduzierter dopaminerger Fehlstimulation auf Inhibitionsprozesse verstanden werden [80, 192]. Das erklärt, dass Gesunde wie auch MP-Patienten implizites Lernverhalten unter der Bedingung zeigten, dass eine Antwort unterdrückt werden musste. Im Gegensatz hierzu wurde das zuvor konditionierte Verhalten der MP-Patienten nach Levodopa-Substitution weiterhin aufrechterhalten, während dieselben Patienten im OFF und die gesunden Kontrollprobanden dies unter pro-exekutiven Anforderungen nicht zeigten. In pro-exekutiven Zusammenhängen waren Zielhandlungen auf nur einen aus vielen Reizen gefordert, so dass das überwiegende Verhalten inaktiv war. Während beim klassischen Belohnungslernen eher exzessive Verhaltensweisen wie z. B. Hypersexualität oder Spielsucht über die dopaminerge Substitutionstherapie verstärkt werden [193, 194], kommt es in pro-exekutiven Handlungszusammenhängen unter der impliziten Lernbedingung zu einer Verfestigung von motorisch abwartendem, ‚inaktivem‘ Verhalten. Übertragen auf klinische Beobachtungen kann diese Interpretation ein Beitrag zum Verständnis eines sich entwickelnden inaktiven Verhaltens bei MP-Patienten sein, für dessen Ursache motorische wie auch nicht motorische Aspekte wie Bradykinese oder Fatigue-Symptomatik diskutiert werden [195, 196]. So könnte neben krankheitsspezifischen Faktoren auch die dopaminerge Therapie über verändertes Lernverhalten die Inaktivität bei MP erklären.

Bei neu diagnostizierten und bisher nicht behandelten Patienten mit MP ließ sich unter dopaminerger Stimulation die defizitäre implizite Lernleistung unter der Inhibitionsbedingung replizieren [190, 191]. Wenn allerdings eine selektive motorische Antwort erwartet wurde, zeigten dieselben Patienten im ON kein abweichendes Verhaltensmuster im Vergleich mit den Gesunden und mit unbehandelten Patienten. Eine Erklärung dafür sind mögliche Kompensationsmechanismen, die unter pro-exekutiven Verhaltensanforderungen im Vergleich zur Inhibitionsanforderung bei Patienten mit MP im Frühstadium noch greifen. So haben Gamble und Mitarbeiter (2014) zeigen können, dass bei Patienten mit MP unter der Anforderung eines impliziten Sequenzlernens ein defizitäres striatales System durch ein intaktes hippocampales System teilweise kompensiert werden kann [197]. Darüber hinaus weist die Verlängerung der Reaktionszeiten darauf hin, dass diese Aufgabe einfach genug zu bearbeiten war, um bei erschwelter Durchführung in der Dekonditionierungsphase (fehlende Kopplung) die Reaktionsgenauigkeit durch Verlängerung der Reaktionszeit entsprechend dem Sequential-Sampling-Modell [187] zu kompensieren. Unter Bedingungen, in denen bei

Zunahme des Schwierigkeitsgrades (z. B. auf der Grundlage nicht mehr gültiger Konditionierungsregeln) trotzdem rasche Antworten gefordert sind, steigt dieser Annahme zufolge die Rate falscher Handlungsentscheidungen mit einem jeweils spezifischen „speed-accuracy tradeoff“ [198]. Übertragen auf die aktuelle Aufgabe bei unveränderter Performanz der MP-Patienten im Frühstadium kann dies bedeuten, dass die Aufgabenanforderung noch so gering war, dass sich eine akkurate Aufgabenperformanz auf der Grundlage verlängerter Reaktionszeiten aufrechterhalten ließ.

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass ähnlich wie beim klassischen Belohnungslernen hohe Dopaminspiegel innerhalb des dopaminergen mesokortikalen Systems in pro-exekutiven Zusammenhängen habituelles Verhalten nur bei fortgeschrittenem MP verstärken [199, 200], wobei es sich hier um eine Aufrechterhaltung von inaktivem Verhalten handelt. Daneben ließ sich bei allen Teilnehmern das implizite Lernverhalten durch pro-exekutive und inhibitorische Verhaltensanforderungen beeinflussen. Dieses Ergebnis legt nahe, dass implizites Lernen keine automatisierte und ressourcenunabhängige Leistung subkortikaler Strukturen, sondern in kortiko-basale Aufmerksamkeitsprozesse eingebunden ist [52, 53]. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein, die unter den Anforderungen einer zweiten Aufgabe (Dual Task) ebenfalls einen Effekt auf das implizite Lernen nachweisen konnten [49-51].

## 4 Zusammenfassung

Bis zur Mitte des letzten Jahrhunderts wurde basierend auf neuroanatomischen und klinischen Studien vermutet, dass höhere kognitive Leistungen wie Aufmerksamkeit, Sprache oder Lernen „kortikale Funktionen“ sind [2, 3]. Inzwischen hat man diese kortikozentristische Sichtweise verlassen und vermutet maßgebliche Beiträge auch subkortikaler Strukturen zu den genannten Funktionen [4]. Eine besondere Rolle wird dem Thalamus und den Basalganglien zugesprochen [5-11]. Wesentlicher Inhalt der in dieser Arbeit dargestellten Studien ist es, spezifische Beiträge subkortikaler Strukturen zu höheren kognitiven Leistungen zu charakterisieren und innerhalb des Konzeptes ‚kortiko-basaler Kognition‘ zu konkretisieren. In einem neurophysiologischen Ansatz führten wir hierzu bei Tremorpatienten mit tiefer Hirnstimulation (THS) zeitgleich konventionelle Oberflächen-EEG-Untersuchungen und Ableitungen von den implantierten THS-Elektroden durch. Dadurch ließen sich Aufmerksamkeitsleistungen und antizipatorisches Verhalten sowohl mit kortikalen als auch thalamischen Aktivierungen assoziieren, wie auch deren chronometrische Beziehungen zueinander darstellen. Für handlungsassoziierte Aufmerksamkeitsleistungen konnte entgegen gängiger Annahmen gezeigt werden, dass bei aufgabenbezogenen Stimuli und einer daraus folgenden Handlungssteuerung die thalamische Aktivierung den bekannten kortikal generierten ereigniskorrelierten Potenzialen zeitlich vorausgeht. Dabei ließ sich die Aktivierung des Thalamus nur in Bezug auf die geforderte Handlung nachweisen. Zudem bestand eine enge Kopplung thalamischer und fronto- bzw. temporo-parieto-kortikaler Aktivierung entsprechend der Verhaltensinstruktion. Anders verhielt es sich mit Antwortvorbereitenden Prozessen. Für diese ließen sich nahezu zeitgleiche kortikale wie auch subkortikale Aktivierungen erfassen, die jeweils mit den Reaktionszeiten korrelierten, wobei diese Korrelationen nicht miteinander im Zusammenhang standen. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die kognitive Verarbeitung von Umweltreizen sowie ihre Kategorisierung entsprechend verschiedener Verhaltensinstruktionen innerhalb eines kortiko-basalen Netzwerkes thalamisch vorbereitet werden, was in der Folge zu einer selektiven Rekrutierung unterschiedlicher Kortexareale führt. Auf der Ebene der mentalen Handlungsvorbereitung scheinen hingegen thalamische wie auch kortikale Prozesse zeitgleich generiert zu werden und für das Antwortverhalten unterschiedliche Beiträge zu leisten.

In einem nächsten Schritt wurde auf einer rein behavioralen Ebene komplementär zum thalamischen der basalganglionäre Beitrag zu kortiko-basal prozessierten Aufmerksamkeitsleistungen untersucht. Um einen spezifischen Einfluss von basalganglionären Prozessen auf Leistungen der Exekutiven Kontrolle zu identifizieren, wurden modellhaft zwei Erkrankungen mit differentieller lokaler Neurodegeneration ausgewählt. Während die Parkinson'sche Erkrankung mit einer überwiegend subkortikalen Neurodegeneration einhergeht [67, 68], betrifft bei der Alzheimer-Krankheit die zentralnervale Schädigung vornehmlich temporo-kortikale Hirnregionen [169, 170]. In dieser Arbeit ließ sich eine defizitäre Verhaltenskontrolle im Rahmen von einfachen Inhibitions- und Initiierungsaufgaben ausschließlich bei Patienten mit Morbus Parkinson (MP) und nicht bei Patienten mit der Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) zeigen. Da die

Beeinträchtigungen bereits früh im Krankheitsverlauf der MP-Patienten nachweisbar waren und mit dem Ausmaß der motorischen Betroffenheit parallel liefen, ist eine Abhängigkeit der Verhaltenskontrolle von der Degeneration basalganglionärer Regionen wahrscheinlich. In Abgrenzung dazu lässt sich unter Zunahme der Aufgabenkomplexität die deutlich erhöhte kognitive Bearbeitungslast bei Patienten mit DAT am ehesten auf dysfunktionale kortikale Prozesse zurückführen.

Schließlich erweiterten wir die Methodik um einen neuropharmakologischen Aspekt, indem kognitive Leistungen in Abhängigkeit dopaminerger Substitutionstherapie zum Ausgleich des nigrostriatalen Dopamindefizits bei MP untersucht wurden. Unter der Annahme, dass bewusstes wie auch unbewusstes Verhalten kortiko-basal prozessiert wird, verknüpften wir die bereits untersuchte Aufmerksamkeitsleistung der bewussten Verhaltenskontrolle mit einer unbewussten, impliziten Lernanforderung. So wurden unter der Bedingung einer Antwortinitiiierung bzw. Antwortinhibition das implizite Lernverhalten mehrjährig erkrankter und behandelter MP-Patienten wie aber auch neu diagnostizierter und bisher unbehandelter Patienten (de novo) mit dem von gesunden Kontrollprobanden verglichen. Nach Pausieren der dopaminergen Substitutionstherapie unterschied sich weder das Verhalten der langjährig behandelten noch das der de novo MP-Patienten von dem Verhalten gesunder Kontrollprobanden. Im Gegensatz dazu veränderte die externe Levodopa-Gabe das Lernverhalten der MP-Patienten in Abhängigkeit der beiden unterschiedlichen Verhaltensanforderungen: Während unter einer inhibitorischen Leistung implizites Lernen abgeschwächt wurde, kam es unter pro-exekutiven Anforderungen zu einer Verstärkung des gelernten Antwortverhaltens. Letzteres ging mit einer Aufrechterhaltung von motorisch abwartendem („inaktivem“) Verhalten einher und konnte ausschließlich für die langjährig erkrankten und bereits behandelten MP-Patienten nachgewiesen werden. Dieser Zusammenhang kann als weiterer Faktor für das klinisch beobachtbare Phänomen einer sich entwickelnden Inaktivität bei MP-Patienten verstanden werden [195, 196]. Für die impliziten Lernprozesse ließ sich zum einen eine Abhängigkeit zu kortiko-basalen Aufmerksamkeitsleistungen nachweisen. Zum anderen zeigen die Ergebnisse, dass das Verhalten unter dieser Kombination von expliziter Verhaltenskontrolle und implizitem Lernen sowohl durch die Verfügbarkeit von Dopamin als auch durch das Ausmaß der subkortikalen Neurodegeneration (Erkrankungsdauer des MP) beeinträchtigt wird.

Zusammenfassend konnte in der Untersuchungsserie mit drei unterschiedlichen methodischen Ansätzen – neurophysiologisch, behavioral sowie neuropharmakologisch – gezeigt werden, dass subkortikale Strukturen wie der Thalamus und die Basalganglien als Teil des kortiko-basalen Netzwerkes einen spezifischen Beitrag zu kognitiven Prozessen wie selektive Aufmerksamkeit, Verhaltenskontrolle und implizites Lernen leisten. Klinisch relevant wird dies in der Einflussnahme dopaminerger Substitutionstherapie bei der Basalganglienerkrankung Morbus Parkinson. Der Ausgleich des basalganglionären Dopaminmangels beeinträchtigt das implizite, unbewusste Lernverhalten und sollte im Rahmen der medikamentösen Therapie Beachtung finden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Wernicke, C., *Der aphasische Symptomenkomplex: Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. 1874, Breslau: Max Cohn & Weigert. p. 1-22.
2. Norman, D.A. and T. Shallice, *Attention to action: Willed and automatic control of behavior*, in *Consciousness and self-regulation*, R.J. Davidson, G.E. Schwartz, and D. Shapiro, Editors. 1986, Plenum Press: New York. p. 1-18.
3. Luria, A.R., *The higher mental functions and their organization in the brain*, in *Higher Cortical Functions in Mann*. 1966, Basic Books, INC.: New York. p. 5-70.
4. Merker, B., *Consciousness without a cerebral cortex: a challenge for neuroscience and medicine*. *Behav Brain Sci*, 2007. **30**(1): p. 63-81; discussion 81-134.
5. Heyder, K., B. Suchan, and I. Daum, *Cortico-subcortical contributions to executive control*. *Acta Psychol (Amst)*, 2004. **115**(2-3): p. 271-89.
6. Kramer, J.H., et al., *Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002. **72**(2): p. 217-20.
7. Rafal, R.D. and M.I. Posner, *Deficits in human visual spatial attention following thalamic lesions*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987. **84**(20): p. 7349-53.
8. Rieger, M., S. Gauggel, and K. Burmeister, *Inhibition of ongoing responses following frontal, nonfrontal, and basal ganglia lesions*. *Neuropsychology*, 2003. **17**(2): p. 272-82.
9. Royall, D.R., et al., *Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2002. **14**(4): p. 377-405.
10. Middleton, F.A. and P.L. Strick, *Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits*. *Brain Res Brain Res Rev*, 2000. **31**(2-3): p. 236-50.
11. Middleton, F.A. and P.L. Strick, *Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies*. *Brain Cogn*, 2000. **42**(2): p. 183-200.
12. Metzger, C.D., Y.D. van der Werf, and M. Walter, *Functional mapping of thalamic nuclei and their integration into cortico-striatal-thalamo-cortical loops via ultra-high resolution imaging-from animal anatomy to in vivo imaging in humans*. *Front Neurosci*, 2013. **7**: p. 24.
13. Haber, S. and N.R. McFarland, *The place of the thalamus in frontal cortical-basal ganglia circuits*. *Neuroscientist*, 2001. **7**(4): p. 315-24.
14. Bogousslavsky, J., F. Regli, and A. Uske, *Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology, and prognosis*. *Neurology*, 1988. **38**(6): p. 837-48.
15. Fimm, B., et al., *Asymmetries of visual attention after circumscribed subcortical vascular lesions*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. **71**(5): p. 652-7.
16. Van der Werf, Y.D., et al., *Neuropsychology of infarctions in the thalamus: a review*. *Neuropsychologia*, 2000. **38**(5): p. 613-27.
17. Liebermann, D., et al., *A dysexecutive syndrome of the medial thalamus*. *Cortex*, 2013. **49**(1): p. 40-9.
18. de Jong, B.M. and A.M. Paans, *Medial versus lateral prefrontal dissociation in movement selection and inhibitory control*. *Brain Res*, 2007. **1132**(1): p. 139-47.
19. Morein-Zamir, S., et al., *Divergent subcortical activity for distinct executive functions: stopping and shifting in obsessive compulsive disorder*. *Psychol Med*, 2016. **46**(4): p. 829-40.
20. Alexander, G.E., M.R. DeLong, and P.L. Strick, *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*. *Annu Rev Neurosci*, 1986. **9**: p. 357-81.
21. Alexander, G.E., M.D. Crutcher, and M.R. DeLong, *Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions*. *Prog Brain Res*, 1990. **85**: p. 119-46.
22. Baddeley, A. and S. Della Sala, *Working memory and executive control*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1996. **351**(1346): p. 1397-403; discussion 1403-4.

23. Shallice, T. and P. Burgess, *The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1996. **351**(1346): p. 1405-11; discussion 1411-2.
24. Logan, G.D., W.B. Cowan, and K.A. Davis, *On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method*. J Exp Psychol Hum Percept Perform, 1984. **10**(2): p. 276-91.
25. Meyer, D.E. and D.E. Kieras, *A computational theory of executive cognitive processes and multiple-task performance: Part 1. Basic mechanisms*. Psychol Rev, 1997. **104**(1): p. 3-65.
26. Shallice, T., *Multiple levels of control processes*, in *Attention and performance XV: Conscious and nonconscious information processing*, C. Umiltà and M. Moscovitch, Editors. 1994, Oxford University Press: New York. p. 77-111.
27. Burgess, P.W. and T. Shallice, *Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions*. Neuropsychologia, 1996. **34**(4): p. 263-72.
28. Petrides, M. and B. Milner, *Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man*. Neuropsychologia, 1982. **20**(3): p. 249-62.
29. Verfaellie, M. and K.M. Heilman, *Response preparation and response inhibition after lesions of the medial frontal lobe*. Arch Neurol, 1987. **44**(12): p. 1265-71.
30. D'Esposito, M., et al., *Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory*. Brain Res Cogn Brain Res, 1998. **7**(1): p. 1-13.
31. Carter, C.S., et al., *Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(4): p. 1944-8.
32. Garavan, H., et al., *Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction*. Neuroimage, 2002. **17**(4): p. 1820-9.
33. D'Esposito, M., et al., *The neural basis of the central executive system of working memory*. Nature, 1995. **378**(6554): p. 279-81.
34. Van der Werf, Y.D., et al., *Deficits of memory, executive functioning and attention following infarction in the thalamus; a study of 22 cases with localised lesions*. Neuropsychologia, 2003. **41**(10): p. 1330-44.
35. Drewe, E.A., *An experimental investigation of Luria's theory on the effects of frontal lobe lesions in man*. Neuropsychologia, 1975. **13**(4): p. 421-9.
36. Konishi, S., et al., *No-go dominant brain activity in human inferior prefrontal cortex revealed by functional magnetic resonance imaging*. Eur J Neurosci, 1998. **10**(3): p. 1209-13.
37. Konishi, S., et al., *Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI*. Brain, 1999. **122 ( Pt 5)**: p. 981-91.
38. Simson, R., H.G. Vaughan, Jr., and W. Ritter, *The scalp topography of potentials in auditory and visual Go/NoGo tasks*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1977. **43**(6): p. 864-75.
39. Weisbrod, M., et al., *Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task*. Biol Psychiatry, 2000. **47**(1): p. 51-60.
40. Reber, A.S., *Implicit learning of artificial grammars*. Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 1967. **6**: p. 855-863.
41. Reber, A.S., *Implicit learning and tacit knowledge*. Experimental Psychology: General, 1989. **118**: p. 219-235.
42. Berry, D.C. and Z. Dienes, *Towards a Working Characterisation of Implicit Learning*, in *Implicit Learning: Theoretical and Empirical Issues*, D.C. Berry, Editor. 1993, Lawrence Erlbaum Association Ltd.: East Sussex, UK. p. 1-19.
43. Seger, C.A., *Implicit learning*. Psychol Bull, 1994. **115**(2): p. 163-96.
44. Destrebecqz, A. and A. Cleeremans, *Can sequence learning be implicit? New evidence with the process dissociation procedure*. Psychon Bull Rev, 2001. **8**(2): p. 343-50.
45. Henke, K., *A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness*. Nat Rev Neurosci, 2010. **11**(7): p. 523-32.

46. Knowlton, B.J. and D.L. Greenberg, *Implicit learning and memory*. *Handb Clin Neurol*, 2008. **88**: p. 225-36.
47. Packard, M.G. and B.J. Knowlton, *Learning and memory functions of the Basal Ganglia*. *Annu Rev Neurosci*, 2002. **25**: p. 563-93.
48. Saint-Cyr, J.A., A.E. Taylor, and A.E. Lang, *Procedural learning and neostriatal dysfunction in man*. *Brain*, 1988. **111 ( Pt 4)**: p. 941-59.
49. Cohen, A., R.I. Ivry, and S.W. Keele, *Attention and structure in sequence learning*. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 1990. **16**: p. 17-30.
50. Dienes, Z., D. Broadbent, and D. Berry, *Implicit and explicit knowledge bases in artificial grammar learning*. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 1991. **17(5)**: p. 875-87.
51. Nissen, M.J. and P. Bullemer, *Attentional Requirements of Learning - Evidence from Performance-Measures*. *Cognitive Psychology*, 1987. **19(1)**: p. 1-32.
52. Martini, M., et al., *Why should working memory be related to incidentally learned sequence structures?* *Cortex*, 2015. **64**: p. 407-10.
53. Virag, M., et al., *Competition between frontal lobe functions and implicit sequence learning: evidence from the long-term effects of alcohol*. *Exp Brain Res*, 2015. **233(7)**: p. 2081-9.
54. Janacsek, K. and D. Nemeth, *The puzzle is complicated: when should working memory be related to implicit sequence learning, and when should it not? (Response to Martini et al.)*. *Cortex*, 2015. **64**: p. 411-2.
55. Reed, J. and P. Johnson, *Assessing implicit learning with indirect tests: determining what is learned about sequence structure* *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cognit.*, 1994. **20**: p. 585-594.
56. Nussbaum, R.L. and C.E. Ellis, *Alzheimer's disease and Parkinson's disease*. *N Engl J Med*, 2003. **348(14)**: p. 1356-64.
57. de Rijk, M.C., et al., *Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. *Neurology*, 2000. **54(11 Suppl 5)**: p. S21-3.
58. Pringsheim, T., et al., *The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. *Mov Disord*, 2014. **29(13)**: p. 1583-90.
59. Martinez-Martin, P., et al., *The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2011. **26(3)**: p. 399-406.
60. Santos-Garcia, D. and R. de la Fuente-Fernandez, *Impact of non-motor symptoms on health-related and perceived quality of life in Parkinson's disease*. *J Neurol Sci*, 2013. **332(1-2)**: p. 136-40.
61. Barone, P., et al., *The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2009. **24(11)**: p. 1641-9.
62. Foltynie, T., et al., *The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study*. *Brain*, 2004. **127(Pt 3)**: p. 550-60.
63. Aarsland, D., et al., *Frequency of dementia in Parkinson disease*. *Arch Neurol*, 1996. **53(6)**: p. 538-42.
64. Cummings, J.L., *The dementias of Parkinson's disease: prevalence, characteristics, neurobiology, and comparison with dementia of the Alzheimer type*. *Eur Neurol*, 1988. **28 Suppl 1**: p. 15-23.
65. Mayeux, R., et al., *A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender*. *Arch Neurol*, 1992. **49(5)**: p. 492-7.
66. Jellinger, K.A., *Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease*. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015. **122(10)**: p. 1429-40.
67. Peran, P., et al., *Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature*. *Brain*, 2010. **133(11)**: p. 3423-33.

68. Dauer, W. and S. Przedborski, *Parkinson's disease: mechanisms and models*. Neuron, 2003. **39**(6): p. 889-909.
69. Braak, H., et al., *Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages)*. J Neurol, 2002. **249 Suppl 3**: p. III/1-5.
70. Braak, H., et al., *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. Neurobiol Aging, 2003. **24**(2): p. 197-211.
71. Hornykiewicz, O., *Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function*. Pharmacol Rev, 1966. **18**(2): p. 925-64.
72. Kish, S.J., K. Shannak, and O. Hornykiewicz, *Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications*. N Engl J Med, 1988. **318**(14): p. 876-80.
73. Fluxe, K., et al., *The origin of the dopamine nerve terminals in limbic and frontal cortex. Evidence for meso-cortico dopamine neurons*. Brain Res, 1974. **82**(2): p. 349-55.
74. Floresco, S.B. and O. Magyar, *Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory*. Psychopharmacology (Berl), 2006. **188**(4): p. 567-85.
75. Frank, M.J., L.C. Seeberger, and C. O'Reilly R, *By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism*. Science, 2004. **306**(5703): p. 1940-3.
76. Seger, C.A., *The basal ganglia in human learning*. Neuroscientist, 2006. **12**(4): p. 285-90.
77. Gotham, A.M., R.G. Brown, and C.D. Marsden, *'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa*. Brain, 1988. **111 ( Pt 2)**: p. 299-321.
78. Cools, R., et al., *Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands*. Cereb Cortex, 2001. **11**(12): p. 1136-43.
79. Cools, R., et al., *L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease*. Neuropsychologia, 2003. **41**(11): p. 1431-41.
80. Swinson, R., et al., *Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication*. Neuropsychologia, 2000. **38**(5): p. 596-612.
81. Jahanshahi, M., et al., *Medication impairs probabilistic classification learning in Parkinson's disease*. Neuropsychologia, 2010. **48**(4): p. 1096-103.
82. Lange, K.W., et al., *L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction*. Psychopharmacology (Berl), 1992. **107**(2-3): p. 394-404.
83. Dimberger, G. and M. Jahanshahi, *Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review*. J Neuropsychol, 2013. **7**(2): p. 193-224.
84. Kudlicka, A., L. Clare, and J.V. Hindle, *Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis*. Mov Disord, 2011. **26**(13): p. 2305-15.
85. Elgh, E., et al., *Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study*. Eur J Neurol, 2009. **16**(12): p. 1278-84.
86. Janvin, C.C., D. Aarsland, and J.P. Larsen, *Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study*. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2005. **18**(3): p. 149-54.
87. Williams-Gray, C.H., et al., *Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort*. Brain, 2007. **130**(Pt 7): p. 1787-98.
88. Bokura, H., S. Yamaguchi, and S. Kobayashi, *Event-related potentials for response inhibition in Parkinson's disease*. Neuropsychologia, 2005. **43**(6): p. 967-75.
89. Cooper, J.A., et al., *Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease*. Brain, 1994. **117 ( Pt 3)**: p. 517-29.
90. Tachibana, H., et al., *Electrophysiological analysis of cognitive slowing in Parkinson's disease*. J Neurol Sci, 1997. **149**(1): p. 47-56.

91. Nagano-Saito, A., et al., *Effect of mild cognitive impairment on the patterns of neural activity in early Parkinson's disease*. *Neurobiol Aging*, 2014. **35**(1): p. 223-31.
92. Nagano-Saito, A., et al., *Dopamine depletion impairs frontostriatal functional connectivity during a set-shifting task*. *J Neurosci*, 2008. **28**(14): p. 3697-706.
93. Dirnberger, G., C.D. Frith, and M. Jahanshahi, *Executive dysfunction in Parkinson's disease is associated with altered pallidal-frontal processing*. *Neuroimage*, 2005. **25**(2): p. 588-99.
94. Lozza, C., et al., *Executive processes in Parkinson's disease: FDG-PET and network analysis*. *Hum Brain Mapp*, 2004. **22**(3): p. 236-45.
95. Beste, C., et al., *Response inhibition subprocesses and dopaminergic pathways: basal ganglia disease effects*. *Neuropsychologia*, 2010. **48**(2): p. 366-73.
96. Wilkinson, L., Z. Khan, and M. Jahanshahi, *The role of the basal ganglia and its cortical connections in sequence learning: evidence from implicit and explicit sequence learning in Parkinson's disease*. *Neuropsychologia*, 2009. **47**(12): p. 2564-73.
97. van Tilborg, I. and W. Hulstijn, *Implicit motor learning in patients with Parkinson's and Alzheimer's disease: differences in learning abilities?* *Motor Control*, 2010. **14**(3): p. 344-61.
98. Ferraro, F.R., D.A. Balota, and L.T. Connor, *Implicit memory and the formation of new associations in nondemented Parkinson's disease individuals and individuals with senile dementia of the Alzheimer type: a serial reaction time (SRT) investigation*. *Brain Cogn*, 1993. **21**(2): p. 163-80.
99. Smith, J., R.J. Siegert, and J. McDowall, *Preserved implicit learning on both the serial reaction time task and artificial grammar in patients with Parkinson's disease*. *Brain and Cognition*, 2001. **45**(3): p. 378-391.
100. Werheid, K., et al., *Rule learning in a serial reaction time task: an fMRI study on patients with early Parkinson's disease*. *Brain Res Cogn Brain Res*, 2003. **16**(2): p. 273-84.
101. Siegert, R.J., et al., *Is implicit sequence learning impaired in Parkinson's disease? A meta-analysis*. *Neuropsychology*, 2006. **20**(4): p. 490-5.
102. Fabiani, M., G. Gratton, and M.G.H. Coles, *Event-related brain potentials: Methods, theory, and applications*, in *Handbook of psychophysiology* J.T. Cacioppo, L.G. Tassinary, and G.G. Berntson, Editors. 2000, Cambridge University Press.: Cambridge, England. p. 53-84.
103. Donchin, E., *Use of scalp distribution as a dependent variable in event-related potential studies: Excerpts of preconference correspondence.*, in *Multidisciplinary perspectives in event-related brain potentials research*, D. Otto, Editor. 1978, U.S. Government Printing Office: Washington, DC. p. 501-510.
104. Huang, W.J., W.W. Chen, and X. Zhang, *The neurophysiology of P 300--an integrated review*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015. **19**(8): p. 1480-8.
105. Key, A.P., G.O. Dove, and M.J. Maguire, *Linking brainwaves to the brain: an ERP primer*. *Dev Neuropsychol*, 2005. **27**(2): p. 183-215.
106. Sutton, S., et al., *Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty*. *Science*, 1965. **150**(3700): p. 1187-8.
107. Overtoom, C.C., et al., *Associations between event-related potentials and measures of attention and inhibition in the Continuous Performance Task in children with ADHD and normal controls*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998. **37**(9): p. 977-85.
108. Donchin, E. and M. Coles, *Is the P300 component a manifestation of context updating?* . *Behavioral & Brain Sciences*, 1988. **11**: p. 357-427.
109. Verleger, R., *Event-related potentials and memory: A critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3*. *Behavioral and Brain Sciences*, 1988. **11**: p. 343-356.
110. Falkenstein, M., et al., *Late ERP components in visual and auditory Go/Nogo tasks*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1995. **96**(1): p. 36-43.

111. Jodo, E. and K. Inoue, *Effects of practice on the P300 in a Go/NoGo task*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1990. **76**(3): p. 249-57.
112. Donchin, E., G.A. Miller, and L.A. Farwell, *The endogenous components of the event-related potential--a diagnostic tool?* *Prog Brain Res*, 1986. **70**: p. 87-102.
113. Kiefer, M., et al., *The time course of brain activations during response inhibition: evidence from event-related potentials in a go/no go task*. *Neuroreport*, 1998. **9**(4): p. 765-70.
114. He, B., et al., *A cortical potential imaging analysis of the P300 and novelty P3 components*. *Hum Brain Mapp*, 2001. **12**(2): p. 120-30.
115. Verleger, R., et al., *Reduction of P3b in patients with temporo-parietal lesions*. *Brain Res Cogn Brain Res*, 1994. **2**(2): p. 103-16.
116. Rektor, I., et al., *Event-related potentials, CNV, readiness potential, and movement accompanying potential recorded from posterior thalamus in human subjects. A SEEG study*. *Neurophysiol Clin*, 2001. **31**(4): p. 253-61.
117. Kropotov, J.D. and S.C. Etlinger, *Human depth ERP in a visual threshold recognition task*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1991. **79**(1): p. 45-51.
118. Katayama, Y., T. Tsukiyama, and T. Tsubokawa, *Thalamic negativity associated with the endogenous late positive component of cerebral evoked potentials (P300): recordings using discriminative aversive conditioning in humans and cats*. *Brain Res Bull*, 1985. **14**(3): p. 223-6.
119. Velasco, M., et al., *Subcortical correlates of the P300 potential complex in man to auditory stimuli*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1986. **64**(3): p. 199-210.
120. Ritter, W. and H.G. Vaughan, Jr., *Averaged evoked responses in vigilance and discrimination: a reassessment*. *Science*, 1969. **164**(3877): p. 326-8.
121. Squires, N.K., K.C. Squires, and S.A. Hillyard, *Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1975. **38**(4): p. 387-401.
122. Eimer, M., *Effects of attention and stimulus probability on ERPs in a Go/Nogo task*. *Biol Psychol*, 1993. **35**(2): p. 123-38.
123. Kamarajan, C., et al., *Spatial-anatomical mapping of NoGo-P3 in the offspring of alcoholics: evidence of cognitive and neural disinhibition as a risk for alcoholism*. *Clin Neurophysiol*, 2005. **116**(5): p. 1049-61.
124. Smith, J.L., S.J. Johnstone, and R.J. Barry, *Inhibitory processing during the Go/NoGo task: an ERP analysis of children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Clin Neurophysiol*, 2004. **115**(6): p. 1320-31.
125. Pfefferbaum, A. and J.M. Ford, *ERPs to stimuli requiring response production and inhibition: effects of age, probability and visual noise*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1988. **71**(1): p. 55-63.
126. Pfefferbaum, A., et al., *ERPs to response production and inhibition*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1985. **60**(5): p. 423-34.
127. Kopp, B., et al., *N2, P3 and the lateralized readiness potential in a nogo task involving selective response priming*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996. **99**(1): p. 19-27.
128. Verleger, R., *The true P3 is hard to see: some comments on Kok's (1986) paper on degraded stimuli*. *Biol Psychol*, 1988. **27**(1): p. 45-50.
129. Bokura, H., S. Yamaguchi, and S. Kobayashi, *Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task*. *Clin Neurophysiol*, 2001. **112**(12): p. 2224-32.
130. Kiefer, M., et al., *The time course of brain activations during response inhibition: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo-task*. *NeuroReport*, 1998. **9**(4): p. 765-770.
131. Strik, W.K., et al., *Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition: evidence for phasic frontal lobe activation*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998. **108**(4): p. 406-13.

132. Walter, W.G., et al., *Contingent Negative Variation: An Electric Sign of Sensorimotor Association and Expectancy in the Human Brain*. Nature, 1964. **203**: p. 380-4.
133. Birbaumer, N., et al., *Slow potentials of the cerebral cortex and behavior*. Physiol Rev, 1990. **70**(1): p. 1-41.
134. Haagh, S.A. and C.H. Brunia, *Anticipatory response-relevant muscle activity, CNV amplitude and simple reaction time*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1985. **61**(1): p. 30-9.
135. Rohrbaugh, J.W., K. Syndulko, and D.B. Lindsley, *Brain wave components of the contingent negative variation in humans*. Science, 1976. **191**(4231): p. 1055-7.
136. Wascher, E., et al., *Preparation for action: an ERP study about two tasks provoking variability in response speed*. Psychophysiology, 1996. **33**(3): p. 262-72.
137. Bares, M. and I. Rektor, *Basal ganglia involvement in sensory and cognitive processing. A depth electrode CNV study in human subjects*. Clin Neurophysiol, 2001. **112**(11): p. 2022-30.
138. Purzner, J., et al., *Involvement of the basal ganglia and cerebellar motor pathways in the preparation of self-initiated and externally triggered movements in humans*. J Neurosci, 2007. **27**(22): p. 6029-36.
139. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study, G., *Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2001. **345**(13): p. 956-63.
140. Deuschl, G., et al., *A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2006. **355**(9): p. 896-908.
141. Krack, P., et al., *Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2003. **349**(20): p. 1925-34.
142. Schuurman, P.R., et al., *A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor*. N Engl J Med, 2000. **342**(7): p. 461-8.
143. Gruber, D., et al., *Pallidal and thalamic deep brain stimulation in myoclonus-dystonia*. Mov Disord, 2010. **25**(11): p. 1733-43.
144. Benabid, A.L., et al., *Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders*. Mov Disord, 1998. **13 Suppl 3**: p. 119-25.
145. Tagliati, M., et al., *Long-Term management of DBS in dystonia: response to stimulation, adverse events, battery changes, and special considerations*. Mov Disord, 2011. **26 Suppl 1**: p. S54-62.
146. Gross, R.E. and A.M. Lozano, *Advances in neurostimulation for movement disorders*. Neurol Res, 2000. **22**(3): p. 247-58.
147. Plenz, D. and S.T. Kital, *A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus*. Nature, 1999. **400**(6745): p. 677-82.
148. Lozano, A.M., et al., *Deep brain stimulation for Parkinson's disease: disrupting the disruption*. Lancet Neurol, 2002. **1**(4): p. 225-31.
149. Foffani, G., et al., *300-Hz subthalamic oscillations in Parkinson's disease*. Brain, 2003. **126**(Pt 10): p. 2153-63.
150. Kuhn, A.A., et al., *Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance*. Brain, 2004. **127**(Pt 4): p. 735-46.
151. Marsden, J.F., et al., *Coherence between cerebellar thalamus, cortex and muscle in man: cerebellar thalamus interactions*. Brain, 2000. **123 ( Pt 7)**: p. 1459-70.
152. Munte, T.F., et al., *Contribution of subcortical structures to cognition assessed with invasive electrophysiology in humans*. Front Neurosci, 2008. **2**(1): p. 72-8.
153. Behrens, T.E., et al., *Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging*. Nat Neurosci, 2003. **6**(7): p. 750-7.
154. Guillery, R.W. and S.M. Sherman, *The thalamus as a monitor of motor outputs*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2002. **357**(1428): p. 1809-21.

155. Guillery, R.W. and S.M. Sherman, *Thalamic relay functions and their role in corticocortical communication: generalizations from the visual system*. *Neuron*, 2002. **33**(2): p. 163-75.
156. Klostermann, F., L.K. Krugel, and F. Ehlen, *Functional roles of the thalamus for language capacities*. *Front Syst Neurosci*, 2013. **7**: p. 32.
157. Yuan, R., et al., *Functional topography of the thalamocortical system in human*. *Brain Struct Funct*, 2016. **221**(4): p. 1971-84.
158. Fan, J., et al., *The activation of attentional networks*. *Neuroimage*, 2005. **26**(2): p. 471-9.
159. Minzenberg, M.J., et al., *Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia*. *Arch Gen Psychiatry*, 2009. **66**(8): p. 811-22.
160. Polich, J., *P300, probability, and interstimulus interval*. *Psychophysiology*, 1990. **27**(4): p. 396-403.
161. Verleger, R., P. Jaskowski, and B. Wauschkuhn, *Suspense and surprise: on the relationship between expectancies and P3*. *Psychophysiology*, 1994. **31**(4): p. 359-69.
162. Goldstein, A., K.M. Spencer, and E. Donchin, *The influence of stimulus deviance and novelty on the P300 and novelty P3*. *Psychophysiology*, 2002. **39**(6): p. 781-90.
163. Cummings, J.L., *Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates*. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1988. **1**(1): p. 24-36.
164. Emre, M., *Dementia associated with Parkinson's disease*. *Lancet Neurol*, 2003. **2**(4): p. 229-37.
165. Mahieux, F., et al., *Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998. **64**(2): p. 178-83.
166. Litvan, I., et al., *Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991. **54**(1): p. 25-9.
167. Pillon, B., et al., *Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy*. *Neurology*, 1991. **41**(5): p. 634-43.
168. Lord, S., et al., *Executive dysfunction and attention contribute to gait interference in 'off' state Parkinson's Disease*. *Gait Posture*, 2010. **31**(2): p. 169-74.
169. Selkoe, D.J., *Alzheimer's disease is a synaptic failure*. *Science*, 2002. **298**(5594): p. 789-91.
170. Giacobini, E., *Cholinergic function and Alzheimer's disease*. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2003. **18**(Suppl 1): p. S1-5.
171. Klostermann, F., et al., *Mental chronometry of target detection: human thalamus leads cortex*. *Brain*, 2006. **129**(Pt 4): p. 923-31.
172. Polich, J., *Bifurcated P300 peaks: P3a and P3b revisited?* *J Clin Neurophysiol*, 1988. **5**(3): p. 287-94.
173. Marzinzik, F., et al., *The human thalamus is crucially involved in executive control operations*. *J Cogn Neurosci*, 2008. **20**(10): p. 1903-14.
174. Chun, J., et al., *Can P300 distinguish among schizophrenia, schizoaffective and bipolar I disorders? An ERP study of response inhibition*. *Schizophr Res*, 2013. **151**(1-3): p. 175-84.
175. Marsden, C.D., *The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture*. *Neurology*, 1982. **32**(5): p. 514-39.
176. Nikulin, V.V., et al., *Anticipatory activity in the human thalamus is predictive of reaction times*. *Neuroscience*, 2008. **155**(4): p. 1275-83.
177. Lombardi, W.J., et al., *Cognitive deficits in patients with essential tremor*. *Neurology*, 2001. **57**(5): p. 785-90.
178. Woods, S.P., et al., *Executive dysfunction and neuropsychiatric symptoms predict lower health status in essential tremor*. *Cogn Behav Neurol*, 2008. **21**(1): p. 28-33.

179. Gasparini, M., et al., *Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study*. J Neurol, 2001. **248**(5): p. 399-402.
180. Marzinzik, F., et al., *Dysfunctional action control as a specific feature of Parkinson's disease*. J Neural Transm, 2015. **122**(8): p. 1125-33.
181. O'Brien, T.J., et al., *The contribution of executive control on verbal-learning impairment in patients with Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease*. Arch Clin Neuropsychol, 2009. **24**(3): p. 237-44.
182. Petrova, M., M. Raycheva, and L. Traykov, *Cognitive profile of the earliest stage of dementia in Parkinson's disease*. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2012. **27**(8): p. 614-9.
183. Lewis, S.J., et al., *Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry*. J Neurosci, 2003. **23**(15): p. 6351-6.
184. Lees, A.J. and E. Smith, *Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease*. Brain, 1983. **106 (Pt 2)**: p. 257-70.
185. Plotnik, M., et al., *Effects of cognitive function on gait and dual tasking abilities in patients with Parkinson's disease suffering from motor response fluctuations*. Exp Brain Res, 2011. **208**(2): p. 169-79.
186. Plotnik, M., et al., *Postural instability and fall risk in Parkinson's disease: impaired dual tasking, pacing, and bilateral coordination of gait during the "ON" medication state*. Exp Brain Res, 2011. **210**(3-4): p. 529-38.
187. Ratcliff, R. and P.L. Smith, *A comparison of sequential sampling models for two-choice reaction time*. Psychol Rev, 2004. **111**(2): p. 333-67.
188. Logie, R.H., et al., *Is there a specific executive capacity for dual task coordination? Evidence from Alzheimer's disease*. Neuropsychology, 2004. **18**(3): p. 504-13.
189. MacPherson, S.E., et al., *Specific AD impairment in concurrent performance of two memory tasks*. Cortex, 2007. **43**(7): p. 858-65.
190. Marzinzik, F., et al., *Modulation of habit formation by levodopa in Parkinson's disease*. PLoS One, 2011. **6**(11): p. e27695.
191. Geffe, S., et al., *The single intake of levodopa modulates implicit learning in drug naive, de novo patients with idiopathic Parkinson's disease*. J Neural Transm (Vienna), 2016. **123**(6): p. 601-10.
192. Frank, M.J., et al., *Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism*. Science, 2007. **318**(5854): p. 1309-12.
193. Auyeung, M., et al., *Impulse control disorders in Chinese Parkinson's disease patients: the effect of ergot derived dopamine agonist*. Parkinsonism Relat Disord, 2011. **17**(8): p. 635-7.
194. Hassan, A., et al., *Dopamine agonist-triggered pathological behaviors: surveillance in the PD clinic reveals high frequencies*. Parkinsonism Relat Disord, 2011. **17**(4): p. 260-4.
195. Bryant, M.S., et al., *Relationship of falls and fear of falling to activity limitations and physical inactivity in Parkinson's disease*. J Aging Phys Act, 2015. **23**(2): p. 187-93.
196. van Nimwegen, M., et al., *Physical inactivity in Parkinson's disease*. J Neurol, 2011. **258**(12): p. 2214-21.
197. Gamble, K.R., et al., *Implicit sequence learning in people with Parkinson's disease*. Front Hum Neurosci, 2014. **8**: p. 563.
198. Starns, J.J. and R. Ratcliff, *The effects of aging on the speed-accuracy compromise: Boundary optimality in the diffusion model*. Psychol Aging, 2010. **25**(2): p. 377-90.
199. Graef, S., et al., *Differential influence of levodopa on reward-based learning in Parkinson's disease*. Front Hum Neurosci, 2010. **4**: p. 169.
200. Peterson, D.A., et al., *Probabilistic reversal learning is impaired in Parkinson's disease*. Neuroscience, 2009. **163**(4): p. 1092-101.

## 6 Danksagung

Meinen herzlichen Dank spreche ich allen aus, die meine wissenschaftliche und klinische Entwicklung mit Kopf und Herz unterstützt haben. Sehr viele Menschen haben mich begleitet und mich mit ihren kritischen Nachfragen, ihren Ideen, ihrem Vorleben und ihrem Vertrauen sehr bereichert.

Ich danke Heiner Audebert, Guido Biele, Friedrich Boegner, Miriam Bomelburg, Chung-Fu Chun, Michael Colla, Gabriel Curio, Patrica Deldin, Christoph Doletschek, Felicitas Ehlen, Matthias Endres, Sarah Geffe, Jakob Gogarten, Susanne Graef, Hauke Heekeren, Anja Hermann, Johann Jende, Robert Walter-Jochum, Constanze Jugel, Fabian Klostermann, Markus Kiefer, Brooks King-Casas, Catarina Kordsachia, Andrea Kühn, Lea Krugel, Doris Krüger, Andreas Lüscho, Brendan Maher, Peter Marx, Arne Mehl, Vadim Nikulin, Charlotte Rewitzer, Daniela Roesch Ely, Katharina Schindlbeck, Sepp Seyfert, Manfred Spitzer, Hannes Thiedt, Michael Wahl, Joachim Weber und Matthias Weisbrod.

Sehr dankbar bin ich meinem Chef Heiner Audebert, der mich in den zurückliegenden Jahren mit großer Umsicht gefordert und gefördert hat.

Die vorgestellten Studien sind in unserer Arbeitsgruppe Motorik und Kognition mit Fabian Klostermann entstanden. Herzlichen Dank Fabian, den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sowie den Doktorandinnen und Doktoranden für eure Unterstützung.

Die vielen Untersuchungen wären nicht möglich gewesen, wenn nicht die Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörigen mit viel Engagement und Verbindlichkeit an den Studien teilgenommen hätten. Ich bedanke mich bei den Patientinnen und Patienten der Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie sowie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Charité sowie deren Angehörigen.

Zudem möchte meinen Vater und meinen Freunden Jens, Robert und Tobias Dank sagen, die mich in der Erstellung motiviert oder einfach auf andere Gedanken gebracht haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Frau Kristin und meinen Kindern Lene, Linn und Johan, die mich nicht selten liebevoll abgelenkt, mir aber auch mit ihrer Kreativität, Energie und ihren Freuden viele Impulse geben haben.

## 7 Eidesstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen/ Wissenschaftlern und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 28.08.2016

Dr. Frank Marzinzik